

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Programa Oficial de Doctorado en Farmacia



Riesgo Cardiovascular Asociado al Consumo de Antiinflamatorios No Esteroideos

José Luis Sánchez Serrano

Granada Mayo 2016

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: José Luis Sánchez Serrano

ISBN: 978-84-9125-972-5

URI: <http://hdl.handle.net/10481/44015>

Riesgo Cardiovascular Asociado al Consumo de Antiinflamatorios No Esteroideos

Memoria que presenta **José Luis Sánchez Serrano** para
aspirar al grado de Doctor en Farmacia

Esta tesis doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. José María Tenias Burillo

Mayo 2016

El doctorando José Luis Sánchez Serrano y el director de la tesis José María Tenias Burillo, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada a 4 de Abril de 2016

Director/es de la Tesis

Doctorando

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'JMTB', written over a horizontal line.

Fdo.: José María Tenias Burillo

Fdo.: Jose Luis Sánchez Serrano

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido un proyecto largo y no exento de dificultades, pero gracias a las siguientes personas he logrado finalizarlo con gran orgullo. Quisiera reconocerles la ayuda y el apoyo que me han dado, y que tanto he necesitado para realizar este trabajo:

A mi director de tesis, Chema por el tiempo y la confianza que me ha dado. Sus consejos, paciencia, conocimientos y experiencia han sido indispensables para la realización de esta tesis.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan porque me apoyaron desde el principio y han sabido ayudarme en las carencias que yo tengo.

A mis padres Jacinta y José Luis, a mi hermana Ana, y a mis suegros Juan Antonio y Conchi y a mis cuñados por estar siempre cuando les he necesitado, por su apoyo, sus ánimos, su amor incondicional y por creer siempre en mí.

A mi mujer María José, por animarme e inspirarme a emprender este proyecto, sin el germen de sus ideas no hubiese sido posible obtener estos frutos. Por compartir siempre conmigo los éxitos y las dificultades, por animarme y empujarme siempre hacia adelante en los momentos difíciles.

Al motor de mi vida, mis hijos Marcos y Diego, el tiempo que he estado sin ellos, sin duda será recompensado.

RESUMEN DE LA TESIS PARA SU INCLUSIÓN EN LA BASE DE DATOS DE TESIS DOCTORALES (TESEO)

Justificación

La seguridad de los AINE, tanto los considerados tradicionales como los inhibidores selectivos de la COX-2 coxibs, han sido seriamente cuestionados recientemente, los AINE y los coxibs se asocian a otros efectos adversos gastrointestinales, renales y cardiovasculares graves. Aunque la mayor parte del debate sobre esta clase de fármacos se ha centrado en su relación con los inhibidores selectivos de la COX-2 y su asociación con el infarto de miocardio, los AINE constituyen uno de los grupos terapéuticos más usados por la población. En este contexto creemos que se debe seguir realizando estudios epidemiológicos de base poblacional que evalúen los efectos cardiovasculares de los AINE. En sus condiciones reales de uso en la población, con la idea de poder contribuir a una mejor cuantificación del riesgo a identificar posibles modificadores del efecto que pudieran ayudar en la identificación de pacientes susceptibles e introducir medidas de reducción del riesgo.

Hipótesis

A partir de estudios epidemiológicos, experimentales y observacionales, hay evidencia de que los AINE podrían tener efectos cardiovasculares que estarían producidos por su capacidad para inhibir la síntesis de la ciclooxigenasa, enzima que tiene un papel fundamental como modulador de la función hemodinámica, transporte de iones, y de síntesis y acción de hormonas renales. La mayoría de las personas aparentemente sanas que toman dosis terapéuticas y con duración limitada de estos fármacos los toleran sin

que lleguen a producir en ellas efectos adversos. Sin embargo, determinados grupos de personas con determinada comorbilidad el uso de AINE de forma crónica y altas dosis podría llegar a desencadenar un SCA. El uso seguro de estos fármacos pasa por cuantificar cual es el riesgo real de estos fármacos en el desarrollo de esos efectos adversos e identificar cuales son los grupos de pacientes con un riesgo alto de sufrir estos efectos adversos.

Objetivos

- Evaluar y cuantificar la asociación entre el riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo y el uso previo de AINE en la población general.
- Estimar la incidencia de un síndrome coronario agudo (SCA) en la población general de referencia del Hospital Mancha Centro en el periodo 2008-2012
- Determinar el riesgo de un SCA en consumidores de AINE, globalmente y para cada una de las familias de AINE.
- Estimar la magnitud de la asociación entre el consumo de AINE y el riesgo de un SCA, de forma general y por familias de AINE.
- Valorar la posible modificación de efecto en la asociación entre AINE y SCA en relación a la edad, sexo y comorbilidad del paciente.
- Evaluar la relación funcional entre el tiempo de exposición al consumo de AINE y el riesgo de un SCA
- Comprobar la robustez de las asociaciones mediante su estimación con tres diseños: un estudio longitudinal de cohortes, uno de casos cruzados y de casos y controles.

Metodología

Se han realizado tres diferentes estudios de investigación: el primero de casos cruzados, el segundo de cohortes y el tercero de casos y controles, en el que en los tres trabajos hemos relacionado el consumo de AINE con el SCA, para ello obtenemos todos los consumos de AINE durante 5 años desde el 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre de 2012, a través de la base de datos del consumo farmacéutico del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM), mientras que los datos de los pacientes se obtenían a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Hospital Mancha-Centro.

Resultados

Los estudios realizados muestran un aumento de riesgo cardiovascular relacionado con el uso de AINE, en el estudio de casos cruzados se seleccionaron 1.317 casos a los que se tipificó su exposición a AINE en el mes previo al ingreso, comparándolo con la exposición en el mes previo situada 3 y 6 meses antes del episodio. En general, se observa un exceso de riesgo significativo asociado al consumo previo de AINE. Con un incremento relativo del riesgo de SCA del 42% (IC95% 6 a 90%), siendo algo mayor cuando el AINE se consumió de forma combinada. Dentro de las familias de AINE, las alcanonas (nabumetona) representan el mayor riesgo de sufrir un SCA, seguido de los derivados Acéticos y los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2 COX-2, mientras que el ibuprofeno, el medicamento más prescrito de la serie se asoció con un incremento moderado de sufrir un SCA (OR 1,2; IC95% 0,83-1,3).

En el estudio de cohortes, se seleccionaron 116.686 pacientes de los cuales estuvieron expuestos a AINE 64.187 (54,99% de la muestra). El consumo de AINE se asoció a un aumento en el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo, RR 3,64; IC95% 2,94 a 4,52; $p < 0,001$. El tipo de AINE se relacionó de forma diferente con el riesgo de un evento coronario. La asociación fue positiva y estadísticamente significativa para el grupo de alcanonas como la nabumetona (RR 18; IC95% 2,53 a 127; $p = 0,004$), propiónicos como el ibuprofeno (RR 2,58; IC95% 2,16 a 3,69; $p < 0,001$), arilacéticos como el diclofenaco (RR 1,88; IC95% 1,6 a 2,22; $p < 0,001$) y coxibs como el celecoxib (RR 1,55; IC95% 1,25 a 1,92; $p < 0,001$).

Mientras que en el último estudio de casos y controles, el consumo de AINE no se asoció a un aumento en el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo (RR 1,07; IC95% 0,90 a 1,25; $p < 0,001$). El tipo de AINE se relacionó de forma diferente con el riesgo de un evento cardiovascular. La asociación fue positiva y estadísticamente significativa para el diclofenaco (RR 1,88; IC95% 1,6 a 2,22; $p < 0,001$), ibuprofeno a altas dosis superiores a 1.800 mg diarias (RR 1,55; IC95% 1,25 a 1,6; $p < 0,001$) y en los coxibs (RR 1,35; IC95% 1,13 a 1,55; $p < 0,001$). En los demás AINE no se observó aumento de riesgo cardiovascular.

Conclusiones

1. El consumo de antiinflamatorios no esteroideos en los pacientes pertenecientes a una población de referencia sanitaria se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo.
2. Se observa una modificación de efecto en esta asociación, de forma que los pacientes con una mayor comorbilidad presentaron una asociación entre AINE y

síndrome coronario agudo más marcada que la estimada en pacientes menos graves.

3. Los grupos de AINE considerados como tradicionales como los propinoicos y los derivados acéticos, presentan mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular por delante de los inhibidores selectivos de la COX-2.
4. De forma individual, los AINE con mayor riesgo cardiovascular según nuestro estudio han sido Nabumetona, el Ibuprofeno y el Diclofenaco.
5. El único AINE que demostró mayor riesgo cardiovascular en relación con el tiempo administrado fue el Ibuprofeno.
6. Los AINE más seguros desde el punto de vista cardiovascular son los Oxicams.
7. El diseño epidemiológico puede influir en los resultados obtenidos, siendo las estimaciones más robustas cuando se controlan por diseño los factores de riesgo individuales (diseño de casos cruzados), frente a los estudios de cohortes poblacionales y los de casos y controles hospitalarios, más propensos a sesgos de selección y a un control inadecuado de los factores de confusión.
8. El consumo de AINE se debería realizar bajo prescripción médica por el menor tiempo y a la menor dosis posible
9. Es necesario dar a conocer a la población los riesgos cardiovasculares que producen los AINE para concienciarlos de los posibles efectos adversos asociados a la automedicación.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1-64
1.1 <i>Farmacoepidemiología</i>	2
1.1.1 Historia de la farmacoepidemiología	4
1.1.2 Estado actual de la farmacoepidemiología. La farmacoepidemiología en España	8
1.1.3 Bases de datos sanitarias informatizadas y su uso para estudios farmacoepidemiológicos .	9
1.1.1.1 Requisitos de las bases de datos para su uso en epidemiología	10
1.1.1.2 Ventajas de las bases de datos informatizadas	11
1.1.1.3 Tipos de bases de datos informatizadas	16
1.1.1.4 Bases de datos automatizados en España: el proyecto BIFAP	18
1.1.1.5 Investigación epidemiológica aplicada al estudio de efectos adversos y beneficios de los medicamentos	19
1.1.4 Diseño del estudio y fuentes de datos	20
1.1.4.1 Consideraciones generales sobre la exposición: función de riesgo y ventana de exposición ..	21
1.1.4.2 Definición del resultado	23
1.1.4.3 Análisis	24
1.2 <i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>	26
1.2.1 Antecedentes históricos	27
1.2.2 Mecanismo de acción	29
1.2.2.1 Inhibición de la síntesis de las prostaglandinas	32
1.2.3 Acciones farmacológicas con interés terapéutico	34
1.2.3.1 Acción analgésica	34
1.2.3.2 Acción antitérmica	36
1.2.3.3 Acción antiinflamatoria	37
1.2.3.4 Acción antiagregante plaquetaria	39
1.2.3.5 Acción uricosúrica	40

1.2.4 Efectos adversos de los AINE	40
1.2.4.1 De localización gastrointestinal.....	40
1.2.4.2 De localización renal	42
1.2.4.3 De localización hepática	44
1.2.4.4 Reacciones a nivel cutáneo	44
1.2.4.5 Efectos adversos relacionados con la gestación	45
1.2.4.6 Fenómenos de hipersensibilidad	45
1.2.4.7 Reacciones hematológicas	46
1.2.4.8 Reacciones cardiovasculares.....	46
1.2.5 Interacciones de los AINE.....	48
1.3 <i>Síndrome coronario agudo</i>	50
1.3.1 Aspectos fisiopatológicos: Participación de la rotura aguda de la placa aterosclerótica	51
1.3.2 Tratamiento inicial.....	53
1.3.3 Estratificación de riesgos después de infarto y tratamiento	56
1.4 <i>Revisión y descripción de los estudios epidemiológicos publicados sobre el tema correspondiente</i>	58
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	65
3. HIPÓTESIS	66
4. OBJETIVOS	67
4.1 <i>Objetivos generales</i>	67
4.2 <i>Objetivos específicos</i>	67
5. MATERIAL Y MÉTODOS	68-81
5.1 <i>Ámbito del estudio</i>	68
5.2 <i>Diseño del estudio</i>	68

5.2.1 Caso cruzado o casecrossover	68
5.2.2 Estudio de cohortes	70
5.2.3 Estudio de casos y controles.....	71
5.3 <i>Población de estudio</i>	71
5.3.1 Casos cruzados	71
5.3.2 Estudio de cohortes.....	72
5.3.3 Estudio de casos y controles.....	72
5.4 <i>Estimación del tamaño muestral</i>	73
5.5 <i>Fuente de datos</i>	74
5.5.1 DIGITALIS®	74
5.5.2 Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).....	75
5.6 <i>Variables</i>	76
5.6.1 Eventos (variable de resultado)	76
5.6.2 Variables independientes.....	76
5.7 <i>Análisis de los datos</i>	80
5.7.1 Estudio de casos cruzados	80
5.7.2 Estudio de cohortes	80
5.7.3 Estudio de casos y controles.....	81
6. RESULTADOS	82-99
6.1 <i>Descripción del Área Sanitaria Mancha Centro</i>	82
6.2 <i>Incidencia de síndrome coronario agudo y de exposición a AINE</i>	84
6.3 <i>Descripción de los pacientes con un Síndrome Coronario Agudo</i>	85
6.4 <i>Descripción de la población según su exposición a AINE</i>	86
6.5 <i>Resultados del estudio de casos cruzados</i>	88
6.6 <i>Resultados del estudio de cohortes</i>	93
6.7 <i>Resultados del estudio de casos y controles</i>	96
7. DISCUSIÓN	100-118
7.1 <i>Interpretación de los hallazgos del estudio obtenidos atendiendo a la evidencia disponible</i>	100
7.2 <i>Comparación de los tres estudios realizados</i>	107

7.3 Posibles sesgos y limitaciones del estudio	112
7.3.1 Sesgo de selección	112
7.3.2 Sesgo de información o de clasificación	113
7.4 Puntos fuertes del estudio.....	115
7.5. Implicaciones para la práctica clínica y/o salud pública	116
7.6. Nuevas perspectivas para futuras investigaciones y posibles restricciones de uso	117
8. CONCLUSIONES	119-120
9. ANEXOS (Publicaciones sobre la tesis)	121-140
- Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Chinchilla Fernández MI. Asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos. <i>Ars pharmaceutica</i> . 2015;56:1 07	122
- Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Arias Arias et al. Riesgo cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Estudio de cohortes retrospectivo en un área de salud 2008-2012. <i>Rev Esp Salud Pública</i> 2015;89: 607-613.....	129
- Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Arias Arias et al. Cardiovascular Risk Associated with the use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Cases and controls study in a health care area in Spain. Aceptada publicación en <i>International Journal of Pharmacology</i>	136
10. BIBLIOGRAFÍA	141-160

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Relación de la inhibición COX-2/COX-1 de los principales AINE usados en la clínica habitual

Tabla 2. Estudios observacionales de AINE asociados al riesgo cardiovascular

Tabla 3. Ensayos clínicos de la asociación entre el uso de AINE y riesgo cardiovascular

Tabla 4. Cálculo del índice de comorbilidad de Charlson

Tabla 5. Descriptivos de los pacientes ingresados por un Síndrome Coronario Agudo

Tabla 6. Descriptiva de la cohorte expuesta y no expuesta a AINE

Tabla 7. Consumo en Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes de la población

Tabla 8. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados

Tabla 9. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Resultados estratificados por edad

Tabla 10. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Resultados estratificados por sexo

Tabla 11. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Modificación de efecto en relación a la comorbilidad y a la medicación cardiovascular habitual

Tabla 12. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Resultados estratificados por comorbilidad

Tabla 13. Riesgos relativos de un síndrome coronario agudo asociados al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Modelos de Poisson

Tabla 14. Descriptivos de los pacientes del estudio de casos y controles

Tabla 15. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos y controles

Tabla 16. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE más representativos. Estudio de casos y controles

Tabla 17. Características farmacológicas de los AINE

Tabla 18. Comparación de los resultados con los tres diseños epidemiológicos

Tabla 19. Clasificación funcional de la Insuficiencia Cardíaca NHYA (New York Heart Association)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Niveles de utilización de la base DIGITALIS®

Figura 2. Explotación de la base de datos DIGITALIS®

Figura 3. Entradas de información de la base DIGITALIS®

Figura 4. Diseño de casos-cruzados

Figura 5. Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos clínicamente relevantes a partir del ácido araquidónico

Figura 6. Síntesis de ácido hidropenoxieicosatetraicoico (HPETE) por la vía de lipooxigenasa.

Figura 7. Escala analgésica de la OMS

Figura 8. Algoritmo de la cohorte

Figura 9. Algoritmo del estudio casos y controles

Figura 10. Distribución geográfica del área Sanitara Mancha Centro

Figura 11. Pirámide de población e índices demográficos del Área de referencia del Hospital General Mancha Centro a mitad del periodo de estudio (2010).

Figura 12. Distribución por edad y sexo de la tasa de incidencia de síndrome coronario agudo entre la población adulta del área sanitaria Mancha Centro (2008-2012)

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAS; Ácido Acetil Salicílico

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINE: Antiinflamatorios no Esteroideos

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program

BIFAP: Base de datos para la investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria

CEIFE: Centro Español de Investigación Farmacoepimiológica

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

COX: Ciclooxygenasa

COX-2: Ciclooxygenasa-2

CYP: Citocromo P- 450

DDD: Dosis Diaria Definida

DHD: Dosis Diaria Definida por 1000 Habitantes

DURG: *Drug Utilization Research Group*

ECG: Electrocardiograma

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Agency

GPRD: General Practice Research Database

HETE: Ácido hidroxieicosatetraenoico

HPETE: Ácido hidropenoxieicosatetraenoico

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

ICP: Intervención coronaria percutánea primaria

IL-1: Interleuquina-1

ISPE: International Society for Pharmacoepimiology

OMS: Organización Mundial de la Salud

PG: Prostaglandinas

SNC: Sistema Nervioso Central

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SESCAM. Servicio de Salud de Castilla La Mancha

STEMI: Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST

TNF-ALFA: Factor de Necrosis Tumoral Alfa

THIM: The Health Improvement Network

TXA2: Tromboxano A-2

VAMP: ver GPRD

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Se dice que rara es la enfermedad que no haya sido asociada al menos una vez con el uso de algún fármaco y que no existe medicamento completamente inocuo. Cuando un medicamento se autoriza para ser comercializado su perfil de seguridad es muy alto, sin embargo esto no quiere decir que se conozcan todos tanto beneficiosos como adversos que pueda originar. En este contexto, la farmacoepidemiología surge como la disciplina que estudia el impacto de los medicamentos en la población, aunque su mayor aportación se haya producido en el estudio de los efectos adversos de los medicamentos. Todo efecto adverso de un medicamento es importante, mucho más cuando lo que se estudian son medicamentos cuyo uso está muy extendido y están indicados para síntomas y patologías de alta frecuencia entre la población, en este caso, aunque la prevalencia de los efectos adversos sea baja, el número de personas que están en riesgo son muchas. Este es el caso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que tienen acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Ante estas indicaciones es evidente que su amplio uso queda justificado y, por supuesto, la importancia del estudio de todos aquellos efectos adversos a los que puede dar lugar, teniendo en cuenta, además, que se trata de un tema controvertido desde el punto de vista de la cuantificación del riesgo-beneficio. Si bien se han descrito diferentes tipos de reacciones adversas afectando a diferentes aparatos, han sido los efectos gastrointestinales los que se han revisado más ampliamente en numerosos estudios epidemiológicos formales. Sin embargo si bien es plausible y se conoce que por sus mecanismos de acción puede actuar a otros niveles produciendo efectos adversos graves, en muy pocos estudios se ha cuantificado la asociación entre el consumo de estos tipos de medicamentos y otro tipo de alteraciones como pueden ser las vasculares, tales como el síndrome coronario agudo (SCA). En el momento actual existe un gran interés por los efectos cardiovascular de los AINE inhibidores selectivos de la COX2, pero este

INTRODUCCIÓN

interés no parece el mismo cuando se trata de AINE tradicionales, aún cuando la evidencia se inclina hacia la relación existente estos medicamentos y la producción de este tipo de efectos, sabiéndose que en absoluto se trata de medicamentos inocuos desde el punto de vista cardiovascular. Por otro lado no hay que olvidar que el SCA es la principal causa de muerte en los países desarrollados.

En este trabajo y en el contexto de lo que es la farmacoepidemiología, sus objetivos y aplicaciones, así como de lo que supone la utilización de base de datos en este campo de investigación, se describen dos estudios llevados para evaluar los efectos vasculares de los AINE, específicamente la asociación entre el uso de AINE y el SCA, mediante un estudio de casos cruzados y otro estudio mediante cohortes.

1.1 Farmacoepidemiología

El perfil de eficacia y seguridad de un medicamento no está totalmente determinado cuando concluyen los estudios previos a su comercialización y se autoriza su uso a mayor escala. La información de que se dispone en este momento resulta bastante fiable en lo que se refiere a la actividad del medicamento y a su eficacia para las indicaciones en las que se ha ensayado y en las poblaciones estudiadas, pero esta información es bastante más limitada en cuanto a otras posibles utilidades y también en cuanto al conocimiento de posibles efectos adversos infrecuentes.

En este contexto se puede definir la farmacoepidemiología como un campo de la ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas utilizando como herramienta el método epidemiológico. La farmacoepidemiología resulta de la conjunción de la farmacología clínica y la epidemiología. La primera estudia los efectos de los fármacos en la especie humana, mientras que la

INTRODUCCIÓN

epidemiología aporta el método y permite conocer así que es lo que ocurre con los fármacos cuando son utilizados por grandes poblaciones. Podríamos decir por lo tanto, que la farmacoepidemiología estudia los medicamentos como factor determinante de la salud en las poblaciones mediante la aplicación del método y el razonamiento epidemiológico.^{1,2} Su principal objetivo es la evaluación del impacto que los medicamentos ejercen sobre el nivel de morbimortalidad, y su campo abarca tanto el estudio de los efectos beneficiosos como los efectos adversos de los medicamentos. En definitiva, la farmacoepidemiología contribuye a estudiar el comportamiento de los medicamentos en la práctica habitual, sin las restricciones en cuanto al número y a las características de las personas expuestas que impone la metodología de los ensayos clínicos.^{1,2,3,4} El campo de la investigación farmacoepidemiológica es muy amplia debido a la existencia del gran número de medicamentos utilizados para el tratamiento de múltiples condiciones médicas, además muchas enfermedades han sido asociadas al menos una vez con el uso de fármacos⁵. En palabras de Paul Stolley, uno de los pioneros en este campo, los objetivos primordiales de la farmacoepidemiología son mejorar el acceso de los medicamentos a las personas que los necesitan y fomentar una utilización más inteligente de los mismos⁶.

La más importante aportación de la farmacoepidemiología al progreso del conocimiento científico se ha producido, sin duda alguna, en el campo de la evaluación de la seguridad de los medicamentos o farmacovigilancia, entendiéndose como el conjunto de actividades de salud pública dedicada a la detección de posibles efectos adversos de los medicamentos, a la evaluación de su imputabilidad a éstos, a conocer el impacto del riesgo en la población y, finalmente, a la toma de decisiones lo mejor fundamentalmente posible, con el fin de evitar o minimizar el daño que puedan causar.^{7,8,9}

INTRODUCCIÓN

1.1.1 Historia de la farmacoepidemiología

La farmacopidemiología es un campo relativamente nuevo aunque muchas actividades que se encuentran dentro del marco de lo que llamamos farmacoepidemiología se venían realizando desde hacía tiempo. Realmente esta disciplina se ha desarrollado fundamentalmente en los años 80. Durante estos años distintos artículos recogen la importancia que va adquiriendo, considerándola ya como una nueva disciplina.^{10,11,12}

También se publican diversos libros así como revistas científicas sobre el tema,^{13,14,15,16,17} y se crea una sociedad a escala internacional (International Society of Pharmacoepidemiology, (ISPE)), lo que da idea del interés que esta nueva disciplina trae consigo.

La historia de la regulación de los medicamentos en la mayor parte de los países desarrollados es similar a lo que ocurre en los Estados Unidos y refleja la creciente implicación de los gobiernos en asegurar que todos los medicamentos que salen a la venta sean seguros y efectivos, y que la manufactura de los mismos y las prácticas de mercado sean las apropiadas.

Los orígenes de la Food and Drug Administration (FDA) comenzaron a principios del siglo XX, cuando al tener noticia de la falta de control higiénico en los corrales de ganado en Chicago se vio que, en una economía industrial. La protección contra productos peligrosos era necesaria. El Congreso de los Estados Unidos respondió mediante la aprobación del Food and Drug Act of 1906 (el Acta) que prohibió el comercio interestatal de alimentos y drogas adulterados falsamente marcados. El cumplimiento de la ley le fue confiado a la oficina de Química del Departamento de Agricultura, que más tarde se convirtió en la FDA. El acta fue la primera entre las

INTRODUCCIÓN

sucesivas leyes que se fueron creando para el establecimiento de redes de salud pública y protección para el consumidor.

En 1937, más de 100 personas murieron de fallo renal como consecuencia de la venta de un elixir de sulfanilimida disuelto en dietilín-glicol¹⁸ por la compañía Massengill Company. Como respuesta se aprobó en 1938 la Food Drug And Cosmetic Act. Por primera vez se solicitaron antes de su uso en clínica. Además, a las compañías se le exigieron datos clínicos sobre la seguridad del medicamento y que éstos fueran remitidos a la FDA tenía 60 días para frenar o no esta salida. No se requerían tampoco pruebas de la eficacia del medicamento.

Sin embargo no se prestó mucha atención a las reacciones adversas de los medicamentos hasta principios de los años 50 cuando se descubrió que el cloranfenicol podría causar anemia aplásica¹⁹. En 1952, se publicó el primer libro en el que se recogían de forma monográfica efectos adversos de los medicamentos²⁰. En el mismo año, la AMA Council on Pharmacy and Chemistry estableció el primer registro oficial de efectos adversos para recopilar todos los casos de discrasias sanguíneas inducidas por medicamentos²¹. En 1960 la FDA comienza a recopilar notificaciones de efectos adversos y patrocina programas de monitorización de medicamentos a nivel hospitalario. El John Hopkins Hospital y el grupo de trabajo Boston Collaborative Drug Surveillance Program desarrollan el uso de monitorización intrahospitalaria para llevar a cabo estudios de cohortes con el fin de explorar el efecto a corto plazo de medicamentos usados en hospitales^{22,23}. Estas aproximaciones se utilizaron más tarde en otros hospitales.

En 1961 tuvo lugar la “tragedia de la talidomida”. La talidomida fue introducida en el mercado hipnótico suave con ventajas claras frente a los barbitúricos en particular, su seguridad en sobredosificación. Muy poco tiempo después de su comercialización se comenzó a observar un dramático aumento de una malformación congénita hasta entonces muy poco frecuente llamada la focomelia^{24,25}. Los estudios epidemiológicos

INTRODUCCIÓN

establecieron que la exposición intrauterina a talidomida era la causa. Como consecuencia de este hecho, en 1962, en Estados Unidos, se promulgó la enmienda Kefauver Harris a la Food, Drug and Cosmetic Act, de este modo se estrecharon aún más leyes de seguridad en todos los medicamentos obligando a los fabricantes a comprobar la efectividad de sus productos. En el Reino Unido, y como consecuencia también del desastre de la talidomida, se creó en 1968 el Committee on Safety of Medicines. Más tarde la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una oficina para recopilar y unificar notificaciones sobre éste y otros registros de monitorización de medicamentos.

A mediados de los años 60 fue también cuando comenzaron a realizarse estudios de utilización de medicamentos ^{26,27,28,29,30}. Estos estudios supusieron la primera información descriptiva de cómo los médicos usan los medicamentos y el comienzo de una serie de investigaciones sobre la frecuencia y determinantes de la prescripción médica. Con todos estos avances, los años 60 podrían considerarse como los que marcaron el principio de la farmacoepidemiología. A pesar del proceso mucho más exigente de regulación de medicamentos, a partir de esa época se dieron una serie de efectos adversos importantes algunos, junto con otros ocurridos antes. En muchos de estos ejemplos el medicamento nunca fue encontrado de manera inequívoca como causante de la reacción adversa. Sin embargo, muchos de estos descubrimientos acabaron con la retirada del medicamento del mercado aunque no siempre esta retirada se hizo por igual en todos los países donde el medicamento estaba comercializado. Muchos de estos efectos adversos producidos por medicamentos han sido objeto de denuncias y juicios contra los laboratorios farmacéuticos.

En parte como respuesta a todo lo referente a los efectos adversos de los medicamentos, al principio de los años 70 cobraron importancia los trabajos de los grupos como el Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)³¹ utilizando bases de datos sanitarias automatizadas, originalmente con los datos de Group Health

INTRODUCCIÓN

Cooperative of Puget Sound, en el estado de Whashington (E.E.U.U) y, más recientemente y en colaboración con el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE), con los datos británicos de la General Practice Research Database. La Stone Epidemiology Center amplió la aproximación de base hospitalaria del BCDSP recopilando la historia de exposición a medicamentos a lo largo de la vida de los pacientes hospitalizados y usando esta información para llevar a cabo estudios de caso-control de base hospitalaria.³² Otros grupos trabajaron con diferentes bases de datos como Medicaids Medicare, Kaiser Foundation, United Health Care en Estaods Unidos y Saskatchewan y Quebec en Canadá. En Europa, el desarrollo de bases de datos sanitarias automatizadas ha sufrido un retraso considerable, en comparación con los Estados Unidos. Con algunas excepciones, la mayoría de investigadores se han concentrado en sistemas más tradicionales como la notificación espontánea o los sistemas de monitorización intensiva de nuevos medicamentos en el mercado como el Prescription Event Monitoring en Gran Bretaña.³³

Los años 80 y especialmente los 90 fueron de crucial importancia para la farmacoepidemiología, no sólo por el énfasis puesto en su aplicación al estudio de uso de medicamentos y de efectos adversos, sino también por la inclusión de otros puntos de interés tales como el uso para el estudio de efectos beneficiosos de medicamentos, las aplicaciones de estudios de economía de la salud al campo de los efectos de los medicamentos, así como su aplicación a estudios de calidad de vida entre otros.

Recientemente se ha visto como ha ido aumentando la aplicación de nuevas fuentes de datos y de nuevas metodologías con un interés continuo y creciente en los efectos adversos de los medicamentos. La American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics elaboró en 1990 un informe posicionándose sobre el uso de supuestos estudios de medicamentos comercializados con propósitos de promoción,³⁴ y la International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) elaboró en 1996, guías de buena

INTRODUCCIÓN

práctica epidemiológica para la investigación sobre medicamentos, dispositivos y vacunas en los E.E.U.U.

A finales de los 90 la investigación farmacoepidemiológica se vio obstaculizada por problemas referentes a la protección de la confidencialidad.^{35,36,37,38,39}

Hay una creciente aceptación creciente de la idea de que la mayor parte de los riesgos de la mayor parte de los medicamentos en el mayor número de pacientes ocurren por reacciones conocidas a medicamentos antiguos. Aún así casi todos los esfuerzos de la FDA y otras agencias reguladoras están dedicadas a descubrir riesgos desconocidos y raros de medicamentos nuevos.

1.1.2 Estado actual de la farmacoepidemiología. La farmacoepidemiología en España

El progreso de la farmacoepidemiología es constante, todo ello se refleja en el desarrollo de nuevas legislaciones, proyectos de investigación y avances metodológicos. La ISPE ha actualizado la guía de Buena Práctica Farmacoepidemiológica,⁴⁰ donde se describen principios éticos, de protección de datos, la elaboración de protocolos, realización de análisis y publicación de datos. La expansión que esta sociedad está teniendo en todo el mundo, incluyendo España es un dato que refleja la importancia de esta disciplina.

En los últimos años se han desarrollado varias legislaciones y guías sobre gestión de riesgos de medicamentos, una de las más importantes es la elaborada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), sobre Sistemas de Gestión de Riesgos de Medicamentos de Uso Humano⁴¹.

Por otro lado desde los organismos reguladores y de farmacovigilancia es cada vez más frecuente el apoyo que se presta a esta disciplina incluso en la realización de

INTRODUCCIÓN

estudios farmacoepidemiológicos. En este sentido la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha apoyado una serie de iniciativas que merecen ser tenidas en cuenta: 1) la vigilancia caso-control de agranulocitosis que se realizan en el área de Barcelona y que coordina el Instituto Catalán de Farmacología;⁴² 2) el registro de lesiones hepáticas agudas presumiblemente asociadas a medicamentos coordinadas por la Universidad de Málaga con una red de 33 unidades de hepatología de otros tantos hospitales de las diferentes regiones de España;⁴³ y 3) el estudio de seguimiento de pacientes reumatológicos tratados con biotecnología que se lleva a cabo por la Sociedad Española de Reumatología.⁴⁴

Otro proyecto apoyado por la agencia es la creación de una base de datos BIFAP (Base de datos para la investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) con la idea de ser una base de datos integrada, centrada en el médico de atención primaria y utilizando como referencia la GPRD británica.

1.1.3 Bases de datos sanitarias informatizadas y su uso para estudios farmacoepidemiológicos

La utilización de datos informatizados ha significado un salto cualitativo en la eficiencia de recogida de la información necesaria para la realización de estudios epidemiológicos sobre la seguridad de medicamentos, considerándose en el momento actual las bases de datos automatizadas como una de las herramientas más utilizadas en la farmacoepidemiología moderna.

En los años setenta se crearon en Estados Unidos las primeras bases de datos informatizadas. La creación de la mayor de las bases de datos sanitarias informatizadas fue propiciada por su utilidad para recoger de forma sistemática información individualizada sobre el uso de recursos sanitarios (prescripción de medicamentos,

INTRODUCCIÓN

consultas a especialistas, ingresos hospitalarios, diagnósticos al alta, intervenciones quirúrgicas, etc.)⁴⁵. Los responsables de su gestión suelen ser mutuas o compañías de seguros médicos, servicios nacionales o regionales de salud o colectivos médicos. Su empleo para estudios de investigación epidemiológica ha sido casi siempre colateral y secundario. Más recientemente, en las dos últimas décadas, se ha percibido claramente su gran potencial para la investigación epidemiológica, pues en muchos casos disponen de datos de poblaciones definidas y de gran tamaño, permiten una gran rapidez en la identificación tanto de enfermedades como de exposiciones de interés para los investigadores, todo ello minimizando los costes de los estudios y acortando el tiempo en la realización del mismo.⁴⁵

La creación de unidades de investigación cuya principal actividad es la validación y el trabajo con estos datos fue el último eslabón en el proceso de consolidación de las bases automatizadas, como una de las herramientas más utilizadas en la farmacoepimiología moderna. Entre estas unidades cabe destacar el BCDSP, un centro de investigación con años de experiencia en el uso de bases de datos para farmacoepimiología, que contribuyó a finales de los 80 y principios de los 90 al desarrollo de la primera base polivalente (multipurpose) de datos sanitaria, la base de datos General Practice Research Database (GPRD) en Inglaterra.

1.1.3.1 Requisitos de las bases de datos para su uso en epidemiología

Hay una serie de datos que son imprescindibles en una base de datos automatizada para su uso en la investigación epidemiológica. Estos datos son los referentes a las estadísticas demográficas, al consumo de medicamentos y a los acontecimientos clínicos. Los datos demográficos deben incluir la fecha de nacimiento, el período de seguimiento en la base de datos y el estado vital. Los datos sobre el uso de medicamentos deben

INTRODUCCIÓN

incluir la descripción del medicamento, la cantidad prescrita, la dosis, la forma de presentación y la fecha de prescripción. La medición de la exposición a los medicamentos con prescripción por receta tiene mayor exactitud y fiabilidad que cuando es extraída a través de entrevistas o de información contenida en las historias clínicas. Los datos clínicos deben contener los diagnósticos relacionados con ingresos hospitalarios e idealmente también aquellos relacionados con consultas a especialistas y procedimientos utilizados. Es importante que la información esté estructurada de tal manera sea posible reconstruir con una única clave personal de identificación (por ejemplo tarjeta sanitaria individual) el historial cronológico de todos los datos por paciente, además los pacientes en la base de datos deberían poder identificarse a lo largo del tiempo para permitir el seguimiento de los mismos.^{45,46} Sin embargo, la validez y el grado en que se complete la información clínica se presentan como el mayor reto al trabajar con estas bases de datos automatizadas. Le corresponde siempre al investigador convencer de la validez de los diagnósticos registrados en la base de datos, y son pocos los casos en donde esto sea posible sin tener acceso a los datos originales contenidos en los informes clínicos manuales.

1.1.3.2 Ventajas de las bases de datos informatizadas

El uso de bases de datos automatizadas permite llevar a cabo estudios de enfermedades raras. Permite también estudiar a todos los grupos de población con respecto a la exposición a un medicamento determinado o a un grupo de medicamentos. Por otro lado se reducen enormemente los costes y el tiempo que se necesita para completar el estudio (utilizando la metodología tradicional de estudios de campo podrían ser incluso años) y por último permiten estudiar grandes grupos de población.⁴⁵

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos, si bien están considerados como los estudios más fiables para demostrar la eficacia de un nuevo medicamento puesto que evitan la presencia de sesgos, presentan una importante limitación y es que suelen llevarse a cabo en determinados grupos de población solamente y, por ejemplo, no suelen realizarse en ancianos ni en niños, lo que no permite estudiar muchos medicamentos en condiciones reales de uso. Por ejemplo se ha visto que la mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo sobre el tratamiento del infarto de miocardio agudo excluyen a ancianos, especialmente mujeres.⁴⁷

Por otro lado, las bases de datos automatizadas pueden minimizar el coste y reducir la cantidad de tiempo necesario en el desarrollo de estudios farmacoepidemiológicos. Como los datos están ya recogidos y automatizados es posible recuperarlos para llevar a cabo el estudio que se planifique. Hay que tener en cuenta que uno de los inconvenientes más importantes a la hora de llevar a cabo estudios de caso-control y de cohortes es el tiempo, la energía y el coste necesario para la detección de los casos o de los expuestos, dependiendo del tipo de estudio que se quiere llevar a cabo.

Por último, la mayor parte de las bases de datos automatizadas ofrecen la ventaja de su gran tamaño permitiendo la acumulación a lo largo del tiempo de un gran número de pacientes que pueden ser estudiados respecto a un determinado medicamento. Esto permite el estudio de medicamentos que no son frecuentemente usados por la población, el estudio de efectos raros de los medicamentos, así como de un cálculo más exacto de las tasas de incidencia.

En nuestro estudio los datos de consumo farmacéutico fueron procesados con el sistema de información de la prestación farmacéutico a través de receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (DIGITALIS[®]) y a través de los ficheros de facturación de recetas médicas aportados por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos,

INTRODUCCIÓN

mientras que la clasificación de los AINE fue en función de la Clasificación Anatómica-Química (ATC).

El sistema de información DIGITALIS® es una aplicación web desarrollada con la finalidad de evaluar los distintos conceptos relacionados con la prestación farmacéutica a través de la receta médica (figura 1).

Su principal entrada de información son las recetas dispensadas por las oficinas de farmacia y facturadas a través de los Colegios Oficiales de Farmacia al SESCAM. Sobre ellas y otras entradas (Nomenclátor, Estructura asistencial, etc.) se ejecutan una serie de procesos encaminados a elaborar información sobre la prestación farmacéutica que será explotada principalmente a través de modelos de informes predefinidos.

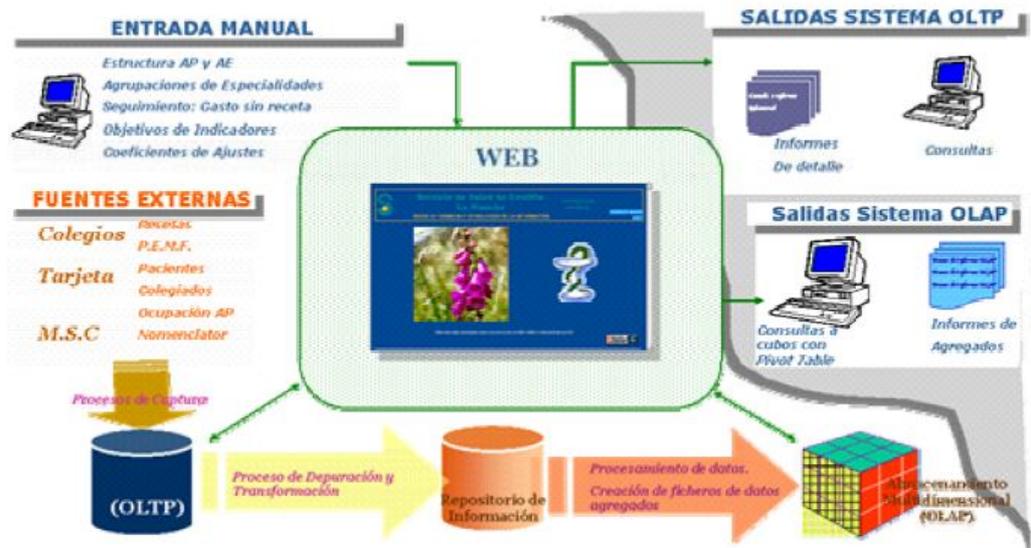


Figura 1. Niveles de utilización de la base DIGITALIS®

INTRODUCCIÓN

La aplicación DIGITALIS[®] es accesible desde los siguientes escenarios:

- Servicios Centrales
- Direcciones Provinciales
- Gerencias de Atención Primaria
- Gerencias de Atención Especializada
- Gerencias de Atención Integrada

La base de datos es centralizada y está ubicada físicamente en los servicios centrales del SESCOAM en Toledo. Es una aplicación web y para actualizar información o extraer información, todos los escenarios acceden al sistema a través de la intranet.

El menú que se muestra a un usuario que accede a la aplicación viene condicionado principalmente por el escenario al que pertenece (figura 2), ya que cada uno tiene unas labores propias de mantenimiento del sistema y niveles asociados de información.

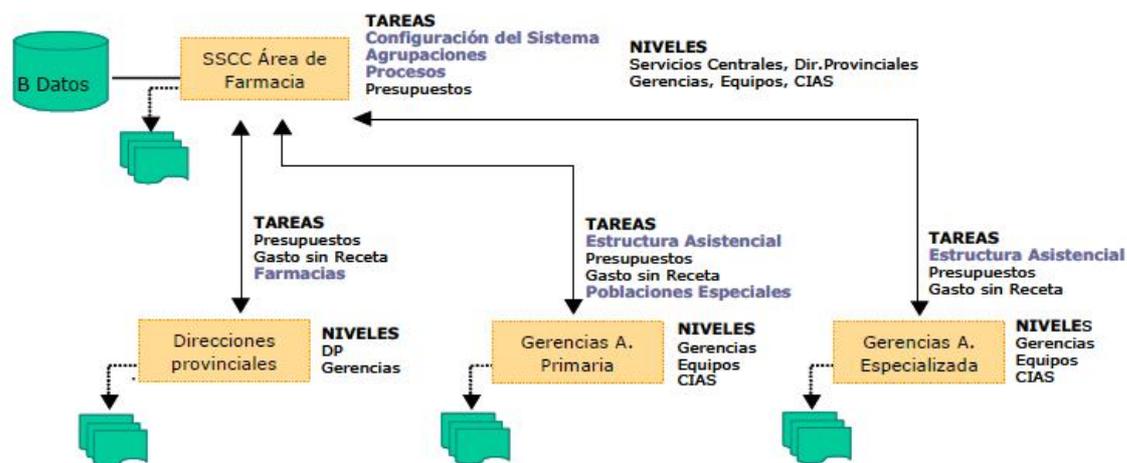


Figura 2. Explotación de la base de datos DIGITALIS[®]

INTRODUCCIÓN

Entradas de información al sistema

Las entradas de información que recibe DIGITALIS® provienen principalmente de 4 fuentes (figura 3):

- Entradas manuales, datos que son introducidos en la aplicación directamente por los usuarios en los mantenimientos habilitados al efecto. Es de destacar la Estructura Organizativa y Asistencial.
- Colegios de Farmacia, que mensualmente envían la información con el detalle de las recetas facturadas y la factura global de las mismas (la factura la mecanizan en las Direcciones Provinciales dado lugar al P.E.M.F que es fichero que entra en DIGITALIS®).
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Política Social, que mensualmente genera el fichero con los códigos nacionales de los productos financiados por el Sistema Nacional de Salud.
- Tarjeta Sanitaria, sistema de información externo que mensualmente envía información relativa a Pacientes, Colegiados y ocupación de CIAS de Primaria

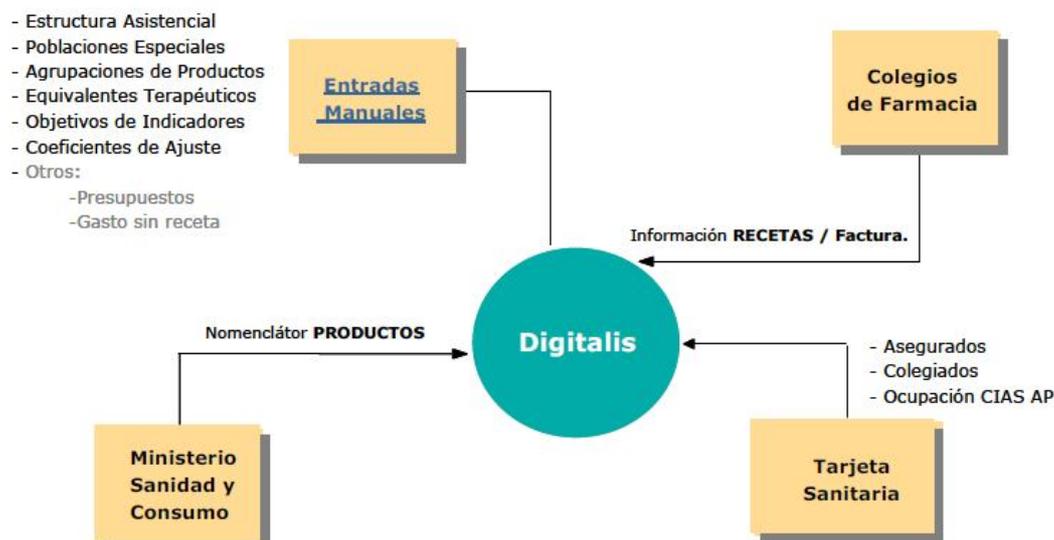


Figura 3. Entradas de información de la base DIGITALIS®

INTRODUCCIÓN

Otra ventaja de estas bases de datos automatizada es que la información recogida sobre medicamentos no está sujeta al recuerdo que tenga el paciente de su uso, lo que originaría sesgos de información y que son particularmente importantes cuando se trata de exposiciones lejanas al suceso o efecto que estamos estudiando.^{48,49}

1.1.3.3 Tipos de bases de datos informatizadas

Existen dos tipos de bases de datos sanitarios informatizados: las bases de datos múltiples enlazadas (record linkage) por medio de un identificador, y las bases de datos integradas que registran todos los datos de cada uno de los pacientes, siendo el médico de atención primaria, en general, el encargado de introducir esta información y con acceso al historial completo de sus pacientes.⁵⁰ Este último tipo se consideran de base poblacional si la información que contiene pertenece a una población bien definida y delimitada y de la que se conoce su tamaño.⁴⁵

Las primeras en aparecer fueron las bases de datos múltiples enlazadas (mediante el enlace de registros). En estos sistemas, se recoge de forma rutinaria, en bases de datos independientes, información sobre prescripciones para medicamentos dispensados en farmacias (generalmente incluyendo fecha, medicamento, dosis, cantidad y persona a la que se ha dispensado el medicamento), diagnósticos iniciales y de alta, generados en hospitales, diagnósticos realizados en el medio extrahospitalario, y finalmente información demográfica (edad, sexo, residencia, fechas de alta y de baja en el sistema sanitario, etc). Requieren un identificador personal único. En general, la investigación epidemiológica es un uso secundario de este tipo de bases de datos que se emplean fundamentalmente como registros de facturación y reembolso por prescripciones y uso de

INTRODUCCIÓN

recursos sanitarios. Dentro de este grupo merecen especial mención, puesto que fueron las primeras en ser utilizadas con fines de investigación, las bases de datos estadounidenses Group Health Cooperative of Paget Sound,⁵¹ creada por una mutua sanitaria que cubre a gran parte de la población del estado de Washington; los de Medicaid,⁵² y Kaiser Permanente Medical Care Program Medicare,⁵³ creadas por los sistemas federales y estatales de asistencia sanitaria a los ancianos y las personas con problemas económicos en los E.E.U.U. Y fuera de los E.E.U.U., las de Saskatchewan en Canadá,⁵⁴ las de Friuli-Venezia Giulia en Italia,⁵⁵ y las utilizadas por la Unidad de monitorización de la Universidad de Dundee en Escocia.⁵⁶ En muchas ocasiones, estas bases de datos se pueden enlazar además con registros de cáncer, estadísticas vitales, sistemas especiales de cobertura para ancianos o pacientes con enfermedades concretas (diabetes, epilepsia, tuberculosis, etc).

Las bases de datos integrales, son de aparición mucho más reciente, en ellas se registran todos los datos de cada uno de los pacientes, siendo el médico de atención primaria, en general, el encargado de introducir esta información. La ventaja fundamental de las bases de datos integrales es que permiten realizar estudios sin necesidad de realizar enlace con otras bases de datos. En principio, su carácter integral no tendría por qué impedir la posibilidad de enlace con otras bases de datos, y de hecho su potencial como herramienta de investigación para determinados estudios puede aumentar mediante enlace con bases de datos de teratogenia, con registros de cáncer, con registros civiles, con bases de datos de dispensación farmacéutica, etc. Este tipo de bases de datos sólo pueden desarrollarse en países o regiones donde la población tenga cobertura mayoritaria por un sistema de salud, público generalmente, en el cual un profesional sanitario, el médico de atención primaria, es el principal responsable de los pacientes a su cargo, el prescriptor principal de los medicamentos extrahospitalarios, y el punto de referencia

INTRODUCCIÓN

para el resto de servicios sanitarios (especialistas, clínicas, hospitales, etc). Este tipo de sistemas surgieron en Gran Bretaña a mediados de los años ochenta, cuando el Sistema Nacional de Salud (con las características mencionadas anteriormente) incentivó activamente la informatización de sus médicos de primaria. La primera base de datos de este tipo utilizada en la investigación epidemiológica, fue la GPRD conocida durante los primeros años como VAMP.⁵⁷ Gran Bretaña es el único país del mundo que ha logrado desarrollar con éxito una base de datos global. Esta base de datos británica ha alcanzado una notoría importancia en el campo de la investigación farmacoepidemiológica.

1.1.3.4 Bases de datos automatizados en España: el proyecto BIFAP

Es importante destacar que en este momento se está llevando a cabo en España iniciativas importantes en el campo de la investigación farmacoepidemiológica, como el proyecto BIFAP, que tiene como objetivo crear una base de datos pública que contenga información clínica anónima, facilitada por los médicos de atención primaria del Sistema Nacional de Salud y que se destinará como fuente de información para la realización de estudios farmacoepidemiológicos de calidad esencialmente de dos tipos, estudios de seguridad de los medicamentos que intenten contrastar hipótesis de asociación causal, entre ellos los dirigidos específicamente a evaluar “señales de alerta” relacionadas con medicamentos, especialmente las que genere el Sistema Español de Farmacovigilancia y estudios de efectividad de los medicamentos en condiciones habituales de uso.⁵⁸

INTRODUCCIÓN

1.1.3.5 Investigación epidemiológica aplicada al estudio de efectos adversos y beneficiosos de los medicamentos

Las fuente de datos para llevar a cabo estudios de efectos adversos de medicamentos han sido tres fundamentalmente, en primer lugar los ensayos clínicos que pueden ofrecer estimadores del riesgo exclusivamente para los efectos adversos frecuentes originados en una población muy seleccionada y tal vez poco representativa de la población general tratada. En segundo lugar los programas nacionales de notificación espontánea, cuya finalidad primordial es la de servir como una red de vigilancia sobre las reacciones adversas de los medicamentos dando señales de alarma que necesitan un análisis exhaustivo individual. Su fuerza radica en que se monitorizan poblaciones enteras mientras que su principal defecto es el sesgo de infranotificación y también la notificación selectiva. Y por último, las bases de datos automatizados que, sin duda, han sido la innovación más importante en estas últimas décadas en cuanto a fuentes de información para llevar a cabo estudios farmacoepidemiológicos.

En una jerarquía para evaluar la causalidad de los diferentes diseños de estudios epidemiológicos, los ensayos clínicos ocuparían el lugar más alto debido a la asignación aleatoria de la variable de exposición principal. No obstante, no siempre es factible (por razones éticas, prácticas o económicas) acudir a ellos a la hora de intentar responder a una pregunta o probar una hipótesis. La alternativa a este diseño la constituyen los estudios observacionales, que son los que tradicionalmente se han identificado como estudios epidemiológicos. Dentro de ellos están los estudios de cohortes y los casos y controles. Ambos ocuparían el segundo escalafón en esa jerarquía de validez de estudios. Los estudios observacionales (no experimentales) se consideran una herramienta válida en farmacoepidemiología y de hecho los resultados obtenidos en muchos de ellos han tenido consecuencias e implicaciones muy importantes desde el punto de vista de salud

INTRODUCCIÓN

pública. Se podrían citar, como ejemplo entre estos estudios, el uso de la terapia hormonal sustitutiva o los anticonceptivos y los efectos cardiovasculares; uso de AINE y sangrado gastrointestinal; antidepresivos y riesgo de suicidio.

Aunque la farmacoepidemiología aplica los métodos de investigación de la epidemiología y estos son ampliamente aceptados y reconocidos, el campo de estudio de los medicamentos implica tener en cuenta una serie de consideraciones que no siempre son conocidas y correctamente interpretadas, dando lugar en muchos casos a controversia sobre los resultados.⁵⁹ A continuación se describen algunas consideraciones importantes que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar la calidad y validez de los estudios farmacoepidemiológicos, y que se refieren al diseño del estudio y fuente de datos, medida de la exposición, resultados, covariables, análisis e interpretación de los datos.

1.1.4 Diseño del estudio y fuente de datos

En líneas generales los estudios de seguridad de medicamentos comparan dos o más grupos de población. En un diseño caso-control se compara gente que tiene la enfermedad o evento con otro grupo de población que no lo tiene. En un diseño de cohorte se compara un grupo de población expuesta un medicamento con otro grupo de población no expuesta al mismo medicamento. Lo fundamental respecto a los dos diseños es que los grupos sean comparables y lo son cuando estén a igual riesgo de desarrollar la enfermedad o efecto, independientemente de la exposición al medicamento. Cuando se consiguen esta comparabilidad el riesgo de desarrollar la enfermedad es el mismo para el grupo de expuestos o no, a menos que el medicamento en estudio está asociado con la enfermedad o efecto.⁶⁰

Los casos se identificaban y validaban utilizando la información clínica del paciente y la información sobre la exposición al medicamento en estudio se obtenía a

INTRODUCCIÓN

través de entrevista. El grupo control se seleccionaba entre las personas que no tenían la enfermedad en estudio y la información se obtenía de igual manera y la misma que para los casos.^{57,58} Los estudios caso-control han sido tradicionalmente de base hospitalaria,^{60,61,62} esto quiere decir que ambos se identificaban en el hospital y se los entrevista al tiempo que el caso era identificado. A veces se identificaban registros de base poblacional y la información se obtenía por entrevista o mediante el envío de un cuestionario. Es importante conocer que la información sobre la exposición a medicamentos obtenida mucho tiempo después aumenta la posibilidad de cometer errores de recuerdo sobre la historia de exposición a fármacos.

Otra manera de obtener la información sobre casos y no casos y sobre exposición ha sido a través de estudios de seguimiento de cohortes de población.^{63,64}

Como ya se comentó en el apartado anterior sobre bases de datos informatizadas, su uso como fuente de información para estudios de farmacoepidemiología es relativamente reciente. Cuando se usa esta fuente de datos es necesario que la información sea razonablemente segura y completa.^{60,65,66,67,68} Además de la importancia de la definición de caso, es fundamental poder obtener información sobre potenciales variables de confusión que podrían no estar incluidas en ella.

1.1.4.1 Consideraciones generales sobre la exposición: función de riesgo y ventana de exposición

El medicamento en estudio debería definirse en términos de tiempo de uso (actual, reciente o pasado), dosis y duración del mismo. La información disponible sobre la exposición al medicamento debe ser completa y la definición de exposición apropiada para el medicamento y el efecto del mismo que se está estudiando. Por ejemplo, exposiciones definidas como “alguna vez” antes del diagnóstico en estudio puede ser

INTRODUCCIÓN

poco útil si incluye mínimas exposiciones en el pasado con exposiciones importantes justa antes del desarrollo de la enfermedad en estudio. No es lo mismo conocer sólo las exposiciones a medicamentos mucho tiempo antes del desarrollo de la enfermedad que conocer las que se producen inmediatamente antes y podrían ser implicadas en el proceso de causalidad. Además, dependiendo del resultado que se esté estudiando, es imprescindible tener información sobre dosis y duración del tratamiento. Por otro lado las fuentes de información que se utilicen, bien sea entrevista, cuestionario o bases de datos deben ser adecuadas para obtener la información sobre la exposición de acuerdo a la hipótesis del estudio. En este sentido, por ejemplo, la obtención de información mediante entrevista mucho tiempo después de la ocurrencia de la enfermedad puede dar lugar a sesgos con el mismo.⁶⁰

El uso extendido de bases de datos informatizadas para llevar a cabo estudios de farmacoepidemiología ha hecho que se examine con especial interés la importancia de la ventana de exposición al medicamento.⁶⁹ Se define ventana de exposición como el tiempo durante el cual se evalúa si el paciente está expuesto al medicamento o la exposición de interés y se define en función de una fecha que indique el inicio del tratamiento en los estudios cohortes o de la fecha de inicio de la enfermedad o la fecha de referencia en los casos y controles. La falta de precisión para definir la ventana de exposición puede dar lugar a un sesgo de información importante, que hace que el uso del estimador se acerque al valor nulo, lo que podría suponer que no se encuentra un efecto del medicamento en estudio cuando realmente si lo hay en una ventana de exposición determinada. La elección de la ventana de exposición para un determinado medicamento en estudio depende del tipo de exposición al medicamento (si el tratamiento es corto o largo), del tiempo de latencia de la enfermedad (corto o largo) y de la función de riesgo de ésta. La función de riesgo se puede definir como la evolución del riesgo a lo largo del tiempo de una enfermedad asociada a un medicamento.⁷⁰ Así, para una enfermedad de

INTRODUCCIÓN

latencia corta, si asumimos que la función de riesgo es constante, como ocurre con los efectos agudos de tipo farmacológico podemos estudiar la asociación por medio de estimadores de incidencia por unidad de tiempo-persona. Para algunas enfermedades asociadas a exposiciones a medicamentos, el riesgo se concentra al principio de la exposición y después disminuye hasta a un nivel basal o ligeramente aumentado durante el riesgo de exposición, como ocurre con los efectos agudos de tipo idiosincrásico. En esta ocasión, suele utilizarse el individuo y no las personas-tiempo como denominador de la incidencia. La función de riesgo es muy diferente para efectos cancerígenos en los que se necesita una exposición prolongada al medicamento para que ejerza un efecto tóxico y la enfermedad sea de latencia larga. En estos casos se suele incluir en la definición de la ventana de exposición un periodo de exposición inicial (relacionado con el periodo de inducción y latencia teóricos) que contribuye de forma diferencial al seguimiento posterior.

1.1.4.2 Definición del resultado

La enfermedad o evento que está siendo estudiada debe estar bien definida, preferentemente debe ser la primera vez que se diagnóstica, y los casos incluidos para el estudio deberían ser validados a partir de registros clínicos originales.^{60,65} El tiempo en el cual se define la enfermedad o evento debe estar también perfectamente definido y la exposición al medicamento de interés debe ser previa al desarrollo de la enfermedad o evento. Cuando un medicamento es la posible causa de una enfermedad se deberían excluir todos aquellos que tienen una causa primaria que puede explicar el efecto estudiado⁶⁵. Por ejemplo en un estudio de efectos adversos hepáticos de medicamentos, se deberían excluir las hepatitis virales agudas o en un estudio de insuficiencia renal se deberían excluir los casos de obstrucción postrenal. Todos los criterios de exclusión

INTRODUCCIÓN

deberían ser aplicados a todos los pacientes que se incluyen en el estudio a los casos y controles si es un estudio caso-control, y a los expuestos y no expuestos, si es un estudio de cohorte. Los potenciales factores de confusión deberían ser controlados en el análisis. En ocasiones es difícil interpretar los resultados cuando se incluyen a pacientes que tienen patologías que predisponen a la enfermedad o evento que estamos estudiando.^{71,72} Por ejemplo, si nuestro objetivo es la relación entre hipertensivos e infarto de miocardio, deberíamos tener en cuenta la severidad de la hipertensión, puesto que estará relacionada quizá con el antihipertensivo prescrito y por otro lado con el desarrollo de infarto. Medir la severidad de la hipertensión es difícil sin esta definición precisa. Otro aspecto importante es si la historia clínica del paciente predispone a tomar los medicamentos que estamos estudiando. Por ejemplo, en un estudio de asociación de AINE y sangrado gástrico, si incluyéramos pacientes con sangrado gástrico previo podríamos encontrarlos que tienen menor probabilidad de estar tomando AINE. Otro ejemplo, en un estudio sobre anticonceptivos orales y riesgo de trombosis venosa, si incluimos casos prevalentes de trombosis venosa, estos pueden estar tomando menos anticonceptivos puesto que estos se han relacionado con el desarrollo de trombosis venosa.⁷³

1.1.4.3 Análisis

Debido a que el uso de medicamentos y el riesgo de una determinada enfermedad pueden variar con la edad, el sexo o el tiempo de calendario, estas variables deben ser controladas en el análisis.

Tradicionalmente los resultados de los estudios se daban sin ajustar, es decir crudos. Más recientemente se utilizan métodos de regresión logística para ajustar por potenciales variables que actúan como factores de confusión. En los estudios de cohortes de largo tiempo de seguimiento la complejidad analítica es mayor, debido a que la

INTRODUCCIÓN

exposición al medicamento de interés suele ser variable con el tiempo, por cambios de regímenes terapéuticos, de dosis, de duración del tratamiento o por uso de medicación concomitante. Así el cálculo de personas-tiempo a veces se hace bajo una serie de asunciones arbitrarias que simplifica la definición de exposición. Además el ajuste por factores de confusión también se hace considerándolos de manera fija pueden variar a lo largo del tiempo. Este estudio de cohorte permite estimar la incidencia.

La mayor parte de las veces se recurre en un segundo paso a un análisis-control anidado. En este análisis como casos se incluyen todos los encontrados en el estudio de cohorte y se muestrean controles de la cohorte original de la población. Los controles se pueden emparejar a los casos por determinados factores tales como la edad o sexo. A primera vista, el diseño de caso-control está conceptualmente más alejado del paradigma experimental que el diseño de cohorte: por ello (y también por su utilización frecuente por investigadores poco experimentados debido a su mayor facilidad logística) continúa siendo centro de numerosas discusiones metodológicas.^{59,60,65}

En el diseño de casos cruzados sólo se seleccionan casos, no hay sujetos control, ya que los controles son los mismos sujetos caso pero en un momento diferente al del evento (fig. 4). Así, en los estudios casos cruzados se compara la exposición en el momento caso con la exposición en uno o varios momentos control. Así, las comparaciones se realizan intrasujeto. Este hecho presenta varias ventajas: a) sólo se necesita muestrear casos, por lo que los costes de los estudios son menores; b) no hay sesgos de selección al elegir a los sujetos control; y c) las posibles variables de confusión que se mantienen estables en el tiempo quedan automáticamente controladas por diseño. Así, la confusión potencial debida a edad, sexo, raza, personalidad, genética y otras características fijas (conocidas y desconocidas, medibles y no medible se elimina.

INTRODUCCIÓN

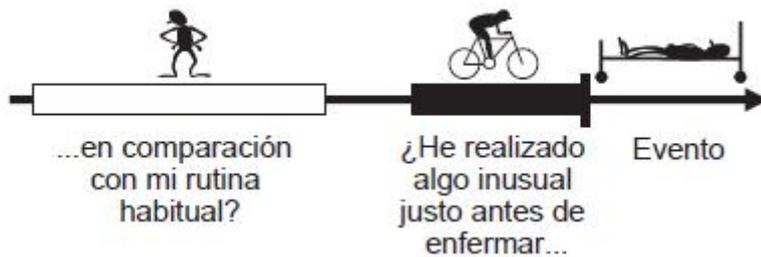


Figura 4. Diseño de casos-cruzados

Un punto fundamental en el diseño de los diferentes estudios, tanto cohorte como caso-control, (no en el diseño de casos cruzados que como hemos explicado ellos mismos son los controles) es la selección de controles. En líneas generales, los controles 1) deben seleccionarse de la misma población que da origen a los casos, 2) la selección debe ser independiente de la exposición, 3) en estudios de selección de controles no apareados, la probabilidad de seleccionar un miembro de la población como control debe ser proporcional a la cantidad de tiempo que esa persona ha contribuido al denominador de las tasas de incidencia que habrían sido calculadas en el estudio de cohortes, 4) el tiempo durante el cual una persona es elegible como control debe ser el tiempo durante el cual esa persona se halla a riesgo de convertirse en caso. Por ello, cada caso de un estudio de caso-control, debe haber sido elegible para ser control antes que comenzara la enfermedad índice. Asimismo, por extensión, un que permaneciera en la población de riesgo tras la selección, debería permanecer elegible para ser control de nuevo.

1.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son de un conjunto de fármacos analgésicos que, aún con matizaciones, presenta claras diferencias en relación con otros grupos de analgésicos. El fármaco

INTRODUCCIÓN

prototipo es el ácido acetilsalícílico (AAS), aunque en la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término de AINE.

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada uno de ellos puede ser diferente; es decir, un fármaco concreto puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria o analgésica que otro o viceversa. Asimismo, su toxicidad puede coincidir con las del grupo o ser más o menos específica. De ahí que su utilización clínica dependa tanto de su eficacia como de su toxicidad relativa. Por sus acciones farmacológicas características, con frecuencia se autoprescriben sin control médico para aliviar dolores moderados, para bajar la fiebre, bien como fármacos aislados o asociados, a veces sin base científica. Como comparten una capacidad elevada de provocar reacciones adversas de intensidad y gravedad diversas, de los cuales no son conscientes generalmente los consumidores, su toxicidad aguda y crónica reviste interés epidemiológico y constituye un motivo de preocupación en materia de salud pública.

1.2.1 Antecedentes históricos

El efecto medicinal de la corteza de sauce y otras plantas, como el álamo y el mirto, eran conocidos por muchas culturas hace cientos de años, desde Egipto hasta Hipócrates. Todos ellos contenían salicilatos. El primer “ensayo clínico” con corteza de sauce se llevó a cabo en Inglaterra, en la mitad del siglo XVIII, donde el reverendo Edmund Stone en Oxfordshire, 141 describió “el éxito de la corteza de sauce para curar la fiebre”. Como el sauce crecía en zonas húmedas donde las fiebres eran frecuentes, Stone llegó a la conclusión que probablemente poseía propiedades curativas apropiadas a esa condición. Lo que así resultó cuando lo probó en enfermos. El ingrediente activo de

INTRODUCCIÓN

la corteza de sauce era un glicósido de sabor amargo llamado salicina cristalizado por primera vez por Leroux en 1829 quien también demostró su efecto antipirético. Al hidrolizarse daba glucosa y alcohol salicílico. Este último se puede convertir en ácido salicílico tanto “in vivo” como por manipulación química y fue aislada por primera vez por Pina en 1836. En 1875 fue utilizada por primera vez para tratar fiebre reumática y como antipirético en forma de salicilato sódico, a lo que siguió enseguida el descubrimiento de su efecto uricosúrico y su uso para el tratamiento de la gota. El enorme éxito de este medicamento llevó en 1897 a un químico empleado de Bayer, Felix Hoffman, a sintetizar por primera vez ácido acetyl salicílico basándose en el anterior pero olvidado trabajo que Gerbardt llevó a cabo en 1853. Después de la demostración de su efecto antiinflamatorio, este componente se introdujo como medicamento en 1899 bajo el nombre de Aspirina. Este medicamento representó el primer AINE y su uso se expandió de manera increíblemente rápida. Los salicilatos de origen sintético pronto desplazaron a los obtenidos de fuentes naturales por su menor coste de elaboración. A principios del siglo XX ya se conocían los principales beneficios terapéuticos del AAS. Más de 100 años después éste sigue representando uno de los avances terapéuticos más importantes de la historia de la Medicina. Hasta finales del XIX ya se habían descubierto otros fármacos que tenían algunas, si no las mismas propiedades que el AAS, entre ellas aparecieron fenilbutazona, acetaminofen, indometacina y naproxeno.^{74,75} Debido a la similitud de sus acciones terapéuticas, estos fármacos tendieron a ser considerados como un grupo y se denominaron en sus orígenes como “fármacos similares al ácido acetyl salicílico” (aspirin-like drugs). Como eran radicalmente distintos de los glucocorticoides (el otro grupo importante de fármacos usados en el tratamiento de la inflamación) se les denominó finalmente “antiinflamatorios no esteroideos” o AINE como hasta ahora se conocen.

INTRODUCCIÓN

1.2.2 Mecanismo de acción

Los principales efectos terapéuticos, y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostanglandinas y tromboxanos (Figura 5). Algunos de estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que su inhibición de su síntesis por parte de los AINE sería responsable de la actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

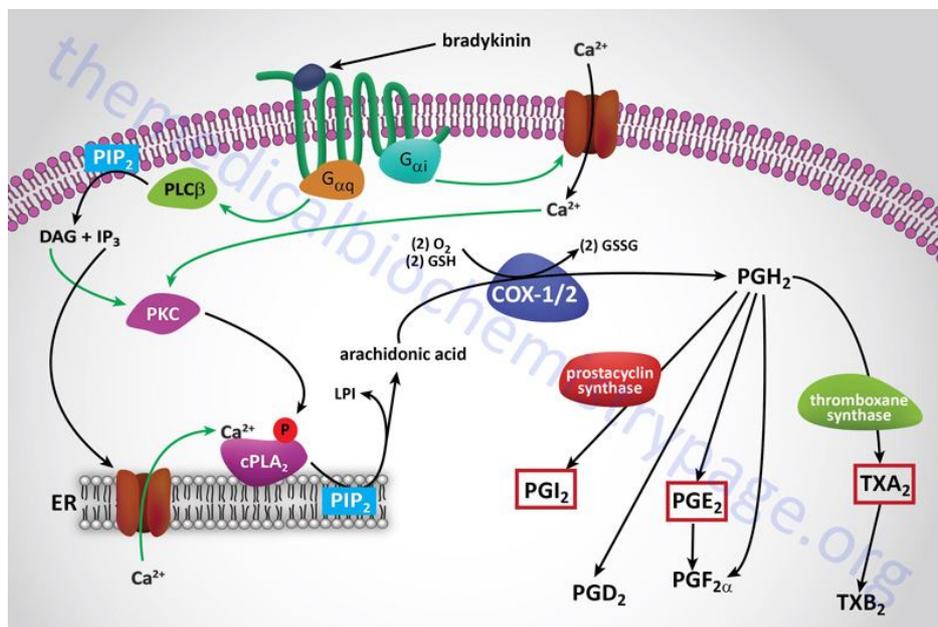


Figura 5. Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos clínicamente relevantes a partir del ácido araquidónico.

Es preciso destacar que los eicosanoides son sólo una parte de los mediadores celulares implicados en la modulación de una determinada función o proceso patológico, y que los AINE no inhiben el conjunto de la cascada biosintética que tiene su origen en el

INTRODUCCIÓN

ácido araquidónico. Se comprende así la limitación que poseen estos fármacos en el control de procesos caracterizados por la intervención de numerosos mediadores.

El descubrimiento de la existencia de, al menos, dos isoformas de la cicloxigenasa (COX-1 y COX-2), con localizaciones y funciones diferentes, ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINE que afecten selectivamente una u otra isoforma. La COX-1 es esencialmente una isoforma de expresión constitutiva, es decir, el producto de un gen que se transcribe de forma estable y continua, y es responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (por ej., protección mucosa gástrica, activación plaquetaria, funciones renales o diferenciación de macrófagos). En cambio, la COX-2 es el producto de un gen con un nivel de regulación y cataliza la producción local de prostaglandinas (PG) en situaciones fisiológicas y patológicas. En condiciones basales su expresión se encuentra muy restringida, aunque se detectan niveles elevados en el sistema nervioso central (SNC), conducto deferente y corteza renal, en consonancia con su implicación en la neurotransmisión, fisiología renal y reproducción. Además, la expresión de la COX-2 es inducida por diversos mediadores asociados con la inflamación y el crecimiento celular (Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α), Interleuquina-1 (IL-1), factores de crecimiento, etc.), y desempeña un papel esencial en la inflamación, el dolor, la fiebre así como la proliferación normal y patológica.

La selectividad de los diferentes AINE por ambas COX se ha podido determinar con cierta precisión, *in vitro* o *ex vivo*, a partir de la introducción de nuevos métodos en sangre total. La mayoría de los AINE actualmente disponibles inhiben, a concentraciones terapéuticas, no selectivamente la actividad enzimática de ambas isoformas. Algunos AINE, como el diclofenaco, el meloxicam, la nimesulida o el piroxicam, demuestran una selectividad COX-2 preferencial. En las mismas circunstancias el celecoxib y todos los coxib parecen inhibir exclusivamente la COX-2 (Tabla. 1). Sin embargo, no debe

INTRODUCCIÓN

perderse de vista que la eficacia y los efectos secundarios de los AINE dependerán, aparte de su selectividad genética de éstas o de las enzimas metabolizadoras de los AINE, de su concentración plasmática, su semivida, de las interacciones con otros fármacos o de las características del paciente.

Tabla 1. Relación de la inhibición COX-2/COX-1 de los principales AINE usados en la clínica habitual

AINE	RELACIÓN INHIBICIÓN COX-2/COX-1
Ketorolaco	395
Indometacina	10
Ácido Acetil Salicílico	4,4
Naproxeno	3,8
Ibuprofeno	2,6
Nabumetona	0,6
Diclofenaco	0,3
Paracetamol	0,25
Piroxicam	0,010
Meloxicam	0,04
Nimesulida	0,0038
Celecoxib	0,030
Rofecoxib	0,005

Un valor inferior a 1 indica una inhibición preferente de la COX-2

Las concentraciones de AINE alcanzadas en los tejidos son, en general, suficientemente elevadas como para inhibir la enzima in vivo, apreciándose un claro descenso en una concentración de eicosanoides tisulares, plasmáticos y urinarios tras la administración de estos fármacos. Existen, sin embargo, diferencias en la actividad de las

INTRODUCCIÓN

COX en los diversos tejidos, en su susceptibilidad a la acción inhibitoria de los distintos AINE, o en su capacidad relativa de éstos de inhibir la síntesis de cada una en exudados inflamatorios frente a la de inhibir la migración leucocitaria. Esto puede indicar que otras acciones de los AINE independientemente de la inhibición de las ciclooxigenasas, contribuyen a alguno de sus efectos terapéuticos. Si a ello se suman las diferencias en la selectividad a la inhibición de COX-1 y COX-2, así como sus peculiaridades farmacocinéticas que condicionan una diferente difusión tisular, celular o subcelular, podemos empezar a entender la diversa potencia y espectro de acción de estos fármacos.

1.2.2.1 Inhibición de la síntesis de las prostanglandinas

Los principales efectos terapéuticos de los AINE vienen de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la síntesis de prostaglandinas es la prostaglandin endoperoxido sintetasa o ciclooxigenasa (COX). Esta enzima convierte el ácido araquidónico en dos productos intermedios inestables PGG₂ y PGH₂, esta última precursora de otras prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos (TXA₂). La tasa de producción de PGG₂/PGH₂ por medio de la COX difiere de unos tejidos a otros dependiendo de la actividad ciclooxigenasa existente entre ellos. Por otro lado el ácido araquidónico, además de en prostaglandinas, también puede convertirse mediante la vía lipooxigenasa (Figura 6) en ácido hidropenoxieicosatetraenoico (HPETE) (por la 12-lipooxigenasa) y en ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) y en leucotrienos (LT₅) (por la 5-lipooxigenasa). En dosis terapéuticas el AAS y los AINE inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) y por tanto la síntesis de prostaglandinas, sin embargo no inhiben la vía de la lipooxigenasa y por tanto la formación de leucotrienos. La gran mayoría de los AINE son ácidos orgánicos y a diferencia y a diferencia del AAS inhiben de forma reversible la actividad ciclooxigenasa. Como tales ácidos orgánicos tienen

INTRODUCCIÓN

buena absorción oral, alta afinidad por las proteínas plasmáticas y se excretan tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular. Al ser ácidos orgánicos se acumulan en el lugar de la inflamación lo cual supone una interesante propiedad de estos medicamentos utilizados como antiinflamatorios.

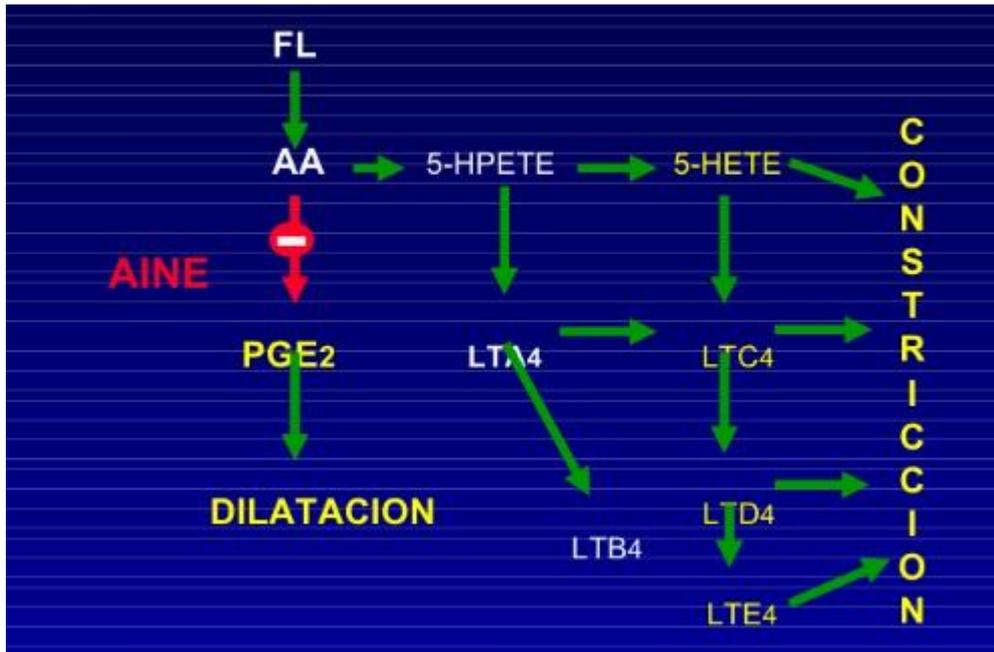


Figura 6. Síntesis de ácido hidropoxieicosatetraenoico (HPETE) por la vía de lipooxigenasa

También, al contrario que el AAS, en que la duración del efecto viene determinado por la tasa de síntesis de nueva enzima ciclooxigenasa, la duración del efecto de los AINE, inhibidores reversibles de la enzima, está relacionada principalmente con el aclaramiento del fármaco.⁷⁶

Desde la última década se sabe que existen dos isoenzimas de la COX, denominadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX-1 se encuentra en muchos tejidos del organismo tales como vasos sanguíneos, estómago, riñón, y su activación conduce a la producción de PGs que, liberadas en el endotelio tienen función antitrombogénica, y liberadas por la mucosa gástrica función

INTRODUCCIÓN

citoprotectora.^{77,78} Mientras, la COX-2 es inducida en sitios de inflamación y como respuesta al estrés fisiológico por citoquinas y mediadores de la inflamación, aunque también aparece expresada en algunas zonas del encéfalo y riñón.^{79,80} La mayor parte de los AINE inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 por eso se denominan no selectivos, algunos tienen una modesta predilección por la isoenzima COX-1. El AAS a dosis bajas es COX-1 selectivo. Como dato importante, la isoforma constitutiva dominante en las células del epitelio gástrico es COX-1, pero no COX-2 y constituye la principal fuente para la formación de prostaglandinas citoprotectoras. La inhibición de la COX-1 en el estómago explicaría en gran medida los efectos adversos que tiene lugar en este órgano y planteó el hecho de que se podrían obtener y utilizar AINE específicos para inhibir la COX-2.^{80,81}

Los primeros inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) fueron celecoxib y rofecoxib, lo que supuso la posibilidad de poder disponer de un nuevo tipo de fármacos que aportan un perfil de seguridad gastrointestinal superior al de los AINE considerados como tradicionales, sin embargo la polémica en ellos surgió por sus efectos adversos cardiovasculares encontrados en ensayos clínicos y que, finalmente llevaron a la retirada de uno de ellos, rofecoxib en el 2004 por su asociación con el desarrollo de infarto de miocardio. Otros inhibidores altamente selectivos de la COX-2 son valdecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib.

1.2.3 Acciones farmacológicas con interés terapéutico

1.2.3.1 Acción analgésica

La actividad analgésica de los AINE es de intensidad leve a moderada, alcanzándose un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, pero frente a éstos presentan la ventaja de no alterar el sistema sensorial o la percepción, lo

INTRODUCCIÓN

cual resulta, en conjunto, en una utilización clínica menos comprometida. Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas de diversa etiología, incluidas las formas leves de migraña. A dosis suficientemente elevadas son también eficaces en dolores postoperatorios y postraumáticos, ciertos cólicos y dolores cancerosos en sus primeras etapas (Figura 7). Los AINE están indicados especialmente en ciertos dolores localizados como en dismenorrea o en situaciones como metástasis óseas.

Actualmente se acepta que la acción analgésica de los AINE tiene lugar tanto en los tejidos periféricos como a nivel del SNC. A nivel periférico, mediante inhibición de la síntesis de las PG producidas, por ambas isoformas de la COX, en respuesta a una agresión o lesión tisular; impiden de ese modo que las PG contribuyan, mediante su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a aumentar la acción estimulante dolorosa de otros mediadores allí liberados (histamina, bradiquinina, etc...). En presencia de inflamación, la inhibición de la COX-2 parece desempeñar un papel más acusado. En el SNC, en aquellas situaciones que originan sensibilización espinal como consecuencia de una estimulación sostenida de aferencias nociceptivas periféricas, el efecto analgésico o antihiperálgico de los AINE parece depender de la inhibición preferente de la forma constitutiva de la COX-2.

En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria de los AINE contribuye a disminuir la cascada de producción, liberización y acceso de sustancias que pueden sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas. Otro factor a considerar como algogénico en la inflamación es la infiltración celular. En la medida en que los AINE controlen ambos procesos, se manifestará en mayor grado su acción analgésica, pero en determinadas inflamaciones reumáticas, el componente celular y los procesos degenerativos rebasan las posibilidades de acción de los AINE como analgésicos y como antiinflamatorios: de ahí su limitación en el tratamiento de dichos procesos.⁷⁷

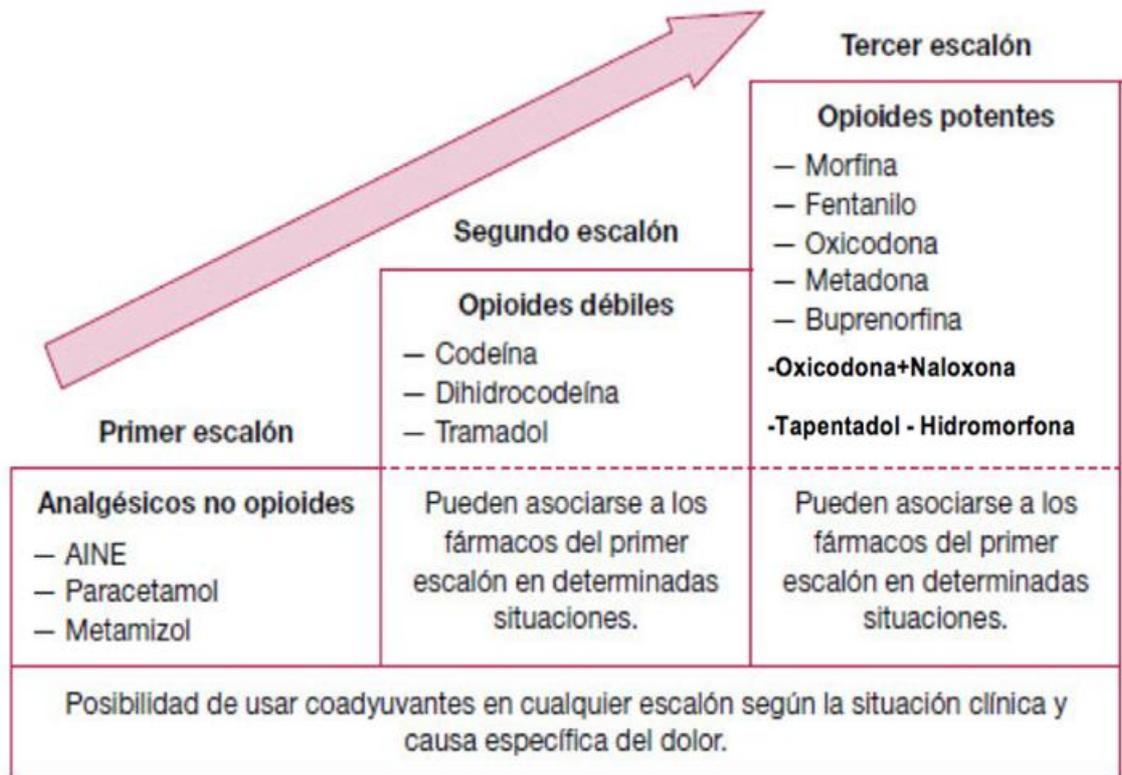


Figura 7. Escala analgésica de la OMS

1.2.3.2 Acción antitérmica

La fiebre es una respuesta autónoma, neuroendocrina y conductual compleja y coordinada que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, tumores, etc... y sirve a una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal de 1 a 4 °C. Como mecanismo de alerta y defensa cumple una función adaptativa fisiológica y no debería ser siempre objeto de tratamiento, debido a que no se ha demostrado que la disminución de la temperatura corporal hasta niveles dentro del intervalo normal mejore la curación de enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

La acción antitérmica de los AINE se explica, principalmente, por su capacidad de disminuir las concentraciones de PGE₂, mediante la inhibición directa de la actividad enzimática de la COX-2. Un caso especial es el paracetamol, que posee actividad analgésica y antitérmica notables, pero no posee actividad antiinflamatoria. Su efecto antitérmico parece depender de la inhibición preferente de la COX-2 central o de una variante de esta isoforma, en función de su buena penetración en el SNC y su dependencia de un entorno, como el neuronal, bajo en peróxidos. Además, los salicilatos y el ibuprofeno, pero no el paracetamol, son capaces de reducir la producción de PGE₂ mediante reducción de la translocación nuclear del NF-κB y la consiguiente represión de la expresión de la COX-2.

1.2.3.3 Acción antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran cantidad de estímulos, aunque, en ocasiones, su exageración y persistencia no parezca que sirve a tal propósito. La respuesta inflamatoria puede dividirse, al menos, en tres fases en las que intervienen mecanismos diferentes: 1) fase aguda, cuyos signos distintivos son la vasodilatación local y el aumento de la permeabilidad capilar; 2) fase subaguda, en la se produce una infiltración leucocitaria y de células fagocíticas, y 3) fase crónica, en la cual existen signos de degeneración y fibrosis en los tejidos afectados. El número de células tisulares (células endoteliales, mastocitos y macrófagos) y sanguíneas (leucocitos y plaquetas), y de mediadores químicos (factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas, eicosanoides, citoquinas, factores de crecimiento, histamina, bradiquinina) que intervienen en los procesos inflamatorios es muy amplio y variable, siendo asimismo diferente su participación en cada proceso. Aunque en muchas ocasiones la inflamación

INTRODUCCIÓN

es autolimitada por el curso temporal del proceso que la desencadenó, en otras, especialmente frente a agresiones autoinmunes, la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores pueden generar procesos en cascada, que facilitan su cronificación.

La capacidad de los AINE para reducir la inflamación es variable si bien, en general, son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas, y va a depender del tipo de proceso inflamatorio, de la participación relativa de algunos eicosanoides en él y de la posibilidad de que actúen, además, por mecanismos complementarios de acción independientes de la inhibición de las COX. Al inhibir la síntesis de PG y TX, los AINE reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica, interfiriendo de esta forma en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación.

La expresión preferente de la COX-2 inducible o regulable en focos inflamatorios, así como la eficacia clínica demostrada por los inhibidores de la COX-2 en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, sugieren que buena parte del efecto antiinflamatorio de los AINE se deben a la inhibición de esta isoforma. Sin embargo, no podemos perder de vista que la COX-1 también se expresa en la membrana sinovial de las articulaciones inflamadas, y que aún se desconocen muchos detalles de la dinámica de instauración, mantenimiento y resolución de los procesos inflamatorios.

Los AINE pueden interferir, además, en diversas funciones de los neutrófilos, que son las células más abundantes en la inflamación aguda: su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de radicales libres: muchos de estos efectos son independientes de la inhibición de la síntesis de PG y es posible que tengan que ver con otras acciones fisiológicas de los AINE, como su capacidad de interferir en el metabolismo de nucleótidos cíclicos, la actividad de la fosfolipasa A₂, la incorporación de precursores del ácido araquidónico de la membrana de monocitos y

INTRODUCCIÓN

macrófagos, la integridad de la membrana lisosómica o el acoplamiento entre ciertos receptores y sus moléculas efectoras, incluidos aquellos regulados por proteínas G. Asimismo, debe recordarse que las prostanglandinas estables (PGE1, PGE2, PGI2) poseen propiedades tanto pro como antiinflamatorias. Entre las primeras destacan la capacidad de producir edema, mediar en el desarrollo de la fiebre y mialgia en respuesta a IL-1, actúan en sinergia con la bradiquinina para producir dolor o inhibir la función de los linfocitos T supresores. Entre las segundas se ha demostrado que pueden inhibir in Vitro la activación de neutrófilos, plaquetas y fagocitos mononucleares interfiriendo en el acoplamiento estímulo-respuesta y reducir procesos inflamatorios experimentales. Dependiendo del efecto que predomine en una fase concreta de un determinado proceso inflamatorio, los AINE incluso podrían tener efectos deletéreos sobre éste.

La visión más actual de la inflamación se basa en la noción de que las moléculas de adhesión del endotelio y los leucocitos operan secuencialmente para enfrentarse a la lesión o infección. Los leucocitos se adhieren débilmente a los vasos por medio de la selectina L. En aquellos sitios donde el endotelio se encuentra activado, la adhesión se refuerza por medio de interacciones entre la selectinas L y P o entre la selectina E y los hidratos de carbono de las membranas leucocitarias.

1.2.3.4 Acción antiagregante plaquetaria

Es una acción que no comparten todos los AINE, aunque sea como consecuencia de su efecto inhibitor de la COX-1. Reviste especial interés terapéutico en el caso del AAS debido, probablemente, al hecho de que la inhibición de la COX es de manera irreversible. Esta inhibición, que en la mayoría de las células del organismo se solventa con la síntesis de nuevas moléculas de COX, cobra un especial protagonismo, terapéutico o indeseable, en las plaquetas. Estas son incapaces de sintetizar nuevas proteínas y una

INTRODUCCIÓN

vez acetilada su COX, en el paso por la circulación portal previamente a la desacetilación hepática del AAS, resulta inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-11 días). Como consecuencia de esta acción se produce un notable descenso de los niveles de TXA₂ plaquetario (responsable de la mayoría de mecanismos que inducen a la agregación plaquetaria). Esta acción, que es utilizada terapéuticamente en la prevención a largo plazo de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales, puede, asimismo, devenir en reacción adversa, facilitando la aparición de hemorragias especialmente en tratamientos o situaciones concurrentes que afecten a la coagulación sanguínea.

1.2.3.5 Acción uricosúrica

La acción uricosúrica es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Se trata de un proceso de competencia en el transporte de ácidos orgánicos que solo es apreciable con algunos AINE (con dosis elevadas de salicilatos, fenilbutazona y sulfinpirazona).

1.2.4 Efectos adversos de los AINE

1.2.4.1 De localización gastrointestinal

Los AINE se caracterizan por provocar un número elevado de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Son frecuentes (15-25%) los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras objetivables por endoscopia (el 40% en pacientes que consumen AINE durante 3 meses).

^{82,83,84,85} En tratamientos crónicos, la frecuencia con que aparece una úlcera gástrica o úlcera duodenal se estima en un 15% y un 5%, respectivamente. Estas lesiones pueden

INTRODUCCIÓN

originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones, e incrementan el número de ingresos hospitalarios y de fallecimientos. En la mayoría de los pacientes, las úlceras gastroduodenales son asintomáticas, no relacionadas con síntomas dispépticos, y las complicaciones graves se presentan de forma abrupta. Es por tanto, importante la identificación de los subgrupos de pacientes y de los factores de riesgo que predispongan a sufrir una complicación: edad superior a 60 años; antecedentes de úlcera péptica, hemorragia o perforación relacionada o no con el uso de AINE muy ulcerogénicos, a dosis elevadas o de acción prolongada; existencia de enfermedad grave, y consumo concurrente de corticoides o anticoagulantes.

Aunque el hecho de que el fármaco entre en contacto con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINE también provocan úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral. No existe relación entre la intensidad de la sintomatología dispéptica y la existencia de erosiones, úlceras o hemorragias ocultas. Los efectos sistémicos de los AINE son suficientes para causar ulceraciones y complicaciones, sin la contribución de sus efectos locales. Esto se pone de manifiesto por el hecho de que el uso de preparaciones rectales, parenterales o con cubierta entérica puede reducir, pero no eliminar, la incidencia de ulceración gastrointestinal.

A estos efectos puede sumarse otros factores, como las modificaciones inmunológicas originadas por la infiltración leucocitaria en vasos de la mucosa o la existencia de otros agentes ulcerógenos, como el alcohol, el tabaco o el propio estrés producido por el dolor crónico.

Profilaxis y terapéutica de la úlcera asociada a AINE. A pesar de la elevada incidencia de ulceraciones, el riesgo de sufrir una complicación gastrointestinal durante el consumo crónico de AINE por la población en general es relativamente bajo (1-5 %/año). En cualquier caso, este riesgo podría minimizarse mediante una elección adecuada de los AINE menos ulcerógenos y de una adecuada profilaxis farmacológica en los pacientes de

INTRODUCCIÓN

alto riesgo, ya sea mediante inhibidores de la histamina 2 como puede ser la ranitidina o inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol.

1.2.4.2 De localización renal

Las principales reacciones adversas a nivel renal, son producidas en los siguientes niveles:

- 1) Reducción de la función renal. El efecto agudo de los AINE en personas con una función renal normal es prácticamente desdeñable, posiblemente en consonancia con la escasa importancia de la síntesis de PG vasodilatadores en esta situación. Sin embargo, en situaciones patológicas en las que esté comprometida la perfusión renal, el riñón incrementa la síntesis de PG, que desempeña un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuado. Esto ocurre en estados de hipotensión y en todos aquellos en los que exista hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la contracción de volumen por depleción sódica o la cirrosis hepática con ascitis. Son también más proclives a presentar síntomas de toxicidad renal aquellos pacientes con glomerulonefritis crónica o ancianos en tratamientos con diuréticos e IECA. En estas situaciones, los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal.
- 2) Retención de agua, sodio y potasio. La aparición de edema y la retención de sodio son los efectos renales más comunes de los AINE con una prevalencia del 3-5% de los pacientes tratados; suele ocurrir poco después de iniciar un tratamiento y normalmente es benigna y de escasa significación clínica. Se debe al bloqueo por

INTRODUCCIÓN

los AINE de las siguientes acciones mediadas por prostanglandinas: modulación de la reabsorción tubular de agua y sodio, antagonismo de la hormona antidiurética y redistribución del flujo sanguíneo corticomedular.

Otro efecto potencialmente grave es la hiperpotasemia, cuyo mecanismo es doble: a) tienden a bloquear la liberación de renina mediada por PG, disminuyendo la secreción de aldosterona y la secreción de potasio; b) al favorecer la secreción de sodio, disminuyen su aporte al túbulo distal de la neurona y su intercambio con potasio. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia son los que reciben suplementos de este catión o están en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio o IECA, así como aquellos en insuficiencia cardíaca, diabetes o mieloma múltiple. Aunque todos los AINE pueden producir este efecto, el uso de indometacina está especialmente relacionado con esta reacción adversa. La hiperpotasemia es fácilmente reversible tras la retirada del AINE causante.

Como consecuencia de los efectos anteriores, los AINE, pueden provocar edemas, poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión, o desencadenar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, reducen la eficacia diurética de la furosemida y de ciertos tratamientos antihipertensores. Obviamente, el riesgo va en función de la mayor o menor participación de las PG en la regulación de las funciones renales en una situación concreta.

c) Toxicidad renal crónica: nefropatía analgésica. La asociación nefropatía-AINE se puso de manifiesto en los años cincuenta, en relación con el uso de fenacetina sola o en asociación. A lo largo de estos últimos 60 años, varios estudios de casos y controles, dos pequeños estudios de cohorte y numerosas comunicaciones de casos clínicos, alertaron sobre la posibilidad de una asociación entre el consumo

INTRODUCCIÓN

nde AINE (incluido el paracetamol) y la aparición de nefropatía intersticial crónica, que desemboca en una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. El diagnóstico etiológico es vital, porque la enfermedad sólo mejora con la retirada de los AINE, pudiendo evolucionar, en caso contrario, hacia la insuficiencia renal terminal o hacia la formación de un carcinoma uroepitelial.

1.2.4.3 De localización hepática

En el pasado varios AINE fueron retirados del mercado por sus implicaciones con lesiones hepáticas graves (cicofeno, ibufenaco, bromfenaco, benoxaprofeno, droxicam, nimesulida) Los efectos adversos hepáticos de los AINE han sido descritos en numerosos estudios epidemiológicos.^{86,87,88,89,90,91} Los resultados de cuatro de los estudios sugieren que el sulindaco estaría asociado a un incremento de riesgo de lesión hepática aguda superior al resto los AINE.^{86,88,89,90} El diclofenaco ha sido frecuentemente involucrado en casos de lesión hepática aguda. Sin embargo, solo un estudio epidemiológico ha estimado un riesgo superior al de otro AINE.⁹¹ Para la mayoría de los AINE no se ha identificado una relación con la dosis ni con la duración (el AAS y tal vez el diclofenaco, serían una excepción). En pacientes con trastornos hepáticos previos, el riesgo de presentar toxicidad podría ser superior. Se ha descrito que la asociación de dos o más medicamentos incrementa considerablemente el riesgo.⁹²

1.2.4.4 Reacciones a nivel cutáneo

Los AINE se han asociado con diversos tipos de lesiones cutáneas entre ellas las más graves son el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica.^{92,93}

INTRODUCCIÓN

Se encontraron asociaciones con piroxicam y tenoxicam en los primeros meses de tratamiento.^{92,93}

1.2.4.5 Efectos adversos relacionados con la gestación

Algunos estudios han sugerido que dosis altas de AINE pueden retrasar el parto y provocar aumento de la duración del mismo. También se han descrito efectos adversos en el postparto asociados con hemorragias y crisis hipertensivas.^{94,95} La exposición prenatal, sobre todo a dosis altas, puede predisponer al cierre prematuro del “ductum arteriosum”, reducción de la función renal, hemorragia periventricular, oligohidramnios e hipertensión pulmonar neonatal.^{87,88,96,97} Se ha demostrado la participación de las prostaglandinas en todo el proceso reproductivo, desde la ovulación hasta el parto, por lo que es fisiológicamente plausible una posible asociación del uso de los AINE con los problemas apuntados.

1.2.4.6 Fenómenos de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad que adoptan formas variadas (rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculopapulares, urticaria generalizada, asma bronquial, hipotensión o shock anafiláctico) aparecen en el 1-2% de los pacientes en tratamiento con AINE. Pueden ser de carácter alérgico (raras, de mecanismo inmunológico con anticuerpos o linfocitos sensibilizados) o pseudoalérgico (más frecuentes, indistinguibles clínicamente de las anteriores y posiblemente relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en conexión con una sensibilidad individual especial). En las de carácter alérgico predomina el angioedema y el shock anafiláctico siendo menos frecuentes la urticaria y el asma bronquial, son producidas por

INTRODUCCIÓN

AINE de grupos químicos específicos y no son cruzadas otros AINE. En las de carácter pseudoalérgico predominan la rinorrea, la vasodilatación facial y el asma bronquial (generalmente en conexión con antecedentes previos de rinitis vasomotora instaurada en la edad adulta, congestión nasal crónica, pólipos nasales y ataques de asma) y pueden ser producidos por cualquier AINE y son cruzados entre ellos. En tales casos es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios los salicilatos no acetilados, el dextropropoxifeno, la nimesulida, la cloroquina o el paracetamol.

1.2.4.7 Reacciones hematológicas

Aunque su frecuencia es, en conjunto, baja, el amplio uso de los AINE y la gravedad de alguna de ellas (agranulocitosis producida por metamizol) obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están relacionadas con las propiedades farmacológicas ya descritas (hemorragias por exceso de actividad antiagregante plaquetario) o con una condición especial del paciente (en pacientes con déficit de Glucosa-6P- deshidrogenasa que sufre episodios hemolíticos).

1.2.4.8 Reacciones cardiovasculares

Es un efecto que ha cobrado especial importancia al comprobar los accidentes cardiovasculares por los inhibidores COX-2, los coxibs. Los metanálisis de ensayos clínicos, en que se comparan inhibidores selectivos de la COX-2 con placebo o con AINE clásicos, así como los estudios epidemiológicos, donde se analiza el riesgo de problemas cardiovasculares graves en pacientes tratados con AINE, han puesto de manifiesto la asociación del uso prolongado de inhibidores de la COX-2, y de algunos otros AINE, con mayor riesgo aterotrombótico.

INTRODUCCIÓN

El efecto de los inhibidores selectivos de COX-2 y, como se empieza a ver, también de algunos AINE no selectivos sobre la aterotrombogénesis, podría ser un problema de clase con matices individuales. El mecanismo que más consenso suscita, aunque no el único, es el que implica a ambas isoformas COX en la regulación de la homeostasis plaquetaria. Así una mayor inhibición de la COX-2 frente a la COX-1 y, por ende, de la síntesis de la PGI₂ endotelial, desplazaría el balance TXA₂/PGI₂, hacia un estado de proagregación plaquetaria y vasoconstricción. En este sentido, podría aceptarse que cuanto más selectivo sea un coxib, mayor riesgo conllevaría de producir fenómenos trombóticos. Sin embargo, existen diferencias estructurales entre los inhibidores de la COX-2 que podrían contribuir a dibujar una gama de perfiles de riesgo cardiovascular. El celecoxib y el valdecoxib son sulfoanilidas, mientras que el rofecoxib y el etoricoxib son metilsulfonas. La estructura de sulfona de estos últimos es, posiblemente, la responsable de su actividad prooxidante, del aumento de LDL, de la disminución de la capacidad antioxidante del plasma humano y del aumento de generación no enzimático de isoprostanos. Los otros antiCOX-2 y los AINE clásicos no parecen tener actividad antioxidante. Además, estas acciones no parecen tener relación con la inhibición enzimática de las COX. Por otro lado, la vasodilatación dependiente del flujo, reflejo de la liberación endotelial del óxido nítrico, mejora en presencia de celecoxib, pero no de rofecoxib. Los efectos sobre la COX-2 renal y en consecuencia, sobre la presión arterial, podría introducir nuevas diferencias entre los AINE en relación con el incremento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Con los datos de que se dispone se puede afirmar que: en relación con los coxibs, su uso continuado conlleva un aumento del riesgo cardiovascular, principalmente infarto de miocardio, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos; este riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos tres casos adicionales de aterotrombosis por cada 1.000 habitantes/paciente en tratamiento; para pacientes con antecedentes de

INTRODUCCIÓN

enfermedad cardiovascular el riesgo absoluto es mayor; en relación con el diclofenaco, el uso de 150 mg/día se asocia a un aumento del riesgo aterotrombótico del mismo orden que algunos coxibs o, al menos, según el ensayo MEDAL, al del etoricoxib; el ibuprofeno, a dosis de 2.400 mg/día, pero no de 1.200 mg/día, se asocia a un aumento del riesgo; el naproxeno, a dosis de 1.000 mg/día, se asocia a menor riesgo que los coxibs y el resto de los AINE no se dispone de datos, aunque parece prudente no excluir que exista un incremento del riesgo cardiovascular, en especial si se usa de forma continuada y a dosis altas.

1.2.5 Interacciones los AINE

Como cualquier grupo de fármacos, los AINE presentan una serie de interacciones, tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico, con diversos fármacos. Las interacciones farmacocinéticas pueden referirse a la acción de los AINE sobre el metabolismo o la eliminación de otros compuestos como metotrexate, litio, digoxina o fenitoína; el posible aumento de concentraciones plasmáticas de algunos β -bloqueantes, antidepresivos y antipsicóticos debido a que celecoxib interfiere en la función de CYP2D6; o la alteración en la eliminación de zidovudina por parte del paracetamol. También tendremos interacciones farmacocinéticas en sentido inverso, es decir, otros fármacos que pueden modificar la absorción de los AINE (metoclopramida y cafeína aumentando la de AAS, colestiramina y antiácidos disminuyendo la de AINE en general), o su aclaramiento (zafirlukast, fluconazol, fluvastatina disminuyen el de celecoxib; probenecid el de AINE en general y el ácido ascórbico el de salicilatos).

Hay que mencionar, por otra parte, la existencia de interacciones entre los fármacos pertenecientes a este grupo, ya que el AAS puede disminuir el aclaramiento

INTRODUCCIÓN

del resto de AINE y los salicilatos el de paracetamol. Otro punto importante dentro de las interacciones es el relacionado con los fármacos inductores de las enzimas hepáticas, como rifampicina, difenilhidantoína, barbitúricos o carbamacepina y el etilismo crónico con el paracetamol, ya que al aumentar la tasa de metabolismo de éste se producirá un exceso de metabolitos tóxicos, que en circunstancias normales son eliminados por el glutatión hepático, pero que en casos de sobrecarga metabólica se acumularán, dando lugar a daños hepáticos que pueden ser importantes en caso de sobreingesta de paracetamol ⁹⁸.

También existen las interacciones de tipo farmacodinámico como son las referentes a los AINE con fármacos tales como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y β -bloqueantes, todos ellos prescritos a gran número de pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión, serán principalmente de este tipo. Aunque nos referiremos básicamente a estos fármacos, otros que responderían a esta clase de interacciones serían los anticoagulantes (aumento del riesgo de hemorragia gástrica por daño de la mucosa e inhibición de la agregación plaquetaria por los AINE), alcohol (daño de la mucosa gástrica potenciado por AINE) y agentes hipoglucemiantes (potenciación de sus efectos por salicilatos) ⁹⁸

Los inhibidores selectivos de la COX-2, como celecoxib o rofecoxib, no quedan libres de presentar interacciones. El metabolismo de celecoxib se lleva a cabo en el hígado a través del sistema del citocromo P450 (CYP) mientras que rofecoxib sufre una reducción por enzimas citosólicas. Esta es la razón por la que rofecoxib posee menos interacciones potenciales con otros fármacos que sean transformados por el sistema CYP que celecoxib. De todas formas, los fármacos inductores del sistema CYP, como rifampicina, pueden inducir la actividad metabólica hepática de forma global y reducir las concentraciones de

INTRODUCCIÓN

rofecoxib. En cuanto a las interacciones farmacodinámicas que presentan estos fármacos, al igual que el resto de los AINE, se deben principalmente a la inhibición de la producción de PG a nivel renal. Al no poseer actividad antiplaquetaria, se preferirían estos fármacos a otros AINE en caso de pacientes que estén en tratamiento antitrombótico.

1.3 Síndrome coronario agudo

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las entidades que se diagnostican con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países industrializados. En Estados Unidos, un promedio de 650.000 pacientes presentan IAM nuevo y 450.000 infarto recurrente cada año. La mortalidad temprana (a 30 días) por IAM se acerca a 30%, y más del 50% de las víctimas fallecen antes de llegar al hospital. La mortalidad después de hospitalización por IAM ha disminuido cerca del 30% en los últimos 20 años, pero alrededor de uno de cada 25 pacientes que sobreviven a la hospitalización inicial, fallece en los 12 meses siguientes al infarto. La supervivencia se acorta enormemente en los pacientes ancianos⁹⁹.

Al atender por primera vez a la persona con molestia isquémica aguda, el diagnóstico provisional es que pudiera tener un síndrome coronario agudo. El elemento primordial en la ruta de decisión para el tratamiento es el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, porque permite diferenciar a los pacientes que al principio tiene una elevación del segmento ST, de los que no lo presentan. Los marcadores cardíacos séricos se miden para diferenciar entre la angina de pecho inestable y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y evaluar la magnitud del IAM con elevación del segmento ST.

INTRODUCCIÓN

1.3.1 Aspectos fisiopatológicos: Participación de la rotura aguda de la placa aterosclerótica

Por lo común el IAM con elevación del segmento ST surge cuando disminuye repentinamente el flujo de sangre por las coronarias después de que un trombo ocluyó una de estas arterias afectada de aterosclerosis. La estenosis de arteria coronaria de alto grado y de evolución lenta por lo general desencadena IAM con elevación del segmento ST, porque con el tiempo se forma una abundante red colateral de vasos sanguíneos. Por el contrario, surge IAM con elevación del segmento ST cuando se forma rápidamente en el sitio de lesión vascular un trombo dentro de una arteria coronaria. La lesión es producida por factores como tabaquismo, hipertensión y acumulación de lípidos. En casi todos los infartos es desencadenante cuando la placa aterosclerótica se agrieta, se rompe o ulcera, o cuando algunas situaciones locales o sistémicas facilitan la trombogénesis, de modo que se forma un trombo mural en el sitio de ruptura, y ello culmina en oclusión de la arteria coronaria. Los estudios histopatológicos señalan que las placas que más fácilmente se rompen son las que tienen abundante lípido en su centro y un fino capuchón fibroso. Después de que en el comienzo se deposita una sola placa rota, algunos agonistas estimulan la activación de los trombocitos (colágena, ADP, adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimularon la plaquetas, se produce y se libera tromboxano A₂ (potente vasoconstrictor local), que activa todavía más las plaquetas y posiblemente se produce un resistencia a la trombólisis.

Además de la generación del Tromboxano A₂, la activación de las plaquetas por acción de los agonistas incita un cambios de conformación en el receptor de glicoproteína IIb/IIIa. El receptor en cuestión, una vez transformado en su estado funcional, muestra una enorme avidez por secuencias de aminoácidos en proteínas adherentes solubles, como el factor de Von Villebrand y el fibrinógeno. Dado que éstas dos últimas sustancias

INTRODUCCIÓN

son moléculas multivalentes, se pueden unir a dos plaquetas diferentes en forma simultánea, de tal modo que se producen enlaces cruzados y agregación de las plaquetas.

La cascada de la coagulación es activada al quedar “expuesto” el factor hístico en las células endoteliales lesionadas, en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina en trombina y como paso siguiente, la conversión de fibrinógeno en fibrina. En la reacción de amplificación que activa todavía más la cascada de coagulación, interviene la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Al final, la arteria coronaria afectada queda ocluida por un trombo que contiene agregados plaquetarios y cordones de fibrina.

El grado de daño del miocardio originado por la oclusión coronaria depende de: 1) el territorio que riega el vaso afectado; 2) el hecho de que haya o no oclusión total de sangre en dicho vaso; 3) la duración de la oclusión; 4) la cantidad de sangre que aportan los vasos colaterales al tejido afectado; 5) la demanda de oxígeno por parte del miocardio, 6) factores “nativos” que pueden producir lisis temprana y espontánea del trombo ocluyente, y 7) la adecuación del riesgo al miocardio en la zona infartada cuando se restaura el flujo de sangre en la arteria coronaria epicárdica ocluida.

Los pacientes expuestos a un mayor peligro de presentar IAM con elevación del segmento ST son los que tienen múltiples factores de riesgo coronario y los que tienen angina de pecho inestable o angina variante de Prinzmetal. Entre los trastornos clínicos primarios menos frecuentes que predisponen a presentar dicho cuadro clínico son la hipercoagulabilidad, las enfermedades vasculares del tejido conectivo, abuso de cocaína y trombos o masas intracardiacas que generan émbolos coronarios.

INTRODUCCIÓN

1.3.2 Tratamiento inicial

Medidas prehospitalarias. El pronóstico en casos del IAM con elevación del segmento ST depende en gran medida de que surjan dos tipos generales de complicaciones: en la conducción eléctrica del corazón (arritmias) y las de tipo mecánico (fallo de la bomba). Muchos de los fallecimientos que ocurren fuera del hospital se deben a la aparición repentina de fibrilación ventricular. La mayor parte de las muertes por tal complicación se producen durante las primeras 24 horas de haber comenzado los síntomas, y de esa cifra más de la mitad se producen en la primera hora. Por lo expuesto, los principales elementos de la atención prehospitalaria de personas que se sospeche un IAM con elevación del segmento ST son la identificación de los síntomas por parte del paciente y solicitud inmediata de atención médica, contar a brevísimo plazo con un grupo médico especializado en urgencias, transporte expedito de la víctima a un hospital, emprender inmediatamente la reperfusión. El máximo retraso no se produce durante el transporte al hospital, sino más bien entre el comienzo del dolor y la decisión del enfermo de solicitar auxilio. Entre las directrices generales para comenzar el uso de fibrinolíticos antes de llegar al enfermo al hospital, están la capacidad de transmitir ECG de 12 derivaciones para confirmar el diagnóstico¹⁰⁰.

Tratamiento en el servicio de urgencias. En el servicio de urgencias, entre los objetivos para el tratamiento de sujetos en quienes se sospecha el IAM con elevación del segmento ST, están el control del dolor retroesternal, la identificación rápida de sujetos que son candidatos para la reperfusión urgente, la selección de pacientes de menor riesgo, para enviarlos a un sitio apropiado en el hospital y evitar un alta inapropiada.

AAS resulta esencial para tratar a pacientes que se sospecha con IAM con elevación del segmento ST y es eficaz en la vasta gama de síndromes coronarios agudos.

INTRODUCCIÓN

Control del dolor. La nitroglicerina sublingual puede ser administrada a casi todos los sujetos con IAM con elevación del segmento ST. Habrá que administrar incluso tres dosis de 0,4 mg a intervalos de 5 minutos. Dicho fármaco, además de disminuir o abolir la molestia retroesternal, puede disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio, al disminuir la precarga y mejorar el aporte de oxígeno al miocardio¹⁰¹.

La morfina es un analgésico muy eficaz, sin embargo puede disminuir la constricción arteriolar y venosa mediada por impulsos simpáticos, y con ello se acumulará sangre en la red venosa, lo que puede disminuir el gasto cardíaco y la tensión arterial. El paciente puede mostrar diaforesis y náusea, aunque tales reacciones pueden suelen pasar y ser sustituidas por una sensación de bienestar al ceder el dolor.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos intravenosos también son útiles para controlar el dolor. Anulan eficazmente el dolor en algunos pacientes, y quizás disminuya la demanda de oxígeno por el miocardio.

Limitación del tamaño de infarto. Además del sitio de oclusión, otros factores influyen en el volumen de miocardio que mostrará necrosis a causa de la obturación de una arteria coronaria. La zona central del infarto contiene tejido necrótico que se perdió irreversiblemente, pero el “futuro” del miocardio isquémico vecino puede mejorar si se restaura en forma oportuna el riesgo coronario, disminuyen las demandas de oxígeno por el miocardio, se evita la acumulación de metabolitos nocivos y se atempera la acción de mediadores de la lesión por reperfusión. La reanudación de la circulación por medios farmacológicos (fibrinolíticos) o por intervención coronaria percutánea primaria (ICP), se acelera en la arteria ocluida que lleva sangre a la zona del infarto en personas a quienes al final la trombólisis espontánea se produjo, y también incrementa en grado sumo el número de enfermos en quienes se logra restaurar el flujo de una arteria que llevaba sangre en la zona del infarto.

INTRODUCCIÓN

La protección del miocardio isquémico al conservar el equilibrio óptimo entre el aporte de oxígeno a dicha capa y la demanda del oxígeno mediante analgesia, tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción a un nivel mínimo de la taquicardia y la hipertensión amplía la “ventana” de tiempo necesario para el salvamento del miocardio, por estrategias de reperfusión¹⁰².

En casos de IAM con elevación del segmento ST será mejor no utilizar glucocorticoides ni AINE, con excepción del AAS; los dos tipos de fármacos pueden entorpecer la curación del infarto y agravar el peligro de ruptura del miocardio, y si se utilizan, la cicatriz del infarto puede ser mayor; además, incrementan la resistencia vascular coronaria y de esta manera pueden aminorar el flujo de sangre al miocardio isquémico¹⁰³.

La intervención coronaria primaria, por lo común angioplastia, colocación de endoprótesis, o ambos métodos, sin fibrinólisis previa, técnica denominada ICP primaria, es un procedimiento eficaz para restaurar la corriente sanguínea en un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) si se efectúa en forma inmediata en las primeras horas del infarto. Tiene la ventaja de que se puede aplicar a individuos que muestran contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos, pero por lo demás se consideran candidatos apropiados para la reperfusión. En comparación con la fibrinólisis, suele preferirse la ICP primaria si hay duda en el diagnóstico, surge choque cardiogénico, se agrava el peligro de hemorragia o han persistido los síntomas 2 a 3 horas, como mínimo, cuando el coágulo está más maduro y no hay lisis fácil por acción de fibrinolíticos. Sin embargo, la ICP es una técnica cara en términos de personal especializado e instalaciones, y la posibilidad de aplicarla es pequeña, porque se efectúa sólo en unos cuantos hospitales.

Fibrinólisis. Si no se detectan contraindicaciones en condiciones óptimas la administración de fibrinolíticos debe emprenderse en un plazo de 30 minutos de aparición

INTRODUCCIÓN

del cuadro clínico. Con la fibrinólisis el objetivo principal es restaura inmediatamente el libre tránsito por la arteria coronaria. En Estados Unidos, la FDA ha aprobado fibrinolíticos como el activador de plasminógeno hístico^{103,104,105}.

1.3.3 Estratificación de riesgos después de infarto y tratamiento

Se han identificado muchos factores clínicos que conllevan un incremento del riesgo cardiovascular después de la recuperación inicial de un STEMI. Algunos de los factores más importantes en ese sentido incluyen isquemia persistente, disminución de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (menos del 40%), estertores por encima de las bases de los pulmones identificados en la exploración física, o congestión en los campos pulmonares en las radiografías de tórax así como arritmias ventriculares sintomáticas. Otras manifestaciones que conllevan un mayor peligro son el antecedente de haber sufrido un infarto de miocardio, tener más de 75 años de edad, diabetes, taquicardia sinusal duradera, hipotensión, cambios del segmento ST en reposo sin angina de pecho, ECG anormal, obstrucción del tránsito de una arteria coronaria vinculada con el infarto y bloqueo cardíaco avanzado y persistente, o una nueva anomalía de conducción intraventricular en el trazo de ECG. El tratamiento debe individualizarse según la importancia relativa que tenga el riesgo o los riesgos existentes¹⁰⁶.

El objetivo de evitar nuevos infartos y la muerte después que la persona se ha recuperado de un STEMI, ha sido punto de partida de estrategias para evaluar los riesgos después del infarto. En pacientes estables, la prueba de esfuerzo con ejercicio submáximo puede practicarse antes de dar de alta al enfermo en el hospital, para detectar isquemia residual y ectopia ventricular y dar al enfermo las directrices para ejercitarse en el período de recuperación temprana. Como otra posibilidad o como elemento adicional, cuatro o seis semanas después del infarto, puede realizarse una prueba de esfuerzo con

INTRODUCCIÓN

ejercicio máximo. Hay que pensar que existe un grave peligro de que aparezca el reinfarto de miocardio, conviene que a estos pacientes se les practique un cateterismo cardíaco con angiografía coronaria, una evaluación electrofisiológica cruenta o ambas técnicas.

Las pruebas ergométricas o de esfuerzo también son útiles para elaborar una prescripción individualizada de ejercicio que puede ser mucho más intenso en individuos que lo toleran sin que aparezcan signos adversos. Además, la prueba de esfuerzo antes de dar el alta al paciente puede brindar un beneficio psicológico importante y reforzar la confianza del paciente, al demostrar una tolerancia razonable al ejercicio. Además, y en particular cuando no se identifican arritmias ni signos de isquemia, el paciente se beneficia de la tranquilidad que le transmite el facultativo de que los datos objetivos no sugieren un peligro inmediato y grave.

En muchos hospitales se realizan programas de rehabilitación cardiovascular con ejercicio progresivo y se continúa una vez que el enfermo está en su hogar. En circunstancias óptimas los programas de ese tipo deberían incluir un componente educativo que informará a los pacientes de aspectos de su enfermedad y de los factores de riesgo.

La hospitalización usual en el caso de STEMI no complicado es de unos cinco días, el paciente puede pasar el resto de la convalecencia en su domicilio. Durante las dos primeras semanas, habrá que instarlo a que incremente su actividad caminando por casa y al aire libre, si el clima lo permite. Después de dos semanas, el médico debe regular la actividad del paciente basándose en la tolerancia del ejercicio, casi todos los pacientes podrán reanudar sus labores en un plazo de dos a cuatro semanas.

INTRODUCCIÓN

1.4 Revisión y descripción de los estudios epidemiológicos publicados sobre el tema correspondiente

Hasta la fecha existen 7 estudios epidemiológicos en los que el objetivo principal de los trabajos era observar la asociación de los efectos de AINE y el SCA.

El primer estudio publicado fue en 2002 de Ray et al.¹⁰⁷ que utilizó la información de datos sanitarios recogidos por el Medicaid de Estados Unidos durante 11 años con una población de 532.634 habitantes en pacientes de entre 50 a 84 años y fue un estudio de cohortes en el que el riesgo cardiovascular asociado al consumo de AINE fue de OR 1,22 (1,11 - 1,33).

El segundo estudio publicado por Garcia Rodriguez y col¹⁰⁸ en 2004, utilizando la base de datos británica GPRD, donde la población total fue de 404.183 habitantes, se realizó un estudio de casos y controles de 4 años de duración en el no se evidenció un riesgo de sufrir un evento coronario por la toma de AINE OR 1,1 (0,84 - 1,44).

El tercer estudio publicado fue el de Chan et col¹⁰⁹, en este caso se incluyeron a x pacientes y el estudio fue realizado por un grupo de investigación de enfermería fue durante un período de 12 años de 1990 al 2002, en el que se diseñó un estudio de cohortes con una asociación de sufrir un SCA asociado al consumo de AINE de OR 1,55 (1,26 - 1,9).

Otro estudio realizado de nuevo por Garcia Rodriguez y publicado en el 2009¹¹⁰ lo realizó con la base de datos de The Health Improvement Network (THIN) en éste han evaluado la asociación entre la frecuencia, dosis y duración del uso de diferentes AINE y el riesgo de infarto del miocardio en la población general, en un estudio de cohorte retrospectivo. Verificaron también si el grado de inhibición de la COX-2 en la sangre total puede ser un predictor bioquímico “sustituto” para el riesgo de infarto de miocardio asociado a los AINE. Se identificó 8.852 casos de infarto no fatal en pacientes con 50 a

INTRODUCCIÓN

80 años, entre 2000 y 2005, y se llevó a cabo el análisis de casos-control. Se correlacionó el riesgo de infarto con el grado de inhibición de la COX-1 plaquetaria y de la COX-2 monocítica in vitro por la concentración terapéutica promedio de cada AINE. El riesgo de infarto del miocardio aumentó con el uso habitual de AINE (RR 1,35; intervalo de confianza - IC 1,23 a 1,48) y este riesgo se correlacionó con la posología y la duración del tratamiento. El grupo de AINE con grado de inhibición de la COX-2 menor que el 90% - ibuprofeno, meloxicam, celicoxib y etoricoxib -, presentó RR de 1,18 (IC 1,02 a 1,28) mientras que el grupo de AINE con inhibición mayor de la COX-2 - rofecoxib, indometacina, diclofenaco y piroxicam -, presentó RR 1,60 (IC 1,41 a 1,81; $p < 0,01$ para interacción). Concluyeron los autores que la magnitud de la inhibición de la prostaciclina dependiente de la COX-2 puede representar el factor principal para el riesgo aumentado de infarto del miocardio entre los AINE, con supresión no funcional de la COX-1. Esta propiedad es compartida por la mayoría de los AINE tradicionales y Coxibs, y la determinación de la concentración de la COX-2 en la sangre total puede representar un desenlace sustituto para predecir el riesgo cardiovascular de estos fármacos. La separación de los AINE en inhibidores selectivos o no de la COX-2 representa sólo parcialmente la predicción del riesgo cardiovascular de los AINE.

El quinto estudio realizado por Ray et al¹¹¹ que esta vez cogió tres bases de datos informatizadas la GPRD, Medicaid y la de un departamento de salud de Canadá llamado Saskatchewan, donde había 1,1 millón de residentes, que estaban adscritos al programa de salud, con lo que realizó un gran estudio observacional que incluyó a más de 48.000 pacientes hospitalizados por SCA o revascularización, el naproxeno se asociaba a menor riesgo cardiovascular que diclofenaco, ibuprofeno y dosis altas de rofecoxib y celecoxib. Los pacientes que toman diclofenaco o ibuprofeno tienen un riesgo de infarto, ictus y mortalidad total 50% y 25% mayor, respectivamente, que los que toman naproxeno. Incluso el celecoxib y rofecoxib a dosis altas (más de 200 mg/ día y 25 mg/día,

INTRODUCCIÓN

respectivamente) tienen más riesgo cardiovascular que el naproxeno. A destacar que el riesgo cardiovascular ya se incrementa en los primeros 90 días, mientras que el estudio APPROVE había sugerido que el riesgo solo aumentaba tras 18 meses de uso de estos fármacos.

El tercer trabajo realizado de nuevo por Garcia Rodriguez¹¹² evaluaron en un estudio de cohortes retrospectivo la asociación entre la frecuencia, la dosis y la duración del tratamiento de diferentes AINE y el riesgo de infarto de miocardio en la población general: el riesgo de infarto aumentaba con el uso crónico de AINE y se correlacionaba con la dosis y la duración del tratamiento con un OR 1,52 (1,18 – 1,97). Además, se consideró que el grado de inhibición de la COX-2 podría ser un predictor bioquímico subrogado del riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de AINE

En Dinamarca en el séptimo trabajo realizado por Gislason et al¹¹³ se siguieron un total de 83.677 individuos que hubieran presentado un infarto previo, y observaron durante el seguimiento que un 42,3 % tuvo en algún momento tratamiento con AINE y entre estos se encontró un riesgo aumentado de muerte o re infarto. Las razones de tasas de reinfarto de miocardio en consumidores de AINE frente a no consumidores indicaban un aumento de riesgo para el rofecoxib (1,59; IC95% 1,15 a 2,18) y para el celecoxib (1,40; IC95% 1,06 a 1,84). Para el naproxeno (1,56; IC95% 0,68 a 3,58) y para otros AINE (0,95; IC95% 0,44 a 2,04) no se demostró un incremento del riesgo.

En la tabla 2 se describe el diseño de cada estudio de cada uno de ellos, las características de la población, y el riesgo asociado a SCA con los AINE.

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Estudios observacionales de AINE asociados al riesgo cardiovascular

Estudio	Fuente	Edad(años)	Periodo estudio	Diseño	Período exposición	Prior CHD (%)	Non-Fatal MI		CHD death	
							n _{exposed}	(n _{total})	n _{exposed}	(n _{total})
Ray	Medicaid	50–84	1987–1998	Cohorte	AINE 0 días	22	NA (4224)	NA (2138)		
Garcia Rodriguez	GPRD	50–84	1997–2000	Caso-Control	AINE 0–30 días	17	366 (2886)	214 (1909)		
Chan	Nurses Health Study	44–69	1990–2002	Cohorte	AINE 22 días/mes	0	71 (814)	32 (277)		
Garcia Rodriguez	THIN	50–84	2000–2005	Caso-control	AINE 0–6 días	17	901 (8852)	252 (3119)		
Ray ¹	Medicaid + Saskatchewan + GPRD	40–89	1999–2004	Cohorte	AINE 0 días	100	262 (2484)	96 (1116)		
Garcia Rodriguez	THIN	50–84	2000–2007	Cohorte	AINE 0-6 días	100	89 (876)	23 (346)		

Así mismo existen 9 ensayos clínicos en el que se ha estudiado siempre a un inhibidor selectivo de la COX-2 comparado bien frente a placebo o frente a un AINE considerado como tradicional en la Tabla 11 podemos observar la comparativa de estos ensayos clínicos con la asociación de riesgo cardiovascular que presentaban estos inhibidores de la COX-2.

El primer ensayo llamado ADAPT, un estudio aleatorizado controlado publicado el año 1999 dirigido a evaluar la prevención antiinflamatoria de la enfermedad de Alzheimer, encontró un aumento no significativo de fallo cardíaco con el uso de 400 mg al día de celecoxib durante 52 semanas comparado con placebo¹¹⁴.

El año 2000 se publicaron los resultados del estudio CLASS, orientado a comparar la toxicidad gastrointestinal del celecoxib en altas dosis comparado con ibuprofeno o diclofenaco durante un período de seis meses, no observándose diferencia en la incidencia de eventos cardiovasculares entre estos medicamentos, independiente del uso de aspirina¹¹⁵.

Posteriormente, el año 2005 se publicaron los resultados del estudio APC, un estudio multicéntrico aleatorizado, orientado a estudiar el uso de celecoxib para

INTRODUCCIÓN

prevención de adenoma colorrectal. Este estudio evidenció un aumento de riesgo de muerte por causa cardiovascular, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular o falla cardíaca con el uso de celecoxib 200 mg dos veces al día (RR 2.3 CI 95 % 0.9-5.5) y 400 mg dos veces al día (RR 3.4 CI 95 % 1,4-7,8) comparado con placebo, siendo este efecto dosis-dependiente.¹¹⁶

Estos hallazgos motivaron la suspensión del estudio PreSAP, dirigido a la prevención de pólipos adenomatosos espontáneos. Los datos no publicados de este estudio evidenciaron que no hubo mayor riesgo de infarto miocárdico, accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular con el uso de celecoxib 400 mg al día comparado con placebo¹¹⁵.

En la revisión publicada en 2006, tanto los estudios de caso-control como los estudios de cohorte no evidenciaron mayor riesgo para eventos cardiovasculares comparados con placebo, pero los datos fueron insuficientes para estimar los efectos a diferentes dosis. Tampoco se encontraron diferencias al compararlo con naproxeno e ibuprofeno, no así al compararlo con diclofenaco e indometacina, encontrándose un mayor riesgo relativo para eventos cardiovasculares para estos dos últimos AINE tradicionales (diclofenaco: RR 1,8 CI 95 % 1,342,40; indometacina: RR 1,48 CI 95 % 1,13-1,94)¹¹⁷. En otros metaanálisis y revisiones, así como en estudios observacionales retrospectivos, no se han encontrado diferencias en el riesgo cardiovascular entre celecoxib y AINE tradicionales, independiente de la dosis de celecoxib utilizada.

El año 2004 fue publicado un estudio aleatorizado controlado dirigido a evaluar la seguridad gastrointestinal y cardiovascular del lumiracoxib, otro antiinflamatorio selectivo COX-2, comparado con naproxeno e ibuprofeno. Los endpoints primarios incluyeron infarto miocárdico, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, para los cuales no se encontró diferencia entre los tres AINE, independiente del uso de aspirina¹¹⁸.

INTRODUCCIÓN

El año 2006 se publicó un estudio aleatorizado dirigido a estudiar los efectos cardiovasculares trombóticos del antiinflamatorio selectivo COX-2 etoricoxib comparado con diclofenaco en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, en un seguimiento promedio de 18 meses, no encontrándose diferencia entre estos medicamentos¹¹⁷.

En la revisión descriptiva publicada en 2007 se analizaron los estudios para evaluar los eventos tromboembólicos cardiovasculares con el uso perioperatorio de AINE a corto plazo. Para el uso posoperatorio de bypass aortocoronario existe un mayor riesgo de eventos trombóticos con el uso de AINE tradicionales y con los selectivos COX2 parecoxib y valdecoxib. Al analizar el uso de estos AINE selectivos en pacientes con bajo riesgo coronario en cirugía no cardíaca, no hubo diferencia de riesgo trombótico comparado con placebo. Al juntar todos los trabajos, cirugía cardíaca y no cardíaca, el uso de parecoxib no evidenció un mayor riesgo de eventos trombóticos al compararlo con placebo, por lo que concluyen que la diferencia estaría dada por el riesgo cardiovascular basal, independiente del uso de aspirina¹¹⁷. Otro estudio dirigido a evaluar los eventos cardiovasculares de los AINE tradicionales y selectivos COX-2 a corto plazo fue publicado el año 2006. Se analizaron AINE tradicionales, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y otros antiinflamatorios, y AINE selectivos COX-2, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib, separando dos grupos: primeros 60 días y más de 60 días de uso. Al analizar los AINE tradicionales no se evidenció un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en ninguno de los dos grupos. La excepción fue para el naproxeno, el cual evidenció un menor riesgo relativo en los primeros 60 días de uso, dando un efecto protector de eventos cardiovasculares. Al separar a los pacientes de acuerdo al riesgo cardiovascular basal, el naproxeno presentó un menor riesgo relativo para eventos cardiovasculares en ambos grupos, mientras que el diclofenaco, ibuprofeno y otros AINE tradicionales no mostraron mayor riesgo ni diferencias entre ellos. Al analizar los resultados para los AINE selectivos COX-2, se evidenció un mayor riesgo de presentar eventos

INTRODUCCIÓN

cardiovasculares para el rofecoxib dentro de los primeros 60 días y en más de 60 días de uso. El empleo de celecoxib y de valdecoxib no demostró mayor riesgo a corto ni a largo plazo. Al separar a los pacientes de acuerdo al riesgo cardiovascular basal, rofecoxib mostró mayor riesgo de eventos cardiovasculares en ambos grupos, no así el celecoxib ni el valdecoxib, que no evidenciaron mayor riesgo.

Tabla 3. Ensayos clínicos de la asociación entre el uso de AINE y riesgo cardiovascular

Estudio	Enfermedad estudio	Edad	Seguimiento (Años)	Exposición AINE	ASA use (%)	Non-Fatal MI		CHD death	
						Tx arm N (%)	Ctrl arm N (%)	Tx arm N (%)	Ctrl arm N (%)
APPROVe	Removed colon adenomas	-40	2.47	rofecoxib 25 mg (n=1287) vs. placebo (n=1299)	17-16	19 (1.5%)	6 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.2%)
APC	Removed colon adenomas	-30	3.01	celecoxib 200 mg bid (n=685) or celecoxib 400 mg bid (n=671) vs. placebo (n=679)	31	18 (1.3%)	3 (0.4%)	11 (0.8%)	1 (0.1%)
PreSAP	Removed colon adenomas	-30	2.5	celecoxib 400 mg (n=933) vs. placebo (n=628)	17	9 (1.0%)	4 (0.6%)	4 (0.4%)	4 (0.6%)
VICTOR	Stage II/III colorectal carcinoma	-	0.79	rofecoxib 25 mg (n=1167) vs. placebo (n=1160)	8.7-6.9	3 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)	2 (0.2%)
VIGOR	Rheumatoid arthritis	-40	0.57	rofecoxib 50 mg (n=4047) vs. naproxen 500 mg bid (n=4029)	4{	18 (0.4%)	4 (0.1%)	5 (0.1%)	4 (0.1%)
CLASS	Rheumatoid arthritis/ Osteoarthritis	-18	0.57	celecoxib 400 mg bid (n=3987) vs. diclofenac 75 mg bid (n=1996) or ibuprofen 800 mg tid (n=1985)	22	12 (0.3%)	11 (0.3%)	9 (0.2%)	8 (0.2%)
TARGET	Osteoarthritis	-50	0.74	lumiracoxib 400 mg (n=9156) vs. naproxen 500 mg bid (n=4754) or ibuprofen 800 mg tid (n=4415)	24	18 (0.2%)	9 (0.1%)	2 (0.02%)	3 (0.03%)
ADAPT	Family history of Alzheimer's disease	-70	1.84	celecoxib 200 mg bid (n=726) vs. placebo (n=1083)	56	8 (1.1%)	13 (1.2%)	4 (0.6%)	3 (0.3%)
EDGE/MEDAL	Rheumatoid arthritis/ Osteoarthritis	-50	1.46	etoricoxib 60-90 mg (n=17412) vs. diclofenac 150 mg (n=17289)	34	105 (0.62%)	105 (0.64%)	6 (0.04%)	17 (0.10%)

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La seguridad de los AINE, tanto los considerados tradicionales como los inhibidores selectivos de la COX-2 coxibs, han sido seriamente cuestionados recientemente, los AINE y los coxibs se asocian a otros efectos adversos gastrointestinales, renales y cardiovasculares graves. Aunque la mayor parte del debate sobre esta clase de fármacos se ha centrado en su relación con los inhibidores selectivos de la COX-2 y su asociación con el infarto de miocardio, los AINE constituyen uno de los grupos terapéuticos más usados por la población. En este contexto creemos que se debe seguir realizando estudios epidemiológicos de base poblacional que evalúen los efectos cardiovasculares de los AINE. En sus condiciones reales de uso en la población, con la idea de poder contribuir a una mejor cuantificación del riesgo a identificar posibles modificadores del efecto que pudieran ayudar en la identificación de pacientes susceptibles e introducir medidas de reducción del riesgo.

3. HIPÓTESIS

A partir de estudios epidemiológicos, experimentales y observacionales, hay evidencia de que los AINE podrían tener efectos cardiovasculares que estarían producidos por su capacidad para inhibir la síntesis de la ciclooxigenasa, enzima que tiene un papel fundamental como modulador de la función hemodinámica, transporte de iones, y de síntesis y acción de hormonas renales. La mayoría de las personas aparentemente sanas que toman dosis terapéuticas y con duración limitada de estos fármacos los toleran sin que lleguen a producir en ellas efectos adversos. Sin embargo, determinados grupos de personas con determinada comorbilidad el uso de AINE de forma crónica y altas dosis podría llegar a desencadenar un SCA. El uso seguro de estos fármacos pasa por cuantificar cual es el riesgo real de estos fármacos en el desarrollo de esos efectos adversos e identificar cuales son los grupos de pacientes con un riesgo alto de sufrir estos efectos adversos.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar y cuantificar la asociación entre el riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo y el uso previo de AINE en la población general.

4.2 Objetivos específicos

Descriptivos

- Estimar la incidencia de un síndrome coronario agudo (SCA) en la población general de referencia del Hospital Mancha Centro en el periodo 2008-2012.
- Determinar el riesgo de un SCA en consumidores de AINE, globalmente y para cada una de las familias de AINE.

Analíticos

- Estimar la magnitud de la asociación entre el consumo de AINE y el riesgo de un SCA, de forma general y por familias de AINE.
- Valorar la posible modificación de efecto en la asociación entre AINE y SCA en relación a la edad, sexo y comorbilidad del paciente.
- Evaluar la relación funcional entre el tiempo de exposición al consumo de AINE y el riesgo de un SCA.
- Comprobar la robustez de las asociaciones mediante su estimación con tres diseños: un estudio longitudinal de cohortes, uno de casos cruzados y otro de casos y controles.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. **Ámbito del estudio**

La población sobre la que se ha realizado el estudio corresponde al área de referencia del Hospital General Mancha Centro en Alcázar de San Juan provincia de Ciudad Real. El Hospital abarca 29 municipios de tres provincias (Ciudad Real, Cuenca y Toledo) con un total de 195.321 habitantes censados.

El Hospital Mancha Centro consta de 330 camas y tiene una UCI con 10 camas de adultos que sirve de referencia para la atención directa de los pacientes ingresados por un SCA.

5.2 **Diseño del estudio**

Se han utilizados tres diseños, el primero de casos cruzados y el segundo de cohortes y el tercero de casos y controles, en el que en los tres estudios se relaciona el consumo de AINE con el SCA, para ello obtenemos todos los consumos de AINE durante 5 años del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre de 2012, a través de la base de datos del consumo farmacéutico del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM), mientras que los datos de los pacientes se obtenían a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Hospital Mancha-Centro.

5.2.1 **Caso cruzado o casecrossover**

Aunque la primera propuesta formal de este diseño fue realizada en 1991 por Maclure¹¹¹ sus orígenes se remontan a estudios alérgicos en los que se investigaban los antecedentes de reacciones atópicas relacionadas con

MATERIAL Y MÉTODOS

exposiciones recientes, comparándolas con experiencias pasadas del paciente durante “periodos normales”.

Los estudios de casos cruzados se basan en una idea básica: la información sobre el evento y la exposición la extraemos de los mismos casos, en diferentes momentos. Si pudiéramos medir y comparar la exposición a un determinado factor de riesgo en diferentes periodos, unos en los que hemos sufrido un evento (periodos caso) y en otros los que nos encontrábamos libres del mismo (periodos control) conseguiríamos un doble objetivo:

- Tener una estimación de la asociación entre un factor de riesgo y la incidencia de un evento.
- Controlar el sesgo de confusión al compartir los mismos factores de riesgo los casos como los controles (se trata de los mismos individuos).

Los estudios de casos cruzados responderían de una pregunta como “En comparación con mi exposición habitual, ¿he sufrido o realizado algo inhabitual justo antes de enfermar?”

Las condiciones o requisitos para poder analizar una asociación entre un factor de riesgo y la incidencia e un determinado evento con este diseño son:

- La aparición del efecto debe ser aguda
- La exposición debe de ser transitoria
- Factibilidad para tipificar la exposición en los “momentos caso” y en los “momentos control”

MATERIAL Y MÉTODOS

Los estudios de casos cruzados son ideales para estudiar la asociación entre exposición con efectos transitorios sobre eventos agudos con un periodo de latencia corto.

En este trabajo de investigación hemos utilizado un diseño de casos cruzados en el que cada caso (paciente ingresado por un evento cardiovascular) actuaría como su propio control en periodos anteriores al ingreso. La exposición del paciente en el mes del ingreso (periodo-caso) fue comparada con la exposición del paciente en periodos anteriores, a los 3 y 6 meses (periodos-control).

5.2.2 Estudio de cohortes

Los estudios de cohortes se consideran, después de los ensayos clínicos, el tipo de diseño más fiable para estudiar factores de riesgo de una enfermedad. En primer lugar la recogida de información, si se hace de manera prospectiva, minimiza la ocurrencia de sesgos de información. En segundo lugar, al contrario a los estudios de caso-control suelen tener menos riesgo de sesgos de selección atribuibles a fallos en el muestreo de la población de estudio.

Idealmente los datos para cada sujeto en un estudio deberían ser completos y precisos. Así para enfermedades raras o poco frecuentes, en los estudios de cohortes es necesario seguir a grandes grupos de población.

En nuestro estudio hemos llevado a cabo un estudio de cohortes retrospectivo poblacional, en el que hemos seguido durante 5 años una población adulta de más de 100.000 habitantes, con lo que hemos podido acumular más de 500.000 años de exposición, para poder detectar con potencia suficiente un exceso de riesgo asociado al consumo de AINE. Además, para evitar un sesgo de información por el carácter

MATERIAL Y MÉTODOS

retrospectivo del estudio, hemos tipificado la exposición (consumo de AINE) y el resultado (ingreso por SCA) mediante la consulta de bases administrativas (DIGITALIS[®] y CMBD).

5.2.3 Estudio de casos y controles

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo que abarcó desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2012, basado en un estudio de cohortes sobre incidencia de SCA y su asociación con el uso de AINE que sirvió como punto de partida para este estudio de casos y controles. Se llevó a cabo en la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan, con una población de 195.321 habitantes residentes en 22 municipios.

Variables y fuentes de información. Los datos de consumo farmacéutico fueron procesados con el sistema de información de la prestación farmacéutico a través de receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (DIGITALIS[®]) y a través de los ficheros de facturación de recetas médicas aportados por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos, mientras que la clasificación de los AINE se realizó en función de la Clasificación Anatómica-Química.

5.3. Población de estudio

5.3.1 Casos cruzados

El período de estudio fue del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012. Durante este período se identificaron todos los pacientes que habrían sufrido un síndrome coronario agudo en el Hospital Mancha Centro que fueron un total de 1.317 pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.3.2 Estudio de cohortes

El período de estudio fue del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012, se seleccionó a todos los habitantes mayores de 18 años obteniendo una muestra de 116.686 (59,74% de la población) habitantes. De estos estuvieron expuestos a AINE 64.167 pacientes (54,99% de la muestra) (Figura 1). Los pacientes que sufrieron un SCA se identificaron mediante el conjunto mínimo básico de datos utilizando el código Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica de 410 a 414.

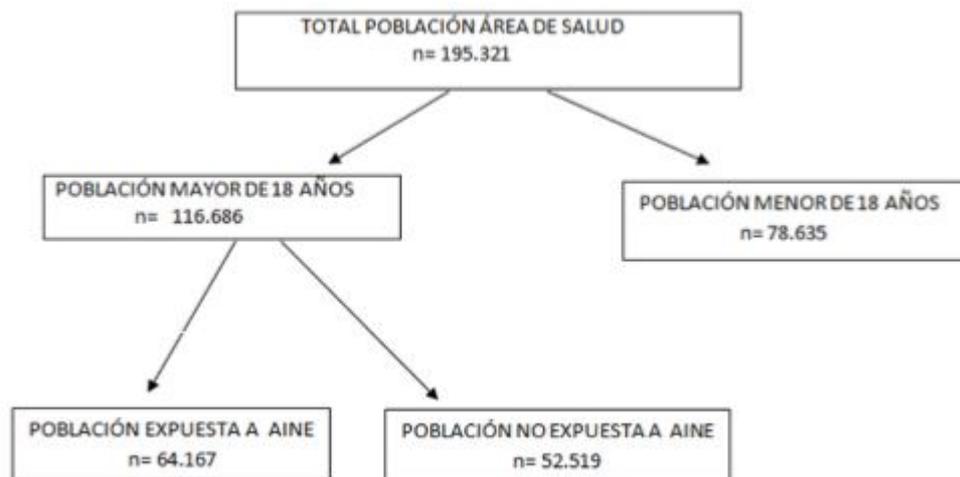


Figura 8. Algoritmo de la cohorte

5.3.3 Estudio de casos y controles

Los casos eran pacientes mayores de 18 años con un primer episodio de SCA, atendidos de en el Hospital General Mancha Centro, centro de referencia del Área de Salud. El SCA fue diagnosticado mediante el conjunto mínimo básico de datos utilizando el código Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica de 410 a 414. Los casos se aparearon por sexo, edad (± 3 años) y

MATERIAL Y MÉTODOS

año de reclutamiento (± 2 años) a los controles, éstos últimos fueron seleccionados mediante diagnóstico de neumonía utilizando también el código Clasificación Internacional de Enfermedades 10^a Revisión, Modificación Clínica de 480 a 486.

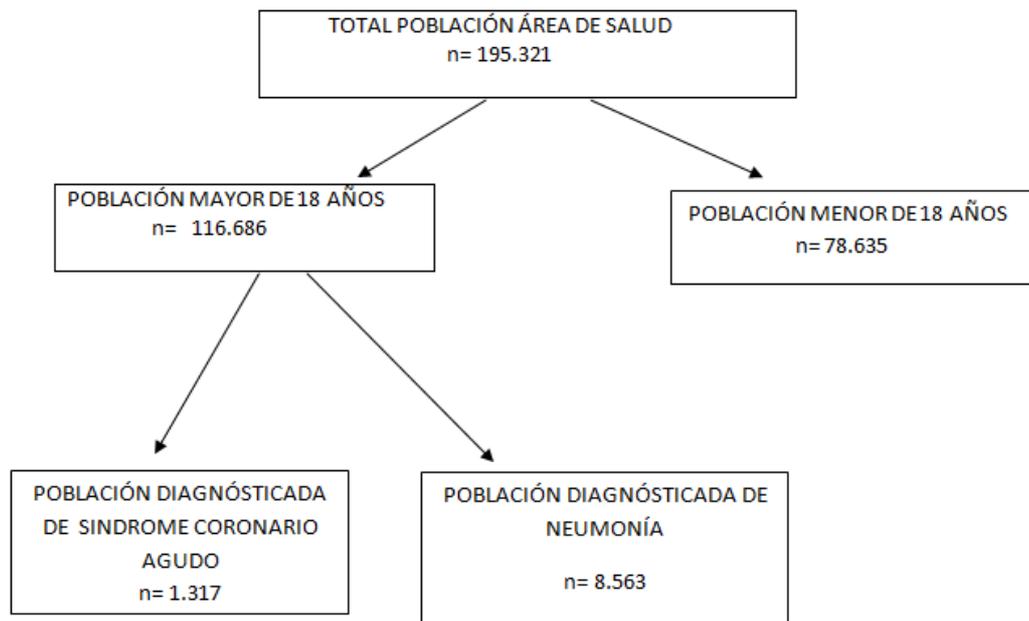


Figura 9. Algoritmo del estudio casos y controles

5.4 Estimación del tamaño muestral

En el estudio de casos y controles apareados (diseño de base del estudio de casos cruzados) sería necesario tener entre 685 y 1.325 parejas (casos y controles) para detectar con una potencia del 80% un incremento del 25 (OR 1,25) y del 33% (OR 1,33), respectivamente, del riesgo de SCA asociado al consumo de AINE.

En el diseño de cohortes, con un riesgo general de SCA estimado del 135 a 210 casos/100.000h¹¹² y una proporción de exposición (consumo de AINE), de al menos del 50% sería necesario acumular entre 150.000 y 290.000 personas-año de seguimiento para

MATERIAL Y MÉTODOS

poder detectar con una potencia del 80% un incremento entre el 25% (RR 1,25) y el 33% (RR 1,33) respectivamente, del riesgo de SCA asociado al consumo de AINE.

Los cálculos se han realizado con el programa EPIDAT 3.1 (OPS).

En este trabajo se ha seleccionada una población adulta de 116.686 habitantes que ha sido seguida durante cinco años (833.430 personas-año) en la que se han contabilizado 1.317 episodios de SCA. En el caso del diseño de casos cruzados se optó por un esquema 1:2 (1 casos y dos controles) para incrementar la potencia del estudio.

Por tanto se ha obtenido un tamaño muestral suficiente para detectar los incrementos de riesgo propuestos en ambos diseños.

5.5 Fuente de datos

5.5.1. DIGITALIS®

En nuestro estudio los datos de consumo farmacéutico fueron procesados con el sistema de información de la prestación farmacéutica a través de receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (DIGITALIS®) y a través de los ficheros de facturación de recetas médicas aportados por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos, mientras que la clasificación de los AINE fue en función de la Clasificación Anatómica-Química (ATC).

El sistema de información DIGITALIS® es una aplicación web desarrollada con la finalidad de evaluar los distintos conceptos relacionados con la prestación farmacéutica a través de la receta médica.

Su principal entrada de información son las recetas dispensadas por las oficinas de farmacia y facturadas a través de los Colegios Oficiales de Farmacia al SESCAM. Sobre ellas y otras entradas (Nomenclátor, Estructura asistencial, etc.) se ejecutan una serie de procesos encaminados a elaborar información sobre la prestación farmacéutica que será explotada principalmente a través de modelos de informes predeterminados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las entradas de información que recibe DIGITALIS[®] provienen principalmente de 4 fuentes:

- Entradas manuales, datos que son introducidos en la aplicación directamente por los usuarios en los mantenimientos habilitados al efecto. Es de destacar la Estructura Organizativa y Asistencial.
- Colegios de Farmacia, que mensualmente envían la información con el detalle de las recetas facturadas y la factura global de las mismas (la factura la mecanizan en las Direcciones Provinciales dado lugar al P.E.M.F que es fichero que entra en DIGITALIS[®]).
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Política Social, que mensualmente genera el fichero con los códigos nacionales de los productos financiados por el Sistema Nacional de Salud.
- Tarjeta Sanitaria, sistema de información externo que mensualmente envía información relativa a Pacientes, Colegiados y ocupación de CIAS de Primaria

5.5.2. Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)

Registro administrativo de todas las altas hospitalarias, cuya explotación estadística, para la generación estadísticas de referencia estatal norma estatal también se incluye en el Plan Estadístico Nacional, y se generan datos muy útiles en investigación biomédica, y se puede considerar como una de las bases de datos con mayor información de los pacientes al alta hospitalaria. El CMBD, que recoge información del paciente tras el alta del hospital, fue aprobado en 1987, inicialmente para la red de hospitales de agudos del SNS; en la actualidad está sometido a un proceso de “ampliación de fronteras” destinado a cubrir la información relativa al ámbito de la hospitalización sin

MATERIAL Y MÉTODOS

ingreso (hasta el momento integra Cirugía Mayor Ambulatoria y Hospital de Día Médico) y asimismo extenderse a la totalidad del sector; de esa forma en el futuro también integrará, en su explotación estadística, la información de la Encuesta de *Morbilidad Hospitalaria, operación del Instituto Nacional de Estadística, destinada a proporcionar información sobre causas de morbilidad atendida en los hospitales.*

5.6 Variables

5.6.1. Eventos (variable de resultado)

Se seleccionaron los primeros episodios de Infarto Agudo de Miocardio que generaron un ingreso hospitalario durante el periodo de seguimiento (2008-2012). La identificación del episodio se realizó mediante el reconocimiento del correspondiente código CIE9 (CIE 410 a 414) en el diagnóstico principal (motivo de ingreso) de la base CMBD.

5.6.2. Variables independientes

Variable de exposición: Consumo de AINE expresado en Dosis Diaria por 1000 habitantes (DHD), esto es, la DDD/1.000 habitantes/día, ya que los resultados de los estudios cuantitativos realizados en el medio comunitario se expresan de esta forma por acuerdo internacional¹⁰⁹, siguiendo las técnicas del *Drug Utilization Research Group* (DURG) de la OMS, expresaremos nuestros resultados utilizando la Dosis por 1000 habitantes (DHD). La Dosis Diaria Definida (DDD) se define como la *dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos*. El valor de la DDD correspondiente a cada principio activo viene determinado por la *Nordic Council on Medicines*¹²¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

La DHD expresa el número de dosis promedio que se han prescrito para el consumo en un día y permite estimar con carácter de tasa poblacional «el número de personas que consume una dosis de tratamiento diariamente en un momento dado (prevalencia de punto)». La DHD se obtiene de la fórmula:

$$\text{DHD} = \text{DDD}/1.000 \text{ habitantes/día} = [\text{Cantidad de medicamento vendido en 1 año}/\text{DDD} * 365 \text{ días} * \text{n.º habitantes}] / 1.000$$

El numerador, cantidad de medicamento vendido, se obtiene multiplicando el número de envases vendidos por el número de unidades que presenta cada envase y por la cantidad de principio activo de cada unidad^{122,123,124}. La población utilizada es la registrada en el Padrón de Habitantes de 2008 hasta el 2012. De este modo obtenemos una tasa de prevalencia de enfermos en un día del período por cada 1.000 habitantes, técnica que ya ha sido utilizada en numerosos estudios¹²²⁻¹²⁷.

Edad y sexo: La enfermedad coronaria en España es la primera causa de mortalidad en varones y la segunda en mujeres. La tasa de mortalidad ajustada por edad debida a las enfermedades del sistema circulatorio es aproximadamente un 40% superior en los varones y en el caso de la mortalidad por cardiopatía isquémica, esta diferencia es del doble¹²⁸. En las mujeres, el incremento de la mortalidad cardiovascular con la edad es bastante superior al de la mortalidad total, especialmente en el caso de la cardiopatía isquémica, que pasa de 8 muertes por cada 100.000 mujeres a los 45-54 años, a 156 por 100.000 a los 65-74 años, confirmándose que las mujeres desarrollan la enfermedad coronaria con un retraso temporal respecto a los varones y que, a pesar de tener menos riesgo cardiovascular, tienen una mayor mortalidad proporcional, bruta y un mayor número de muertes por esta causa¹²⁹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Comorbilidad (Charlson): En inglés, *Charlson Comorbidity Index*, es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems (tabla 4), que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costes a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria^{130,131}.

Tabla 4. Cálculo del índice de comorbilidad de Charlson

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

MATERIAL Y MÉTODOS

5.7 Análisis de los datos

5.7.1 Estudio de casos cruzados

Análisis descriptivo. Las variables se resumieron con los estadísticos descriptivos adecuados a su naturaleza, con medidas de tendencia central (media o mediana según la distribución sea o no gaussiana) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico, acompañando a la media o mediana, respectivamente) las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas, como porcentajes, las cualitativas.

Análisis inferencial. Se realizaron los contrastes entre los grupos de casos y controles mediante pruebas de t de Student (indicadores cuantitativos) y de Ji cuadrado (indicadores cualitativos). Se estimará la Odds Ratio (OR) como medida de asociación, junto con el intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Mediante un modelo de regresión logística condicional (por la naturaleza apareada del diseño) se identificaron las variables independientemente asociadas al evento de interés (ingreso por patología cardiovascular).

Se seleccionaron para los contrastes un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$)

Todos los cálculos se llevaron a cabo con los programas PASW 18.0 (SPSS Inc) y Stata 11.0.

5.7.2 Estudios de cohortes

Se estimaron las incidencias de un SCA en relación al tiempo de exposición. El riesgo asociado al consumo de AINE se modelizó mediante regresión de Poisson,

MATERIAL Y MÉTODOS

ajustando por edad y sexo. La variable de exposición se introdujo en los modelos de forma dicotómica (consumo o no de AINE) o continua (tiempo de consumo en meses).

La magnitud de la asociación se estimó como el ratio de incidencias (IRR, de incidence rate ratio) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico Stata 14.0.

5.7.3 Estudio de casos y controles

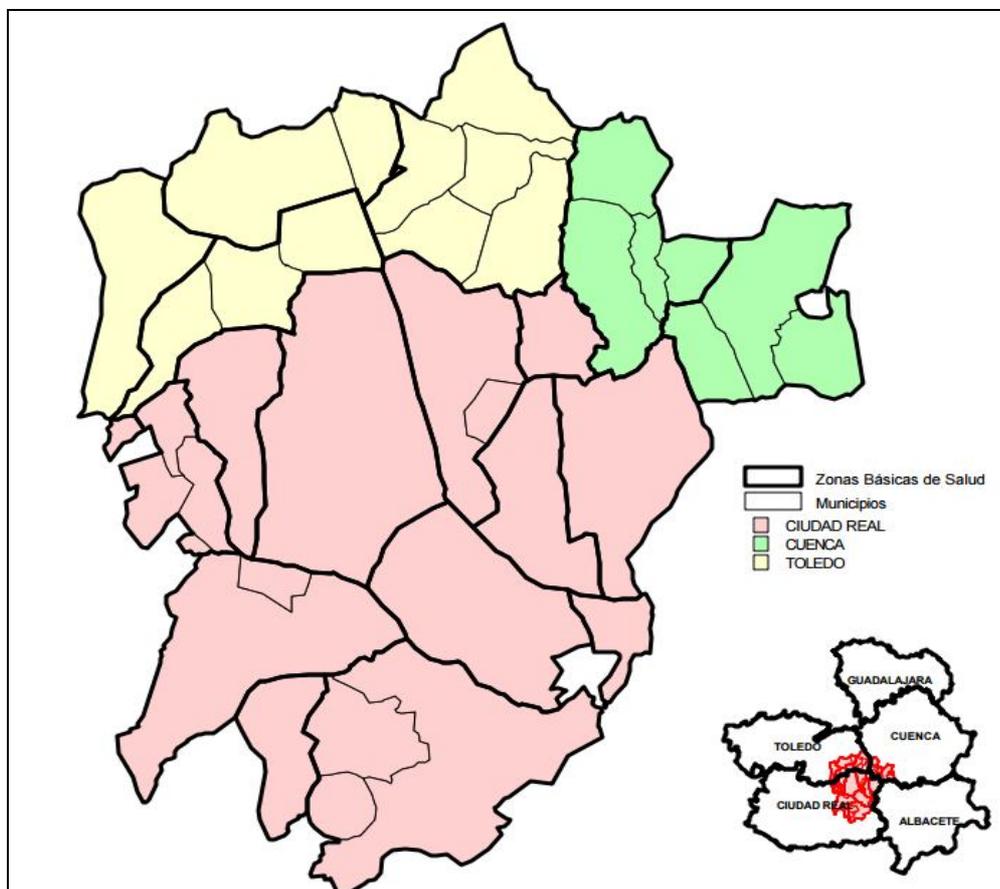
Estrategia de análisis. Se estimaron las incidencias de un SCA en relación al tiempo de exposición. El riesgo asociado al consumo de AINE se modelizó mediante regresión de Poisson, ajustando por edad y sexo. La variable de exposición se introdujo en los modelos de forma dicotómica (consumo o no de AINE) o continua (tiempo de consumo en meses).

La magnitud de la asociación se estimó como el ratio de incidencias (IRR, de incidence rate ratio) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico Stata 13.0.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción del Área Sanitaria Mancha Centro

Este estudio se ha realizado sobre una base poblacional, correspondiente a la población adulta (mayor de 18 años) del área de referencia del Hospital General Mancha Centro (Figura 10). El área comprende 29 municipios de las provincias de Ciudad Real, Cuenca y Toledo. Demográficamente, se trata de una población *madura* según el índice de Friz, *vieja* según el de Burgdöfer y *regresiva* según el de Sundborg (Figura 11). El índice de dependencia (proporción de mayores de 65 años y menores de 15 años, respecto a los de 16 a 64 años) supera a la mitad (50,3%) de la población activa. En total, viven en el área 116.686 adultos.



RESULTADOS

Figura 10. Distribución geográfica del área Sanitara Mancha Centro. Fuente: SESCOAM

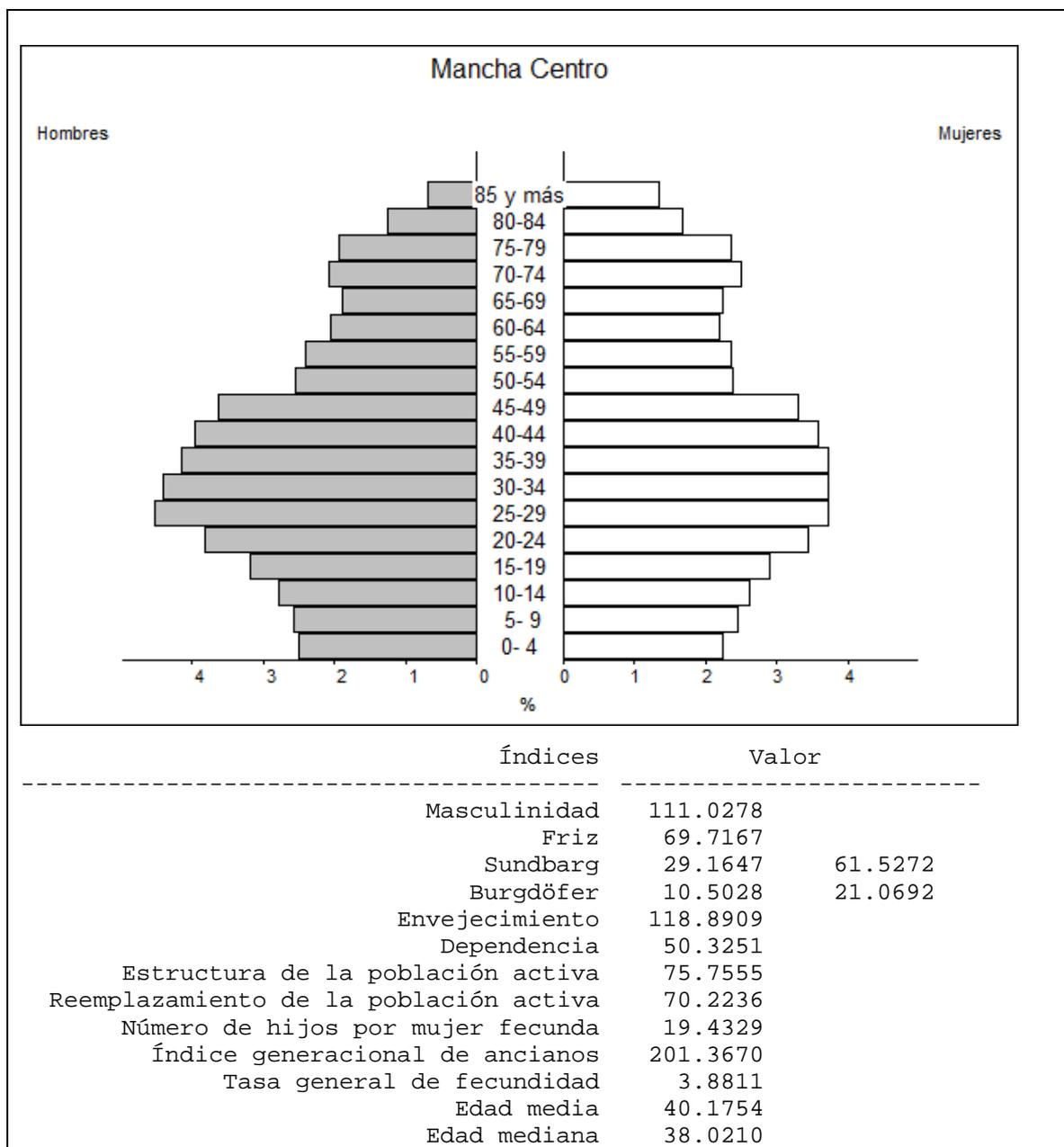


Figura 11. Pirámide de población e índices demográficos del Área de referencia del Hospital General Mancha Centro a mitad del periodo de estudio (2.010). Fuente: Instituto Nacional de Estadística

RESULTADOS

6.2. Incidencia de síndrome coronario agudo y de exposición a AINE

La cohorte de estudio estuvo compuesta por 116686 habitantes mayores de 18 años, que acumularon en el periodo de estudio (enero 2.008 a diciembre 2.012) un total de 583.430 personas-año. Se contabilizaron 1.317 episodios de SCA en los cinco años, lo que supuso una tasa de incidencia de de 226 episodios por 105 personas-año (IC95% 214 a 238 episodio/105 personas-año).

La tasa de incidencia fue superior en hombres que en mujeres y se relacionó de forma directa con la edad (Figura 12)

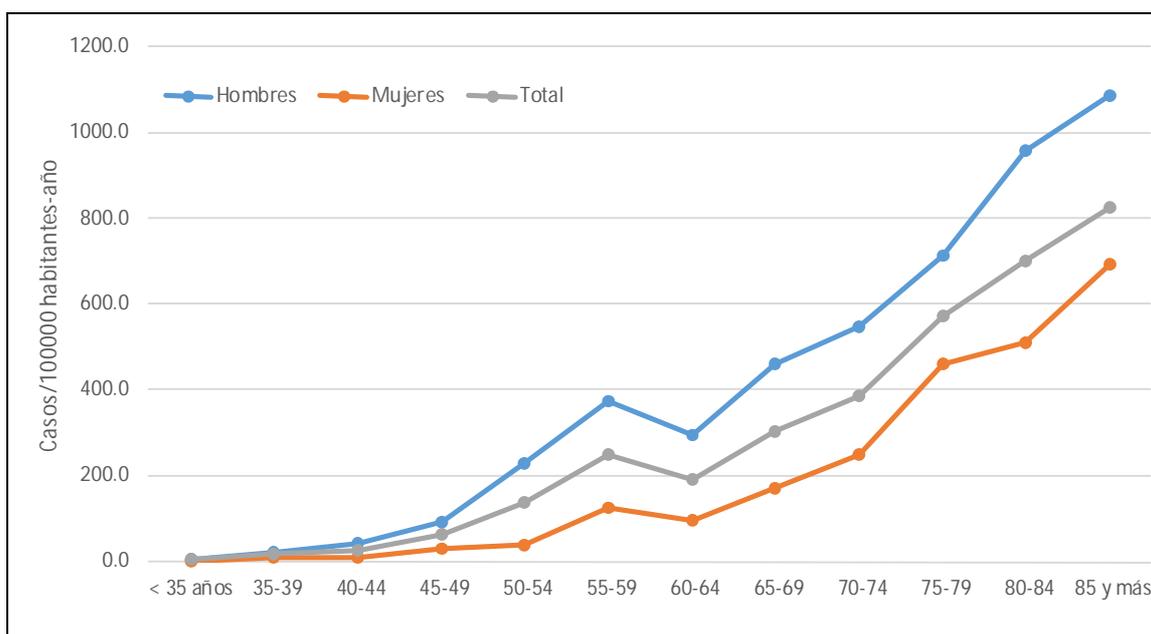


Figura 12. Distribución por edad y sexo de la tasa de incidencia de síndrome coronario agudo entre la población adulta del área sanitaria Mancha Centro (2008-2012)

RESULTADOS

6.3. Descripción de los pacientes con un Síndrome Coronario Agudo

La edad media de los pacientes ingresados por un SCA en el periodo de estudio fue de 71,4 años, predominando los varones sobre las mujeres en un ratio 2:1. La comorbilidad entre los pacientes fue relativamente moderada (índice de Charlson ≤ 1) en dos tercios de los casos, predominando la diabetes y la insuficiencia cardíaca como las principales patologías acompañantes (Tabla 5)

Tabla 5. Descriptivos de los pacientes ingresados por un Síndrome Coronario Agudo (n=1.317)

Variable	N (%)
Sexo	
Hombre	834 (63,3%)
Mujer	483 (36,7%)
Edad, media \pm DE	71,4 \pm 12,7
Índice de Charlson, media \pm DE	1,20 \pm 1,30
≤ 1	904 (68,6%)
> 1	413 (31,4%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	263 (20%)
Enfermedad vascular periférica	66 (5%)
Enfermedad cerebrovascular	48 (3,6%)
Demencia	39 (3%)
Enfermedad Pulmonar crónica	163 (12,4%)
Enfermedad ulcerosa péptica	16 (1,2%)
Enfermedad hepática leve	21 (1,6%)
Diabetes leve o moderada	409 (31,1%)
Diabetes con complicaciones crónicas	55 (4,2%)
Hemiplejía o paroplejía	5 (0,4%)
Enfermedad renal	104 (7,9%)
Neoplasias malignas	17 (1,3%)
Enfermedad hepática moderada o severa	1 (0,1%)
Metástasis de tumores sólidos	6 (0,5%)

RESULTADOS

6.4. Descripción de la población según su exposición a AINE

En total en el período de estudio un total de 64.167 pacientes (55,0%) fueron tratados con AINE (cohorte expuesta) y 52.519 (45,0%) no (cohorte no expuesta). Las diferencias en la distribución de edad, sexo y comorbilidades fue bastante balanceada entre ambos grupos (Tabla 6)

Tabla 6. Descriptiva de la cohorte expuesta y no expuesta a AINE (n=116.686)

Características de la población (n=116.686)	Población expuesta a AINE (n=64.167)	Población no expuesta a AINE (n=52.519)
Sexo		
Hombre	31.206 (48,64%)	27.058 (51,53%)
Mujer	32.961 (51,36%)	25.461 (48,47%)
Edad, media±DE	51,5 ± 20,8	51,2±21,02
Insuficiencia cardiaca congestiva	2.374 (3,7%)	1.995 (3,8%)
Enfermedad vascular periférica	526 (0,82%)	478 (0,91%)
Enfermedad cerebrovascular	564 (0,88%)	415 (0,79%)
Enfermedad Pulmonar crónica	1.732 (2,7%)	1.260 (2,4%)
Enfermedad ulcerosa péptica	1.610 (2,51%)	992 (1,89%)
Enfermedad hepática leve	1.431 (2,23%)	1.061 (2,02%)
Diabetes leve o moderada	3.144 (4,9%)	2.521 (4,8%)
Diabetes con complicaciones crónicas	898 (1,4%)	788 (1,5%)
Enfermedad renal	1.732 (4,2%)	1.681 (3,2%)
Neoplasias malignas	109 (0,17%)	100 (0,19%)
Enfermedad hepática moderada/severa	90 (0,14%)	84 (0,16%)

El consumo de AINE en el Área de Salud de Alcázar de San Juan ha pasado de 38,7 DHD en el año 2008 a 46,47 DHD en el año 2012 lo que supone un incremento del 20,07%. (tabla 7). En términos absolutos los derivados arilpropiónicos son los AINE más utilizados a lo largo de todo el periodo, representando el 62,21% del consumo de AINE en 2012.

RESULTADOS

Los derivados arilpropiónicos ha sido el grupo de AINE más consumido, con 28,91 DHD en 2000 y 31,9 DHD en 2012 (incremento del 143,7%). Ibuprofeno fue el principio activo más utilizado en términos absolutos y su consumo aumentó en estos 5 años de estudio en un 35%.

El consumo de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) ha fluctuado a lo largo del periodo 2008-2012. Sin embargo en los últimos años su consumo se está aumentando y en el año 2012 suponía un 4,67 DHD representando el 10,04% del consumo de total de AINE en 2012.

El consumo de derivados arilacéticos ha disminuido un 20,24% pasando de 12,25 DHD del año 2008 al 9,77 DHD del año 2012. Desde el año 2008 ketorolaco no contribuye a la serie con motivo de su cambio de estatus administrativo a medicamento de uso hospitalario (2007) por el riesgo de complicaciones graves de úlcera péptica y daño renal agudo¹³². Diclofenaco fue el segundo AINE más consumido a lo largo del periodo de estudio, después de ibuprofeno. Cabe destacar que a partir del año 2008 su consumo ha descendido progresivamente coincidiendo con la publicación de datos que relacionan al diclofenaco con un incremento del riesgo aterotrombótico respecto a otros AINE y un riesgo similar que el de los Coxib^{133,134}. Recientemente el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo ha recomendado seguir las mismas recomendaciones de uso para diclofenaco y los coxib.

RESULTADOS

Tabla 7. Consumo en Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes de la población

Tipo de AINE	DHD
Coxibs	4,67
Propionoicos	28,91
Derivados acéticos	9,77
Enólicos	2,83
Alcanonas	0,26
Otros	0,03

6.5. Resultados del estudio de casos cruzados

Se seleccionaron 1.317 casos a los que se tipificó su exposición a AINE en el mes previo al ingreso, comparándolo con la exposición en el mes previo situada 3 y 6 meses antes del episodio. En general, se observa un exceso de riesgo significativo asociado al consumo previo de AINE. Con un incremento relativo del riesgo de SCA del 42% (IC95% 6 a 90%), siendo algo mayor cuando el AINE se consumió de forma combinada. Dentro de las familias de AINE, las alcanonas (nabumetona) representan el mayor riesgo de sufrir un SCA, seguido de los derivados Acéticos y los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2 COX-2, mientras que el ibuprofeno, el medicamento más prescrito de la serie se asoció con un incremento moderado de sufrir un SCA (OR 1,2; IC95% 0,83-1,3). (tabla 8).

RESULTADOS

Tabla 8. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados

	OR (IC95%)	P
AINE		0,019
No	1	
Sí	1,42 (1,06 a 1,90)	
AINES		
No	1	
Aislado	1,40 (1,03 a 1,89)	0,03
Combinado	1,65 (0,64 a 3,70)	0,22
Familia		0,02
No	1	
Coxibs	1,50 (0,54 a 4,17)	
Propionicos	1,20 (0,83 a 1,73)	
Derivados acéticos	2,82 (1,44 a 5,51)	
Enólicos	0,36 (0,09 a 1,48)	
Alcanonas	3,05 (0,32 a 29,3)	
Combinado	1,61 (0,71 a 3,67)	

Al estratificar la población en función de la edad, el sexo y la comorbilidad observamos un mayor riesgo de padecer un SCA en los pacientes mayores de 70 años, en las mujeres (OR 1,63; IC95% 1,05-2,54) y en los pacientes con una menor comorbilidad (Tabla 9, 10, 11 y 12).

RESULTADOS

Tabla 9. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Resultados estratificados por edad

	< 70 años	> 70 años
AINE		
No	1	1
Sí	1,39 (0,86 a 2,24)	1,44 (1,00 a 2,09)
AINE		
No	1	1
Aislado	1,33 (0,81 a 2,18)	1,45 (0,98 a 2,12)
Combinado	2,20 (0,54 a 8,93)	1,41 (0,52 a 3,82)
Familia		
No	1	1
Coxibs	2,16 (0,39 a 11,9)	1,21 (0,32 a 4,53)
Propionicos	1,15 (0,64 a 2,06)	1,25 (0,77 a 2,01)
Deriv. acéticos	1,81 (0,65 a 5,06)	3,83 (1,54 a 9,51)
Enólicos	1,21 (1,14 a 10,8)	0,15 (0,02 a 1,31)
Alcanonas	--	3,06 (0,32 a 29,4)
Combinado	2,31 (0,56 a 9,52)	1,31 (0,47 a 3,65)

RESULTADOS

Tabla 10. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Resultados estratificados por sexo

	Hombres	Mujeres
AINE		
No	1	1
Sí	1,27 (0,86 a 1,88)	1,63 (1,05 a 2,54)
AINES		
No	1	1
Aislado	1,14 (0,76 a 1,71)	1,81 (1,13 a 2,88)
Combinado	5,17 (1,13 a 23,7)	0,74 (0,24 a 2,31)
Familia		
No	1	1
Coxibs	1,08 (0,29 a 3,99)	2,20 (0,39 a 12,5)
Propionicoicos	1,01 (0,61 a 1,68)	1,43 (0,83 a 2,47)
Deriv. acéticos	2,14 (0,95 a 4,82)	4,78 (1,36 a 16,8)
Enólicos	0,16 (0,02 a 1,53)	1,00 (0,14 a 7,10)
Alcanonas	--	3,09 (0,32 a 29,8)
Combinado	4,63 (0,98 a 21,8)	0,80 (0,25 a 2,52)

La modificación de efecto asociada a la comorbilidad se diluyó en los pacientes que tomaban de forma habitual fármacos antiagregantes, anticoagulantes y estatinas, siendo este último el fármaco que más protegió frente la acción de los AINE (Tabla 11).

RESULTADOS

Tabla 11. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Modificación de efecto en relación a la comorbilidad y a la medicación cardiovascular habitual

	Charlson ≤ 1	Charlson > 1
Global	1 1,66 (1,15 a 2,40)	1 1,07 (0,65 a 1,76)
Medicación habitual		
Fármacos grupo B		
No	1,77 (1,12 – 2,81)	0,87 (0,42 – 1,81)
Sí	1,49 (0,80 – 2,79)	1,29 (0,64 – 2,59)
Fármacos grupo C		
No	1,10 (0,60 – 2,03)	0,63 (0,24 – 1,64)
Sí	2,07 (1,30 – 3,30)	1,32 (0,72 – 2,39)
Antiagregantes		
No	1,79 (1,16 – 2,78)	1,12 (0,58 – 2,19)
Sí	1,37 (0,68 – 2,74)	1,00 (0,46 – 2,16)
Anticoagulantes		
No	1,71 (1,16 – 2,51)	1,07 (0,64 – 1,81)
Sí	1,25 (0,34 – 4,65)	1,00 (0,14 – 7,10)
IECA/ARA2		
No	1,54 (0,94 – 2,52)	1,06 (0,54 – 2,07)
Sí	1,86 (1,06 – 3,26)	1,08 (0,51 – 2,29)
Betabloqueantes		
No	1,66 (1,12 – 2,46)	1,16 (0,68 – 1,98)
Sí	1,67 (0,61 – 4,59)	0,50 (0,09 – 2,73)
Estatinas		
No	1,82 (1,20 – 2,77)	1,00 (0,57 – 1,75)
Sí	1,19 (0,53 – 2,68)	1,40 (0,44 – 4,41)

RESULTADOS

Tabla 12. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE. Estudio de casos cruzados. Resultados estratificados por comorbilidad

	Charlson ≤ 1	Charlson > 1
AINE		
No	1	1
Sí	1,66 (1,15 a 2,40)	1,07 (0,65 a 1,76)
AINES		
No	1	1
Aislado	1,65 (1,12 a 2,42)	1,05 (0,63 a 1,75)
Combinado	1,81 (0,69 a 4,73)	1,35 (0,30 a 6,08)
Familia		
No	1	1
Coxibs	2,13 (0,52 a 8,78)	0,81 (0,17 a 3,94)
Propionicos	1,30 (0,82 a 2,07)	1,04 (0,56 a 1,94)
Deriv. acéticos	4,89 (1,85 a 12,9)	1,30 (0,47 a 3,56)
Enólicos	0,43 (0,10 a 1,82)	--
Alcanonas	--	1,01 (0,06 a 16,1)
Combinado	1,71 (0,64 a 4,54)	1,34 (0,29 a 6,18)

6.6. Resultados del estudio de cohortes

Entre los 116.686 habitantes adultos seguidos, 1.317 sufrieron un SCA en el periodo de seguimiento, lo que supuso una incidencia acumulada del 1,12%. El riesgo de SCA entre los consumidores de AINE fue del 1,72% (1.090 casos en 63.077 habitantes) y en los no consumidores del 0,43% (227 casos en 52.292 habitantes). El riesgo relativo crudo fue de 3,93 (IC95% 3,41 a 4,53; $p < 0,001$). Cuando ajustamos la asociación por edad y sexo, el consumo de AINE tuvo un RR de asociarse a SCA de 3,64 (IC95%: 2,94-4,52) ($p < 0,001$). El incremento por cada mes de consumo fue del 1,4% (IC95% 0,7-2,5%) ($p < 0,001$).

RESULTADOS

El consumo de AINE se asoció a un aumento en el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo, RR 3,64; IC95% 2,94 a 4,52; $p < 0,001$. Con un incremento por cada mes de consumo del 1,4% (IC95% 0,7 a 2,5%; $p < 0,001$). El tipo de AINE se relacionó de forma diferente con el riesgo de un evento coronario (Tabla 13). La asociación fue positiva y estadísticamente significativa para el grupo de alcanonas como la nabumetona (RR 18; IC95% 2,53 a 127; $p = 0,004$), propiónicos como el ibuprofeno (RR 2,58; IC95% 2,16 a 3,69; $p < 0,001$), arilacéticos como el diclofenaco (RR 1,88; IC95% 1,6 a 2,22; $p < 0,001$) y coxibs como el celecoxib (RR 1,55; IC95% 1,25 a 1,92; $p < 0,001$). Los propiónicos fundamentalmente el ibuprofeno fueron los únicos que mostraron una relación dependiente del tiempo de consumo con un aumento del 1,4% de riesgo cardiovascular por mes, este dato es muy importante dado que es el AINE más consumido. Los indolacéticos y oxicams no alcanzaron la significación estadística.

RESULTADOS

Tabla 13. Riesgos relativos de un síndrome coronario agudo asociados al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Modelos de Poisson

AINE	RR (IC95%)	P
<i>Arilacéticos</i>		
No	1	
Sí	1,88 (1,60 – 2,22)	<0,001
Tiempo arilacéticos (incr. 1 mes)	1,012 (0,997 – 1,028)	0,12
<i>Propiónicos</i>		
No	1	
Sí	2,58 (2,16 – 3,09)	<0,001
Tiempo propiónicos (incr. 1 mes)	1,025 (1,016 – 1,034)	<0,001
<i>Coxibs</i>		
No	1	
Sí	1,55 (1,25 – 1,92)	<0,001
Tiempo coxibs (incr. 1 mes)	0,997 (0,972 – 1,024)	0,84
<i>Indolacéticos</i>		
No	1	
Sí	1,27 (0,82 – 1,99)	
Tiempo indolacéticos (incr. 1 mes)	1,017 (0,983 – 1,052)	0,34
<i>Oxicams</i>		
No	1	
Sí	1,27 (0,96 – 1,68)	0,10
Tiempo oxicams (incr. 1 mes)	0,996 (0,962 – 1,031)	0,81
<i>Pirazolonas</i>		
No	1	
Sí	18,0 (2,53 – 127)	0,004
Tiempo pirazolonas (incr. 1 mes)	1,125 (0,614 – 2,061)	0,70
<i>Otros AINE</i>		
No	1	
Sí	0,69 (0,10 – 4,91)	0,71
Tiempo otros AINE (incr. 1 mes)	1,052 (0,947 – 1,170)	0,34

IRR: razón de incidencias; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.
 Todas las estimaciones fueron ajustadas por edad y sexo

RESULTADOS

6.7. Resultados del estudio de casos y controles

Durante nuestro período de estudio de enero de 2008 hasta diciembre de 2012 se seleccionaron en total 9.880 pacientes Su edad media fue de $65,65 \pm 19,66$ años, de las cuales 3.480 (35,22%) eran mujeres y fueron tratados con AINE 6.225 (63%) pacientes, la diabetes y la insuficiencia cardiaca congestiva fueron las comorbilidades más prevalentes de la muestra estudiada (Tabla 14).

Tabla 14. Descriptivos de los pacientes del estudio de casos y controles

Características de la población (n=9.880)	Población de casos (n=1.317)	Población de controles (n= 8.563)
Hombre Mujer	834 (63,3%) 483 (36,7%)	5.566 (65%) 2.997 (45%)
Edad, media±DE	71,4±12,7	65,2±21,10
Insuficiencia cardiaca congestiva	263 (20%)	1.541(17,9%)
Enfermedad vascular periférica	66 (5%)	334 (3,9%)
Enfermedad cerebrovascular	48 (3,6%)	420 (4,9%)
Enfermedad Pulmonar crónica	39 (3%)	725 (8,4%)
Enfermedad ulcerosa péptica	163 (12,4%)	867(10,1%)
Enfermedad hepática leve	16 (1,2%)	125 (1,4%)
Diabetes leve o moderada	21 (1,6%)	267 (3,1%)
Diabetes con complicaciones crónicas	409 (31,1%)	1.824 (21,3%)
Enfermedad renal	55 (4,2%)	729 (8,5%)
Neoplasias malignas	5 (0,4%)	89 (1%)
Enfermedad hepática moderada o severa	104 (7,9%)	854 (9,9%)

Identificándose 1.317 pacientes con un SCA e ingresados en el Complejo Hospitalario Mancha-Centro, 1.090 (83,76%) pacientes en el grupo expuesto a AINE y 217 (17,23%) en los pacientes que no habían sido expuestos a AINE.

RESULTADOS

El consumo de AINE no se asoció a un aumento en el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo (RR 1,07; IC95% 0,90 a 1,25; $p < 0,001$). El tipo de AINE se relacionó de forma diferente con el riesgo de un evento cardiovascular (Tabla 15 y 16). La asociación fue positiva y estadísticamente significativa para el diclofenaco (RR 1,88; IC95% 1,6 a 2,22; $p < 0,001$), ibuprofeno a altas dosis superiores a 1.800 mg diarias (RR 1,55; IC95% 1,25 a 1,6; $p < 0,001$) y en los coxibs (RR 1,35; IC95% 1,13 a 1,55; $p < 0,001$). En los demás AINE no se observó aumento de riesgo cardiovascular

RESULTADOS

Tabla 15. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de aine. Estudio de casos y controles

AINE	OR (IC95%)	P
<i>AINE en general</i>		
No	1	
Sí	1,38 (1,10 – 1,78)	0,01
<i>Arilacéticos</i>		
No	1	
Sí	1,31 (0,82 – 2,11)	0,26
<i>Propiónicos</i>		
No	1	
Sí	1,48 (1,09 – 2,01)	0,01
<i>Coxibs</i>		
No	1	
Sí	0,82 (0,38 – 1,79)	0,61
<i>Indolacéticos</i>		
No	1	
Sí	1,02 (0,43 – 2,42)	0,97
<i>Oxicams</i>		
No	1	
Sí	0,88 (0,33 – 2,34)	0,80
<i>Pirazolonas</i>		
No	1	
Sí	nc	--

OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Todas las estimaciones fueron ajustadas por edad y comorbilidad (Charlson)

RESULTADOS

Tabla 16. Asociación entre el riesgo de un síndrome coronario y el consumo previo de AINE más representativos. Estudio de casos y controles

AINE	OR (IC95%)	P
<i>Naproxeno</i>		
No	1	
Sí	1,05 (1, – 2,22)	<0,001
Dosis elevadas (>1.000 mg/día)	1,24 (0,997 – 1,45)	0,12
<i>Ibuprofeno</i>		
No	1	
Sí	1,3 (0,98-1,57)	<0,001
Dosis elevadas (>1.800 mg/día)	1,55 (1,25 – 1,92)	<0,001
<i>Diclofenaco</i>		
No	1	
Sí	1,88 (1,6 – 2,22)	<0,001
Dosis elevadas (>150 mg/día)	2,05 (1,74 – 2,31)	<0,001
<i>Celecoxib</i>		
No	1	
Sí	1,35 (1,13 – 1,46)	<0,001
Dosis elevadas (> 400 mg/día)	1,37 (0,983 – 2,15)	0,004
<i>Eterocoxib</i>		
No	1	
Sí	1,27 (0,96 – 1,68)	0,10
Dosis elevadas (>120 mg/día)	0,996 (0,962 – 1,031)	0,81
<i>Paracetamol</i>		
No	1	
Sí	1,4 (0,84– 1,77)	0,004
Dosis elevadas (>2.000 mg/día)	1,54 (0,72 – 2,23)	0,004

OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Todas las estimaciones fueron ajustadas por edad y sexo

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La discusión de este trabajo tanto para el estudio de casos cruzados como para el estudio de cohortes se ha estructurado de la siguiente manera: 1) Interpretación de los hallazgos del estudio obtenidos atendiendo a la evidencia disponible, 2) Comparación de los dos estudios realizados, 3) Limitaciones del estudio, 4) Puntos fuertes del estudio, 5) Implicaciones para la práctica clínica y/o salud pública y 6) Nuevas perspectivas para futuras investigaciones y posibles restricciones de uso

7.1 Interpretación de los hallazgos del estudio obtenidos atendiendo a la evidencia disponible

Este estudio pone de manifiesto la asociación de SCA y consumo de AINE en la población española, con un aumento de probabilidades de presentar un SCA entre los pacientes que están tomando AINE frente a los que no los toman, esta asociación es similar a la descrita en otras poblaciones como en el metanálisis realizado por Kearney¹³⁵. Hay buenas razones fisiopatológicas para que exista un riesgo elevado de trombosis cardiovascular con el uso de los AINE^{136,137}. Hay dos clases de enzimas COX y su acción en diferentes partes del cuerpo produce prostaglandinas de diferentes funciones, pero que en la génesis de la lesión vascular existe una hipótesis sobre el balance entre COX-1 y la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) y la COX-2 y la producción de prostaciclina I₂ (PGI₂)¹³⁸. En esta hipótesis de balance entre COX-1/ COX-2, la COX-1 está implicada en la producción de prostaglandinas responsables de la protección de la mucosa gástrica, y en las plaquetas causa la formación de tromboxano, que promueve la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y la proliferación celular del músculo liso vascular¹³⁹. En contra parte,

DISCUSIÓN

la COX-2 en las articulaciones produce prostaglandinas responsables de la inflamación, mientras que en el endotelio vascular produce prostaglandinas que promueven la vasodilatación con efecto inhibitor sobre la agregación de plaquetas y proliferación de músculo liso¹³⁹. La inhibición de la COX-2 por los coxibs, no solo reduce la producción de mediadores de la inflamación, sino que también reduce las prostaglandinas anti-trombóticas, dejando la producción pro-trombótica de tromboxano intacta. Por lo tanto se incrementarán los eventos trombóticos cardiovasculares, un efecto claramente demostrado por los ensayos clínicos¹⁴⁰. Basados en esta teoría los AINE inhibirían la producción de PGI2 derivada del endotelio, por tanto pondría el balance a favor de la TXA2 favoreciendo la agregación plaquetaria, vasoconstricción y aterotrombosis. Aunque la teoría del desbalance ha sido ampliamente utilizada, especialmente con respecto al riesgo asociado de los inhibidores selectivos de la COX-2, el análisis de la biología molecular humana indica que esta teoría está basada en premisas incorrectas, porque existen diferencias notables en la expresión de la COX-2 en los vasos sanguíneos de animales y humanos¹⁴¹. Es interesante conocer que la propuesta sobre la producción de PGI2 dependiente del endotelio vascular, deriva de estudios en voluntarios sanos donde se midió la excreción de metabolitos urinarios de la PGI2; y no de análisis de la biología vascular humana. La PGI2 derivada del endotelio fue originalmente considerada era dependiente del COX-1 constitutiva, mientras que la COX-2 era considerada solamente una forma inducible que contribuía a la respuesta inflamatoria¹⁴², por lo que una inhibición de la COX-2 resultaría una supresión de la prostaciclina y otros mediadores hemostáticos que pueden hacer aumentar el riesgo de producirse una trombosis coronaria.

DISCUSIÓN

El primer estudio que realizamos fue el de casos cruzados, en el que solo existe un trabajo con una similar metodología fue realizada por Shau¹⁴³ muestra también un aumento en nuevos eventos cardiovasculares y de mortalidad asociados al consumo de AINE, siendo Nabumetona, derivados acéticos y los inhibidores selectivos de la COX-2 los que los que mayor riesgo cardiovascular tenían. Este trabajo aunque con diferentes objetivos concuerda con el riesgo cardiovascular a los que se asocian estos medicamentos. Esta metodología que utiliza casos cruzados permite controlar los principales confusores asociados al propio individuo al actuar el mismo como grupo control en diferentes períodos de tiempo libre de evento.

En el trabajo de cohortes en el que teníamos el mismo objetivo, es decir, observar la asociación del SCA con el consumo de AINE, sitúa a los inhibidores selectivos de la COX-2 en cuarto lugar, por detrás alcanonas (nabumetona), los derivados indolacéticos y los propiónicos como el ibuprofeno.

Diversos estudios previos¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ demuestran la asociación entre el consumo de AINE y esta patología presentando a los inhibidores selectivos de la COX-2 como los de mayor riesgo cardiovascular.

Resulta llamativo que los fármacos que presumiblemente presentan mayor riesgo cardiovascular como son los coxib no incrementan su riesgo cardiovascular con el tiempo administrado, de hecho fue en los coxib hace más de diez años donde se puso la voz de alarma a partir del ensayo clínico VIGOR¹⁴⁸ y que supuso del cese de la comercialización de rofecoxib, una explicación posible a la disminución de ese riesgo cardiovascular en este tipo de fármacos sea precisamente que en pacientes con alto riesgo cardiovascular no se prescribe los inhibidores selectivos de la COX-2 o si se prescriben son durante breve

DISCUSIÓN

período de tiempo. El hecho de que estos fármacos se prescriban con mayor precaución entre pacientes que presentan riesgo cardiovascular puede situarse entre las causas que minimizan su presencia en esta correlación entre el consumo de AINE y SCA.

Sin embargo los propiónicos como el ibuprofeno que son a su vez los AINE más consumidos en España, son los únicos que incrementan el riesgo cardiovascular con el tiempo, con lo que sería conveniente a raíz de nuestro estudio tomar este medicamento con precaución y con una adecuada prescripción médica valorando el beneficio-riesgo, sobre todo cuando se tomen de forma crónica y a dosis altas.

Las Guías de Práctica Clínica^{149,150} y las fichas técnicas tienen en cuenta este riesgo cardiovascular, haciendo indicaciones de uso, fijando dosis máximas diarias y el tiempo en el que se deben utilizar y desaconsejando su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular. De hecho, el uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asocia con un significativo aumento en morbi-mortalidad cardiovascular¹⁵¹. Sin embargo, a pesar de las advertencias, la utilización de este tipo de fármacos es tan amplia que los pacientes acaban tomándolos.

Un metanálisis reciente¹⁵² muestra que diclofenaco, ibuprofeno y los coxib producen el mismo efecto cardiovascular, sin embargo en nuestro trabajo se observa un mayor riesgo en los pacientes tratados con nabumetona, diclofenaco, ibuprofeno y después los coxib.

Mientras que el naproxeno no evidenció este riesgo cardiovascular, a raíz del citado metanálisis, la Agencia Americana Food and Drug Administration (FDA) se reunió a través del Comité Asesor de la Seguridad de los Medicamentos y la Gestión de Riesgos y decidió continuar con la advertencia de riesgo cardiovascular. Este riesgo cardiovascular

DISCUSIÓN

de naproxeno concuerda con nuestro estudio. Con todo esto según nuestros datos podemos destacar como los AINE más seguros a nivel cardiovascular serían los oxicams y los indolacéticos como indometacina, por lo que sería aconsejable en pacientes con posible riesgo cardiovascular administrar estos fármacos.

Al igual que otros autores que encontraron resultados similares a los nuestros^{153,154,155} creemos que aunque no se haya podido demostrar claramente un mecanismo de acción directo que pudiera explicar sus efectos cardiovasculares, por lo que su capacidad para actuar sobre la síntesis de las prostaglandinas podría explicar, de forma plausible desde el punto de vista fisiopatológico, la producción de importantes cambios sobre la homeostasis cardiovascular. No parece existir un claro riesgo dependiendo de la semivida plasmática del AINE, ya que precisamente los AINE que menor semivida plasmática (Tabla 17) tienen son precisamente los más seguros, esto podría ser explicado de todas maneras debido a que en los tratamientos crónicos aunque la semivida plasmática del AINE en cuestión sea pequeña, si el paciente toma de manera cotidiana el AINE y nunca pasan de cinco a siete semividas, el AINE se encontrará en el organismo del paciente, por lo que sería indiferente el tiempo que tarde en eliminar el fármaco, ya que al tomarse de forma prolongada el efecto sería el mismo teniendo mayor o menor semivida plasmática, por lo que este factor no lo podemos tener en cuenta desde el punto de vista de riesgo cardiovascular.

DISCUSIÓN

Tabla 17. Características farmacológicas de los AINE

Características farmacológicas de los AINE ¹								
Grupo	Salicilatos	Paraaminofenoles	Derivados pirazólicos	Derivados del ácido propiónico	Oxicanes	Derivados del ácido acético	Inhibidores de la COX-2	Fenamatos
Vía	Oral	Parenteral	Parenteral	Digestiva	Digestiva	Parenteral	Oral	Digestiva
Alimentos y absorción	Disminuyen	Disminuyen	No influyen	No influyen	No influyen	--	--	--
Biodisponibilidad	100%	75%-90%	--	--	--	--	--	--
Unión a proteínas plasmáticas	99%	Variable	98%	90%	90%	90%	--	--
Atraviesa barrera hematoencefálica	Si	--	--	--	--	--	--	--
Metabolismo	Hepático saturable Hidrólisis.	Hepático Glucuronidación Sulfurización		Hepático Hidroxilación Desmetilación Glucuronidación	Hepático Hidroxilación Glucuronidación	Hepático O-desmetilación N-desacetilación Glucuronidación	Reductasas citosólicas CYP2C9	3-hidroximetilación 3-carboxilación
Excreción	Orina	90% orina inalterado	--	--	-	--	--	--
Semivida	20 m.	2-2.5 h.	1-1.5 h.	2-4 h.	--	1-8 h.	17 h.	2-4 h.

Se ha descrito que uno de los mecanismos, y quizá el principal, por el cual los AINE influyen en la homeostasis cardiovascular, es su efecto sobre la función renal. En un paciente en condiciones normales las prostaglandinas no juegan un papel importante en el mantenimiento de la función renal, sin embargo en situaciones en las que existe una reducción de volumen circulante, tal como ocurre en pacientes con mayores comorbilidades, como en insuficiencia cardíaca o en situaciones de insuficiencia renal, la síntesis de prostaglandinas está aumentada para preservar la función renal.^{156,157}

No hay resultados concluyentes sobre el efecto que la duración del AINE podría ocasionar en la ocurrencia de un SCA. Únicamente en un estudio cuyo resultado también era el riesgo de SCA, se encontró un aumento del riesgo al principio del tratamiento¹⁵⁸, en nuestro trabajo el riesgo cardiovascular se empieza a observar a partir del sexto mes de tratamiento.

Cuando estudiamos los distintos AINE de forma individual, observamos que el AINE que presenta mayor riesgo cardiovascular es la Nabumetona en dos trabajos.

DISCUSIÓN

Los datos de nuestro estudio se asemejan a los datos publicados en otros estudios publicados^{159,160,161}, en nuestro estudio el riesgo de sufrir un SCA debido al consumo de AINE es en general, sin tener en cuenta otros factores

Si comparamos el metanálisis realizado por Garcia Rodríguez¹⁶² nos encontramos con un RR de 1,30 (95% 0,78-1,17) asociado a sufrir un infarto, en el como observamos en la figura 12, en nuestro trabajo no estudiamos el riesgo mortal de sufrir un SCA debido a que en parte estaría infravalorado ya que al utilizar solo los recursos del Hospital en buena parte, si el desenlace es mortal se produce en el domicilio del paciente y no acude a su Hospital de referencia, esa parte de pacientes con desenlace mortal no lo podríamos medir y lo tendríamos infranotificado. Por el contrario si que en gran parte del estudio coincide en la asociación de los Coxibs sin desenlace mortal con un OR de 1,61 (95% CI, 1,04-2,50), así como los resultado de los AINE en general también es comparable con nuestros resultados con un OR 1,3 (95% CI, 1,2- 1,44), ya que aquí se encontrarían la mayoría de casos de las que tenemos datos.

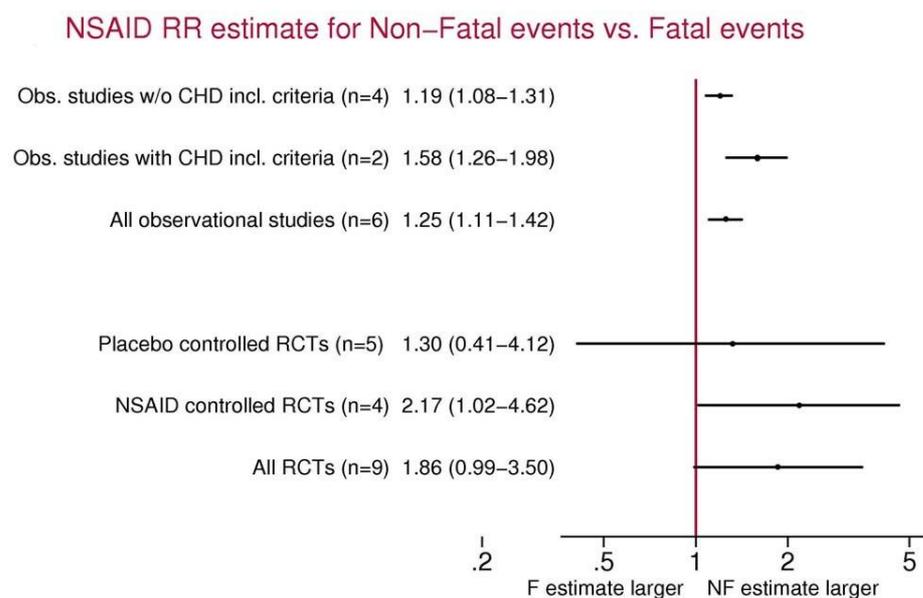


Figura 12. Riesgo relativo de sufrir un infarto tanto con y sin desenlace mortal

DISCUSIÓN

7.2 Comparación de los tres estudios realizados

Los estudios observacionales son prácticamente la única opción para poder valorar la incidencia y factores determinantes de los efectos adversos asociados a un determinado tipo de fármaco. Los estudios experimentales son relativamente poco adecuados para comprobar la seguridad de un fármaco antes de su autorización. Normalmente la puesta en marcha de los ensayos se realiza por un promotor comercial, y tienen como objetivo primario comprobar la eficacia del nuevo producto. La selección de los pacientes de estudio, los cálculos del tamaño de muestra, la selección y definición de los indicadores clínicos de resultado, los periodos de seguimiento, etc. se articulan alrededor del objetivo de eficacia.

Dentro de los estudios observacionales analíticos hay dos opciones iniciales de diseño: los estudios transversales (cross-sectional) y los longitudinales. Estos últimos son los únicos que pueden garantizar un periodo de inducción y latencia entre la exposición del fármaco y la aparición de un efecto adverso, un criterio *sine qua non* para poder establecer una relación de causalidad.

Finalmente, dentro de los estudios observacionales analíticos longitudinales podemos tomar algunas decisiones sobre la selección de los grupos de comparación que definen el diseño último: los estudios de cohortes comparan poblaciones según su exposición (expuestos versus no expuestos, o expuestos a diferentes grados de exposición) y los de casos y controles según la presencia del evento (casos versus controles). En los primeros comparamos la incidencia de la enfermedad entre los grupos de exposición y en los segundos la frecuencia de exposición entre los grupos de casos y controles.

DISCUSIÓN

En el análisis podemos utilizar herramientas de análisis multivariantes o de apareamiento por puntuaciones de propensión (propensity score) para intentar minimizar las diferencias entre factores de riesgo. En esta tesis hemos optado por utilizar tres diseños:

El de casos cruzados, la principal fortaleza es el control de los factores de riesgo por diseño: al ser cada caso su propio control las diferencias en factores personales, clínicos, etc, prácticamente se anulan. Por el contrario, si las exposiciones no son estables en un corto-medio plazo (depende de la ventana de exposición definida) y/o el evento no tiene un inicio temporal claramente identificable pueden obtenerse asociaciones espúrias por desigualdad de los grupos de comparación (a pesar de ser el mismo individuo) y por un efecto de confusión residual (por cambios de los factores de riesgo producidos a lo largo del tiempo).

El estudio de cohortes poblacional utiliza una muestra de comparación representada por toda el área de referencia, lo cual permite eliminar prácticamente cualquier sesgo asociado a la falta de representatividad de la población de origen. Por contra, no podemos controlar muchos de los factores de confusión asociados al riesgo cardiovascular ya que no nos permite medirlos y analizarlos en todos los miembros de la población. Por ello es previsible que aparezca un efecto de confusión residual (control insuficiente de la confusión)

El tercer diseño, de casos y controles hospitalarios, tiene la ventaja de la facilidad de seleccionar los dos grupos y la igualdad de los métodos de obtención de la información (minimización de los sesgos de información, o garantía la menos de no sean diferenciales). Sin embargo, el gran hándicap es la falta de representatividad del grupo control en relación a la población de origen. Incluso esta falta de representatividad se ha materializado en

DISCUSIÓN

sesgos con nombre propio como es el sesgo de Berkson. La gran dificultad de este diseño radica en la selección del grupo control ya que ha de estar formado por individuos cuya condición que les llevó al ingreso no se asocia, ni positiva ni negativamente, con la exposición a estudio (en nuestro estudio la toma de AINE)

Con todos estos antecedentes y previsiones podemos interpretar las diferencias encontradas en las asociaciones estimadas por los tres estudios. Seguramente, los resultados más creíbles sean los del diseño de casos cruzados, ya que es poco probable que los factores de riesgo que se asocian al SCA se modifiquen de una forma importante durante la ventana temporal analizada y el inicio de una SCA se puede definir sin ambigüedades.

El estudio de cohortes a pesar de utilizar toda la población en las estimaciones puede tener una confusión residual importante que explicaría, en parte, la magnitud de la asociación encontrada (sobre estimación).

Por último, el estudio de casos y controles hospitalarios presenta una asociación similar a la encontrada con el de casos cruzados, aunque con algunas diferencias relevantes al comparar por familias de AINE. Creemos que el sesgo de selección por el grupo control elegido es relativamente pequeño (las neumonías no gripales no inducen ni desincentivan el uso de AINE) pero no podríamos defenderlo para cada grupo de AINE (es como adivinar si un tipo de AINE frente a otro es de uso preferente cuando se administra en un cuadro respiratorio).

Por tanto, creemos que el diseño de casos cruzados es el que ofrece los resultados más verosímiles ya que nos ha permitido controlar de forma eficiente los principales sesgos que pueden aparecer en el estudio de la asociación entre el consumo de AINE y la aparición de un SCA.

DISCUSIÓN

En nuestros tres estudios se puede observar un aumento de sufrir un SCA tras consumo de AINE, sin embargo existen una serie de diferencias en los resultados, que podrían ser explicadas debido a que los estudios, aunque haya sido realizados sobre la misma población y el mismo período de estudio del 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2012, hemos seguido diferente metodología, ya que en el primer estudio fue de casos cruzados, en el que obtuvimos un riesgo de sufrir un SCA de OR 1,42: IC 95%; 1,06-1,9, es decir, un 42% más de probabilidades de sufrir un evento cardiovascular. Mientras que en el estudio de cohortes nos da como resultado un riesgo de padecer un SCA tras consumo de AINE de RR 3,64: IC; 2,94-4,52. Y en el tercero que sería en principio el menos indicado para este tipo de observación no se observa un aumento del riesgo cardiovascular OR 1,07; IC95% 0,90 a 1,25; $p < 0,001$.

No hay resultados concluyentes sobre el efecto que produce la duración del tratamiento con AINE podría ocasionar un SCA, si que hemos encontrado que a partir del sexto mes de tratamiento es cuando obtenemos mayores datos. Nuestros resultados nos muestran un aumento de sufrir un SCA al principio del tratamiento con AINE. En cuanto el efecto de la dosis, salvo en el ibuprofeno que si se ha visto evidente en otros estudios muestra un claro efecto dosis-respuesta.

Hay que destacar que Nabumetona presentó el riesgo más alto de sufrir un SCA en dos de los estudios que realizamos, seguido del diclofenaco, el ibuprofeno y los coxibs, mientras que en el estudio de casos y controles solo observamos riesgo cardiovascular para tres fármacos diclofenaco, ibuprofeno a dosis altas y los coxibs, que a su vez también un aumento de este riesgo cardiovascular en los otros estudios, sin embargo no observamos un aumento con el consumo en general. (tabla 18)

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio de casos cruzados sugieren que los pacientes que están tomando fármacos para enfermedades cardiovasculares, presentan un menor riesgo de sufrir un SCA, esto podría ser debido a que estos fármacos protegerían sobre los efectos cardiovasculares que producen los AINE. A través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas pueden causar retención de agua y de sodio, que sin embargo podría ser supeditado por pacientes que estén en tratamiento con diuréticos. No obstante algunos autores que los pacientes que están tomando AINE y fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina como pueden los inhibidores de la enzima convertidora en Angiotensina pueden provocar un aumento de riesgo de hiperpotasemia y de deterioro renal agudo.¹⁶³

Tabla 18. Comparación de los resultados con los tres diseños epidemiológicos

	Casos cruzados	Cohortes poblacional	Casos y controles hospitalarios
	OR (IC95%)	RR (IC95%)	OR (IC95%)
AINE			
No	1	1	1
Sí	1,42 (1,06 a 1,90)	3,64 (2,94-4,52)	1,38 (1,10 – 1,78)
Familias AINE			
Deriv. acéticos	2,82(1,44-5,51)	1,88 (1,60 – 2,22)	1,31 (0,82 – 2,11)
Propiónicos	1,2 (0,83-1,73)	2,58 (2,16 – 3,09)	1,48 (1,09 – 2,01)
Coxibs	1,5 (0,54-4,17)	1,55 (1,25 – 1,92)	0,82 (0,38 – 1,79)
Indolacéticos	-----	1,27 (0,82 – 1,99)	1,02 (0,43 – 2,42)
Oxicams	0,36(0,32-1,48)	1,27 (0,96 – 1,68)	0,88 (0,33 – 2,34)
Alcanonas	3,05(0,32-29,3)	18,0 (2,53 – 127)	-----

DISCUSIÓN

7.3 Posibles sesgos y limitaciones del estudio

En los estudios de investigación hay que tener en cuenta los posibles sesgos que se pueden haber cometido a la hora de explicar los resultados. Un sesgo se puede definir como un error sistemático en un estudio epidemiológico que tendría como consecuencia la estimación errónea de la asociación entre la exposición y el desenlace. Los sesgos se pueden originar en cualquier fase de la investigación: la selección de participantes, la obtención de la información, en los procesos de medición de las diferentes variables y en el análisis e interpretación de los datos.

7.3.1 Sesgo de selección

La consecuencia de un sesgo de selección es que la comparación de la variable de interés en un estudio epidemiológico se realiza entre grupo que son comparables. En el caso de nuestros estudios se hubiera producido en el caso de que hubieran sido mal seleccionados.

El programa DIGITALIS[®] aporta información de la dispensación por receta en oficinas de farmacia, en el que cada dispensación lleva un Código Identificativo Personal (CIP), su importancia radica en su base poblacional, en su gran tamaño, que identifica la dispensación por principio activo, y agregada de forma retrospectiva.

En nuestro estudio de casos cruzados los pacientes primero fueron controles y después fueron casos por lo que no es posible que haya habido un sesgo de selección. Mientras que en el estudio de cohortes se cogió a toda la población del Área de salud de Alcázar de San Juan mayor de 18 años y se ajustó por sexo, edad y comorbilidad.

DISCUSIÓN

La base de datos que se ha usado para los dos trabajos que aquí se presentan es una herramienta válida, fiable y completa, características avaladas por el gran número de estudios de farmacoepidemiología llevados a cabo con ella a lo largo de todos estos años con diferentes diagnósticos y fármacos.

En nuestro estudio se trataba de identificar pacientes que hubieran sufrido un SCA, y se hizo utilizando códigos del CMBD para SCA. Tras identificar todos estos pacientes se llevó a cabo una revisión manual de historia clínica electrónico completa MAMBRINO XXI ® con el fin de excluir posibles pacientes que no hubieran sufrido un SCA o que cumplieren criterios de exclusión como el de ser mayor de 18 años.

7.3.2 Sesgo de información o de clasificación

Sesgo de información o de clasificación ocurren cuando los casos y/o los controles son mal clasificados con respecto al estatus de enfermedad o de la exposición. Si sólo afecta a casos o a controles, es decir, a uno de los grupos, o si afecta más a un grupo que a otros, hablamos de clasificación diferencial. Si afecta a ambos grupos por igual hablamos de clasificación no diferencial y su efecto tiende a sesgar hacia el valor nulo, es decir a no encontrar efecto.

En cuanto a la clasificación con respecto a la exposición, la existencia de un sesgo de información sobre el uso de fármacos puede ser razonablemente descartado puesto que la información se obtuvo de prescripciones hechas antes de la ocurrencia del resultado en estudio. Otra limitación podría ser la existencia de una infraestimación en el uso de fármacos debida a los fármacos dispensados sin receta médica que no aparecerían

DISCUSIÓN

registrados en la base de datos. El efecto que esto podría tener debería ser pequeño por varios motivos, debido a que diferentes estudios^{164,165,166} utilizaron análisis de sensibilidad para valorar la magnitud de la posible mala clasificación que el uso de estos fármacos sin receta podría producir concluyendo que el impacto neto sería una ligera infraestimación del verdadero riesgo. Más aún, aunque el error de clasificación de la exposición recogida de forma retrospectiva se asume que es no diferencial entre expuestos y no expuestos, también se examinó el efecto que un hipotético error de clasificación diferencial producido por el uso de AINE sin receta podría tener en la estimación del riesgo,^{165,166} comprobándose que aún así el riesgo encontrado en esos estudios no se modificaba sustancialmente.

Otro posible sesgo que podíamos encontrar es el sesgo debido a la indicación, también conocido entre otros como confusión por severidad o sesgo de indicación/contraindicación. Este sesgo existe cuando pacientes que reciben diferentes tratamientos, difieren también en su riesgo de efectos adversos independientemente del tratamiento recibido.¹⁶⁷ En general el sesgo de confusión por la indicación ocurre cuando una observación observada entre un fármaco y un resultado determinado es debida a una o más enfermedades subyacentes o a su gravedad y no a un efecto del fármaco se usa y no con la medicación per se.

La principal limitación de este trabajo es que no se accedió a la historia clínica de los pacientes, sino que se trabajó con bases de datos de facturación de recetas médicas y con bases de datos de diagnósticos del Hospital mediante el conjunto mínimo básico de datos, esta limitación quedaría paliada en parte por el hecho de que las comorbilidades son similares en los grupos de expuestos y no expuestos. Con ello no pudimos ajustar las diferencias de riesgos asociadas a cada AINE en relación al riesgo absoluto cardiovascular,

DISCUSIÓN

en su lugar, utilizamos el índice de comorbilidad de Charlson. Tampoco se han podido obtener datos de automedicación, ya que los datos de consumo farmacéutico se obtienen a partir de las recetas facturadas en la oficina de farmacia.

7.4 Puntos fuertes en el estudio

La fortaleza que presenta el diseño de casos cruzados permite el control de las variables de confusión asociadas a un determinado individuo, sobre todo aquellos factores de riesgo que permanecen estables en cortos periodos de tiempo. La mayoría de factores de riesgo cardiovascular (tensión arterial, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia,..etc) no cambiarían sustancialmente en un periodo de 1 a 6 meses, al menos no lo suficiente como para desencadenar un evento coronario.

Mientras que en el trabajo de cohortes son considerados como los más robustos de entre los estudios observacionales y los motivos son obvios, ya que podemos diseñar las pruebas a realizar antes de que éstas tengan lugar (ventajas del diseño prospectivo), de manera que estas evaluaciones se pueden uniformizar y estandarizar correctamente. Sin embargo, cabe la posibilidad de que un estudio de cohorte sea «histórico», es decir, que los eventos y medidas hayan sucedido ya antes que el estudio se diseñara como ha ocurrido en nuestro trabajo. Este tipo de estudios solo son aceptables si la recogida de datos se realizó siguiendo un protocolo preestablecido, que dejara poco o ningún lugar a la improvisación, como ha sido nuestro caso ya que hemos recogido la información siempre de la misma manera con bases de datos estandarizadas como son el CMBD o DIGITALIS[®]. Además, este tipo de estudios permiten calcular las tasas de incidencia de la enfermedad (los estudios de casos y controles no),

DISCUSIÓN

permiten cuantificar mejor la exposición y las variables pronósticas y permiten evaluar los efectos del factor de riesgo sobre varias enfermedades. Y otra ventaja importante es que como la medición de los factores causales antecede a la aparición del efecto, objetivamos una secuencia temporal que refuerza la hipótesis causal. De la misma manera que los estudios de cohortes son, probablemente el mejor diseño de tipo «observacional» que se pueda realizar, solo por detrás de los ensayos clínicos.

7.5 Implicaciones para la práctica clínica y/o salud pública

Este trabajo demuestra la asociación entre el uso de AINE y el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, la población y personal sanitario deben usar los AINE de forma racional y siempre valorando el beneficio-riesgo sobretodo en pacientes con alto riesgo cardiovascular y en la medida de lo posible tomar durante el menor tiempo posible y a dosis bajas. Se debería personalizar que fármaco es más conveniente tomar debido a la comorbilidad que tuviera el paciente. El uso de AINE sin prescripción médica y bajo la denominación “Especialidad Farmacéutica Publicitaria” deberían de plantearse dejar de mantenerse, ya que estamos viendo cada vez más estudios que estos fármacos tienen un perfil de seguridad puesto en entredicho, por lo que las autoridades sanitarias y personal sanitario deberíamos evitar el autoconsumo de AINE y realizar un seguimiento farmacoterapéutico.

DISCUSIÓN

7.6 Nuevas perspectivas para futuras investigaciones y posibles restricciones de uso

Viendo el riesgo de sufrir un evento coronario debido al consumo de AINE y lo poco conocido que estos riesgos tanto por la población en general, es necesario realizar mayores investigaciones en este campo, ya que los riesgos a los que estamos poniendo la población al consumir muchas veces estos medicamentos sin control son muy altas. Es necesario una profunda revisión del efecto cardiovascular que producen los AINE y restringir su acceso, así como sería necesario su prescripción bajo receta médica y bajo la supervisión de un médico y/o farmacéutico, particularmente cuando se usen a altas dosis y durante largos períodos. Actualmente estos fármacos se pueden disponer fácilmente en una oficina de farmacia, sin tener ningún control, cuando lo lógico sería una restricción de su uso de manera que sería conveniente no administrar AINE a pacientes con insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association (NHYA)) (tabla 19), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular). En caso necesario, se utilizaría con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de sangrado cerebrovascular o insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I NHYA) revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y los beneficios obtenidos. Y por último en todos los pacientes, se debería utilizar la menor dosis y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

DISCUSIÓN

Tabla 19. Clasificación funcional de la Insuficiencia Cardiaca NHYA (New York Heart Association)

CLASE	CARACTERÍSTICAS	DEFINICIÓN
I	Sin limitación: el ejercicio físico normal no causa fatiga, disnea o palpitaciones indebidas.	Disfunción ventricular izquierda asintomática
II	Ligera limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.	Insuficiencia cardiaca leve
III	Acusada limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas	Insuficiencia cardiaca moderada
IV	Incapacidad de realizar actividad física: los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.	Insuficiencia cardiaca grave

Sería necesario debido a su uso generalizado de los AINE en la población, especialmente en ancianos, una mayor investigación al respecto para de esta forma averiguar de forma más específica los mecanismos implicados en la trombosis coronaria asociada a los AINE (incluyendo marcadores genéticos y epigenéticos) y la identificación de los pacientes con mayor riesgo, de esta manera los pacientes podrían tomar el AINE más seguro de acuerdo a su riesgo cardiovascular y a su perfil genético.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El consumo de antiinflamatorios no esteroideos en los pacientes pertenecientes a una población de referencia sanitaria se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo.
2. Se observa una modificación de efecto en esta asociación, de forma que los pacientes con una mayor comorbilidad presentaron una asociación entre AINE y síndrome coronario agudo más marcada que la estimada en pacientes menos graves.
3. Los grupos de AINE considerados como tradicionales como los propinoicos y los derivados acéticos, presentan mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular por delante de los inhibidores selectivos de la COX-2.
4. De forma individual, los AINE con mayor riesgo cardiovascular según nuestro estudio han sido Nabumetona, el Ibuprofeno y el Diclofenaco.
5. El único AINE que demostró mayor riesgo cardiovascular en relación con el tiempo administrado fue el Ibuprofeno.
6. Los AINE más seguros desde el punto de vista cardiovascular son los Oxicams.
7. El diseño epidemiológico puede influir en los resultados obtenidos, siendo las estimaciones más robustas cuando se controlan por diseño los factores de riesgo individuales (diseño de casos cruzados), frente a los estudios de cohortes poblacionales y los de casos y controles hospitalarios, más propensos a sesgos de selección y a un control inadecuado de los factores de confusión.
8. El consumo de AINE se debería realizar bajo prescripción médica por el menor tiempo y a la menor dosis posible.

CONCLUSIONES

9. Es necesario dar a conocer a la población los riesgos cardiovasculares que producen los AINE para concienciarlos de los posibles efectos adversos asociados a la automedicación.

ANEXO

ANEXO: PUBLICACIONES SOBRE LA TESIS

Originales

- » Asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos

Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Chinchilla Fernández MI, Jiménez López L, Padilla Serrano A, Calleja Hernández MA.

Asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

José Luis Sánchez Serrano¹, José María Tenias Burillo², María Isabel Chinchilla Fernández³, Laura Jiménez López⁴, Antonio Padilla Serrano⁵, Miguel Ángel Calleja Hernández⁶

1. Servicio de Farmacia Gerencia Atención Integrada de Alcázar de San Juan. Ciudad Real (España)
2. Servicio de Investigación, Docencia y Formación Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan. Ciudad Real (España)
3. Facultad de Farmacia Universidad de Granada. Departamento de Salud Pública. Granada (España)
4. Dirección General de Atención Sanitaria y Calidad del Servicio de Salud de Castilla La-Mancha. Toledo (España)
5. Servicio Medicina Intensiva Gerencia Atención Integrada de Alcázar de San Juan. Ciudad Real (España)

Original Article
Artículo Original

Correspondence/Correspondencia:
José Luis Sánchez Serrano
Servicio de Farmacia
Gerencia de Atención Integrada de
Alcázar de San Juan
Avenida Constitución 3, 13600,
Alcázar de San Juan
Tel.: +34 926580096
e-mail: joluisss@sescam.jccm.es

Competing interest/ Conflicto de
interés:
The authors state no conflict of interest

Fundings / Financiación:
The authors have received no payment in
the preparation of this manuscript.

Received: 17.10.2014
Accepted: 16.11.2014

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el impacto cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos en un Área de Salud, estimando la asociación entre la prescripción previa de un antiinflamatorio no esteroideo al episodio de síndrome coronario agudo.

Material y Métodos: Se realiza un estudio retrospectivo observacional de casos cruzados de 5 años de duración, del 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2012. Los pacientes en primer lugar fueron casos y controles (n=1.317) que tuvieron eventos cardiovasculares y fueron al servicio de Urgencias del Hospital por dicho motivo. Área de Salud de Alcázar de San Juan. Medida principal: Asociación del riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo mediante el Odds Ratio con el consumo de antiinflamatorios no esteroideos

Resultados: La asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de Antiinflamatorios fue positiva y significativa, (OR 1,42; IC95% 1,06-1,9). Esta asociación fue de mayor magnitud en pacientes con menor comorbilidad, Charlson ≤ 1 (OR 1,66; IC95% 1,15 – 2,40) frente a los de mayor comorbilidad, Charlson > 1 (OR 1,07; IC95% 0,65 – 1,76). Esta modificación de efecto se debió en parte al consumo concomitante de fármacos que previenen contra patologías cardiovasculares como los antiagregantes, anticoagulantes y estatinas.

Conclusiones: El consumo de antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado a un mayor riesgo de síndrome coronario agudo, por lo que es necesario realizar un seguimiento a los pacientes que consuman estos fármacos, no debiéndose tomar durante tiempos prolongados ni a dosis altas.

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorios No Esteroideos, Estudios Cruzados, Síndrome Coronario Agudo

ABSTRACT

Aims: Evaluate cardiovascular impact related to the use of non steroidal anti-inflammatory drugs in a Health Area, by estimating the connection between the previous medical prescription of non steroidal anti-inflammatory medicines and acute coronary syndrome.

Material and Methods: A retrospective observational study of clinical casecrossover during 5 years is done, from 1st of January 2008 to 31st of December 2012. In first place patients were cases and controls (n=1.317) who suffered cardiovascular accidents and went to Emergency Room. Setting: Alcazar de San Juan Health Care Area. Main measurements: Association of the risk of acute coronary syndrome by Odds Ratio with consumption of non anti-inflammatory drug.

Results: The connection between acute coronary syndrome and the use of anti-inflammatory drugs was positive and significant (OR 1.42; IC95% 1.06-1.9), which means the probability of suffering a cardiovascular accident increases to 42% in patients taking non steroidal anti-inflammatory drugs. The connection between the prescription of anti-inflammatory drugs and acute coronary syndrome reached a bigger magnitude in patients with less comorbidity, Charlson ≤ 1 (OR 1.66; IC95% 1.15 – 2.40) as opposite to those with more comorbidity, Charlson > 1 (OR 1.07; IC95% 0.65 – 1.76). This change of effect was due, in part, to the concomitant use of medicines which prevent cardiovascular diseases, such as antiaggregant, anticoagulant and statins drugs.

Conclusions: The use of non steroidal anti-inflammatory drugs has been connected to a higher risk of cardiovascular accidents; therefore it is necessary to realize follow-up patients who consume these drugs. These drugs must not be consumed for a long time or at high doses.

KEY WORDS: Anti-Inflammatory Agents, Cross-Over Studies, Non-Steroidal Acute Coronary Syndrome.

ANEXO

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, con cifras que alcanzan hasta un 10 % del total de prescripciones¹, sin contar con el porcentaje que supone la automedicación, ya que en muchos países

En un informe reciente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se muestra que la prescripción de estos medicamentos en el periodo 2000-2012 ha sufrido un incremento notable hasta 2009 con un Diversos estudios analizados procedentes de metanálisis

de ensayos clínicos³⁻⁵ y de estudios observacionales⁶⁻⁸ han demostrado que los AINE pueden aumentar el riesgo de sufrir coronario agudo (SCA) e ictus. Estos estudios han

incluido pacientes con una importante asociación del consumo de AINE con el riesgo de SCA en la población española, por lo que no tenemos la seguridad de que los hallazgos previos puedan ser extrapolables a las características de nuestra población. Después de una búsqueda exhaustiva con el filtro geográfico para la identificación de

Con todo ello es fundamental conocer hasta qué punto

el uso de AINE en nuestra población puede aumentar el riesgo cardiovascular, y si la relación depende del tipo de AINE. Mediante el presente estudio pretendemos estimar la asociación entre la prescripción previa de AINE al episodio de SCA mediante la utilización de un diseño de casos cruzados en un Área de Salud de Castilla La Mancha en el periodo 2008-2012.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio retrospectivo observacional en el que se analizó la posible asociación entre el SCA y el consumo de AINE. Hemos utilizado un diseño de casos cruzados (casecrossover) en el que cada caso (paciente ingresado por un evento cardiovascular) actuaría como su propio

exposición del paciente-control en periodos anteriores, a los 3 y 6 meses.

El diseño de casos cruzados fue introducido por Maclure¹⁸ para el abordaje de sucesos transitorios. Cada caso contribuye con una ventana o periodo caso y uno o más periodos o ventanas control. La ventana caso se define como el periodo 'a riesgo' que precede al evento (por ejemplo los días previos al ingreso hospitalario). Las ventanas control son los periodos de la misma duración que el periodo caso, que proporcionan un estimador de la frecuencia esperada del evento para cada caso. Este diseño permite controlar aquellos factores individuales que no varían en el tiempo (edad, género, otras patologías, etc ...) ya que comparamos un sujeto con él mismo, en diferentes momentos del tiempo. Este tipo de diseño se adapta bien al estudio de desencadenantes agudos como el síndrome coronario.

Ambito del estudio

El estudio se ha llevado a cabo en el Área de Salud de Alcázar de San Juan, que comprende una población de 195.321 habitantes residentes en 22 municipios¹⁹. El periodo de estudio abarcó desde el 1 de enero de 2008 al 31 de

Selección de sujetos

Pacientes ingresados por un SCA en el Hospital General Mancha Centro en el periodo de estudio. La identificación se realizó por medio del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) utilizando el código Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión, Modificación

Variables y fuentes de información

Los datos de consumo farmacéutico fueron procesados con el sistema de información de la prestación farmacéutico a través de receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (DIGITALIS®) y a través de los ficheros de facturación de recetas médicas aportados por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos, mientras que

Estrategia de Análisis

Análisis descriptivo. Las variables se resumieron con los estadísticos descriptivos adecuados a su naturaleza, con medidas de tendencia central (media o mediana según la distribución sea o no gaussiana) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico, acompañando a la media o mediana,

ANEXO

Análisis inferencial. Se realizaron los contrastes entre los grupos de casos y controles mediante pruebas de t de Student (indicadores cuantitativos) y de Ji cuadrado (indicadores cualitativos). Se estimará la Odds Ratio (OR) como medida de asociación, junto Mediante un modelo de regresión logística condicional (por la naturaleza apareada del diseño) se identificaron las variables independientemente asociadas al evento de interés (ingreso por patología cardiovascular).

Se seleccionaron para los contrastes un nivel de significación del 5% (p<0,05). Todos los cálculos se llevaron a cabo con los programas PASW 18.0 (SPSS Inc) y Stata 11.0

RESULTADOS

En total en nuestro período de estudio de enero de 2008 hasta diciembre de 2012 hubo 132.080 pacientes que se trataron con AINE, identificándose 1.317 pacientes con un SCA e ingresados en el Complejo Hospitalario Mancha-Centro. La edad media de los pacientes fue de 71,4 ± 12,7 años, de los cuales 482 (36,6%) eran mujeres. La diabetes y la insuficiencia

Durante el periodo de estudio se consumieron 835.360

envases de AINE con una dosis diaria definida por 1000 habitantes (DHD) de 46,47. Los más prescritos fueron los De forma global, el consumo de AINE se asoció con un

incremento significativo de la probabilidad de sufrir un SCA (OR 1,42; IC95% 1,06 - 1,90) que fue algo mayor si se tomaban los AINE de forma combinada, es decir,

Dentro de las familias de AINE, las alcanonas (nabumetona)

representan el mayor riesgo de sufrir un SCA (OR 3,05; IC95% 0,32-29,3), seguido de los derivados Acéticos (OR 2,82; IC95% 1,44-5,51) y los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2 COX-2 (OR 1,5; IC95% 0,54 - 4,17), mientras que

Al estratificar la población en función de la edad, el sexo y

la comorbilidad observamos un mayor riesgo de padecer un SCA en los pacientes mayores de 70 años (OR 1,44; IC95%1,00-2,09), en las mujeres se

Tabla 1. Descriptivos de los pacientes y AINE.

Sexo	Hombre Mujer	834 (63,3%) 483 (36,7%)
Edad, media±DE		71,4±12,7
Indice de Charlson, media±DE	≤1 >1	1,20±1,30 904 (68,6%) 413 (31,4%)
Insuficiencia cardiaca congestiva		263 (20%)
Enfermedad vascular periférica		66 (5%)
Enfermedad cerebrovascular		48 (3,6%)
Demencia		39 (3%)
Enfermedad Pulmonar crónica		163 (12,4%)
Enfermedad ulcerosa péptica		16 (1,2%)
Enfermedad hepática leve		21 (1,6%)
Diabetes leve o moderada		409 (31,1%)
Diabetes con complicaciones crónicas		55 (4,2%)
Hemiplejía o paraplejía		5 (0,4%)
Enfermedad renal		104 (7,9%)
Neoplasias malignas		17 (1,3%)
Enfermedad hepática moderada o severa		1 (0,1%)
Metástasis de tumores sólidos		6 (0,5%)
AINE, DHD		
Coxibs		4,67
Propionicos		28,91
Derivados acéticos		9,77
Enólicos		2,83
Alcanonas		0,26
Otros		0,03

DHD: Dosis Diaria Definida por mil habitantes

Tabla 2. Resultados globales

		OR (IC95%)	p
AINE	No	1	0,019
	Sí	1,42 (1,06 a 1,90)	
AINES	No	1	0,03
	Aislado	1,40 (1,03 a 1,89)	
	Combinado	1,65 (0,64 a 3,70)	0,22
Familia	No	1	0,02
	Coxibs	1,50 (0,54 a 4,17)	
	Propionicos	1,20 (0,83 a 1,73)	
	Derivados acéticos	2,82 (1,44 a 5,51)	
	Enólicos	0,36 (0,09 a 1,48)	
	Alcanonas	3,05 (0,32 a 29,3)	
	Combinado	1,61 (0,71 a 3,67)	

1,15- 2,40) (tabla 3). La modificación de efecto asociada a la comorbilidad se diluyó en los pacientes que tomaban de forma habitual fármacos antiagregantes, anticoagulantes y estatinas, siendo este último el fármaco que más protegió frente la acción de los AINE (OR 1,19; IC95% 0,53-2,68) (Tabla 4). Por lo que es posible que estos fármacos actúen como protectores frente a la acción de los AINE. Es por esto que los

Tabla 3. Resultados estratificados por edad, sexo y comorbilidad

	< 70 años	> 70 años	Hombres	Mujeres	Charlson <= 1	Charlson > 1
AINE						
No	1	1	1	1	1	1
Sí	1,39 (0,86 a 2,24)	1,44 (1,00 a 2,09)	1,27 (0,86 a 1,88)	1,63 (1,05 a 2,54)	1,66 (1,15 a 2,40)	1,07 (0,65 a 1,76)
AINES						
No	1	1	1	1	1	1
Aislado	1,33 (0,81 a 2,18)	1,45 (0,98 a 2,12)	1,14 (0,76 a 1,71)	1,81 (1,13 a 2,88)	1,65 (1,12 a 2,42)	1,05 (0,63 a 1,75)
Combinado	2,20 (0,54 a 8,93)	1,41 (0,52 a 3,82)	5,17 (1,13 a 23,7)	0,74 (0,24 a 2,31)	1,81 (0,69 a 4,73)	1,35 (0,30 a 6,08)
Familia						
No	1	1	1	1	1	1
Coxibs	2,16 (0,39 a 11,9)	1,21 (0,32 a 4,53)	1,08 (0,29 a 3,99)	2,20 (0,39 a 12,5)	2,13 (0,52 a 8,78)	0,81 (0,17 a 3,94)
Propionicos	1,15 (0,64 a 2,06)	1,25 (0,77 a 2,01)	1,01 (0,61 a 1,68)	1,43 (0,83 a 2,47)	1,30 (0,82 a 2,07)	1,04 (0,56 a 1,94)
Deriv. acéticos	1,81 (0,65 a 5,06)	3,83 (1,54 a 9,51)	2,14 (0,95 a 4,82)	4,78 (1,36 a 16,8)	4,89 (1,85 a 12,9)	1,30 (0,47 a 3,56)
Enólicos	1,21 (1,14 a 10,8)	0,15 (0,02 a 1,31)	0,16 (0,02 a 1,53)	1,00 (0,14 a 7,10)	0,43 (0,10 a 1,82)	--
Alcanonas	--	3,06 (0,32 a 29,4)	--	3,09 (0,32 a 29,8)	--	1,01 (0,06 a 16,1)
Combinado	2,31 (0,56 a 9,52)	1,31 (0,47 a 3,65)	4,63 (0,98 a 21,8)	0,80 (0,25 a 2,52)	1,71 (0,64 a 4,54)	1,34 (0,29 a 6,18)

Tabla 4. . Asociación del consumo de AINE sobre el riesgo de SCA, en relación a la comorbilidad y a la medicación cardiovascular habitual

	Charlson <= 1	Charlson > 1
Global	1 1,66 (1,15 a 2,40)	1 1,07 (0,65 a 1,76)
Medicación habitual		
Fármacos grupo B	1,77 (1,12 – 2,81)	0,87 (0,42 – 1,81)
No	1,49 (0,80 – 2,79)	1,29 (0,64 – 2,59)
Sí		
Fármacos grupo C	1,10 (0,60 – 2,03)	0,63 (0,24 – 1,64)
No	2,07 (1,30 – 3,30)	1,32 (0,72 – 2,39)
Sí		
Antiagregantes	1,79 (1,16 – 2,78)	1,12 (0,58 – 2,19)
No	1,37 (0,68 – 2,74)	1,00 (0,46 – 2,16)
Sí		
Anticoagulantes	1,71 (1,16 – 2,51)	1,07 (0,64 – 1,81)
No	1,25 (0,34 – 4,65)	1,00 (0,14 – 7,10)
Sí		
IECA/ARA2	1,54 (0,94 – 2,52)	1,06 (0,54 – 2,07)
No	1,86 (1,06 – 3,26)	1,08 (0,51 – 2,29)
Sí		
Betabloqueantes	1,66 (1,12 – 2,46)	1,16 (0,68 – 1,98)
No	1,67 (0,61 – 4,59)	0,50 (0,09 – 2,73)
Sí		
Estatinas	1,82 (1,20 – 2,77)	1,00 (0,57 – 1,75)
No	1,19 (0,53 – 2,68)	1,40 (0,44 – 4,41)
Sí		

DISCUSION

Este estudio pone de manifiesto la asociación de SCA y consumo de AINE en la población española, con un 42% más de probabilidades de presentar un SCA entre los pacientes que están tomando AINE frente a los que no los toman, esta asociación es similar a la descrita en otras poblaciones²⁰.

Las Guías de Práctica Clínica^{21,22} y tienen en cuenta este riesgo, haciendo indicaciones de

se deben utilizar y desaconsejando su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular. De hecho, el uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asocia con un significativo²³. Sin embargo, a pesar de las advertencias, la utilización de este tipo de fármacos es tan amplia que los pacientes acaban tomándolos.

Diversos estudios previos^{24,25} demuestran la asociación

entre el consumo de AINE y esta patología presentando a los inhibidores selectivos de la COX-2 como los de mayor riesgo cardiovascular. El presente trabajo, sin embargo, sitúa a los inhibidores selectivos de la COX-2 en tercer lugar por detrás de las alcanonas (nabumetona) y los derivados acéticos. El hecho de que estos fármacos se prescriban con mayor Unmetanálisis reciente⁵ muestra que el diclofenaco, seguido de los coxib y después el ibuprofeno.

Mientras que el naproxeno no evidenció este riesgo cardiovascular, a raíz del citado metanálisis, la Agencia Americana Food and Drug Administration (FDA) se reunió a través del Comité Asesor de la Seguridad de los Medicamentos y la Gestión de Riesgos y decidió continuar con la

En el presente trabajo, los pacientes con mayor comorbilidad presentan una asociación no tan nítida de

ANEXO

porque no se observa esta asociación podría ser debido a que los pacientes con mayor comorbilidad son tratados con fármacos que protegen frente a patologías cardiovasculares, tales como antiagregantes plaquetarios, estatinas y anticoagulantes (tabla 4), esta conclusión a la que llega nuestro estudio no habría sido establecida en estudios previos. Situamos a las estatinas como la medicación concomitante que más protege frente al efecto de los AINE, debido a su capacidad para invertir el estrechamiento de los vasos coronarios²⁶ con una reducción del 63% de producirse SCA entre los pacientes que tomaban estatinas de los que no lo toman.

El único estudio con una similar metodología de casos cruzados²⁷ muestra un aumento en nuevos eventos cardiovasculares y de mortalidad asociados al consumo de AINE, siendo los inhibidores selectivos de la COX-2 y el diclofenaco los que mayor riesgo tenían. Este trabajo aunque con diferentes objetivos también concuerda el riesgo cardiovascular a los que se asocian estos medicamentos. Esta metodología permite controlar los principales confusores asociados al propio individuo al actuar el mismo como grupo de control en

La fortaleza que presenta el diseño de casos cruzados

permite el control de las variables de confusión asociadas a un determinado individuo, sobre todo aquellos factores de riesgo que permanecen estables en cortos periodos de tiempo. La mayoría de factores de riesgo cardiovascular (tensión arterial, diabetes, tabaquismo, La principal limitación de este trabajo es que no se accedió

a la Historia Clínica de los pacientes, sino que se trabajó con bases de datos de facturación de recetas médicas y con bases de datos de diagnósticos del Hospital mediante CMBD. Solo se accedió a la Historia Clínica en algunos pacientes concretos, en caso de duda. Con ello no pudimos ajustar las diferencias de riesgos Otra limitación es que no se han podido obtener datos de

automedicación, ya que los datos de consumo farmacéutico se obtienen a partir de las recetas facturadas en la oficina de farmacia.

CONCLUSIONES

El consumo de AINE tanto tradicionales como de inhibidores selectivos de COX-2

riesgo de sufrir SCA. Si bien en pacientes que no presentan una enfermedad cardiovascular establecida esta asociación se observa con mayor claridad. Por otro lado es necesario realizar un seguimiento en los pacientes que toman AINE debido a que los pacientes no son conscientes del peligro que pueden llevar estos medicamentos, sobretudo a dosis altas y por tiempos prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Day MD, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. Arandomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160: 1781-87.
2. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el período 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/AIN/15012014 [citado 31 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
3. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jul;16(7):762-72.
4. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11; 342:c7086.
5. Bhalra N, Emberson J, Merhi A y cols. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013. 382(9894) 769-79
6. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Dec;20(12):1225-36.
7. McGettigan P, Henry D Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006 Oct 4; 296(13):1633-44.
8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep; 8(9):e1001098.
9. Valderas JM, Mendivil J, Parada A, Losada-Yáñez M, Alonso J. Development of a geographic filter for PubMed to identify studies performed in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(12):1244-51.
10. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Bueno H, Hwa J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomised trials and observational studies. *PLoS One.* 2011; 6(2):e16780.

ANEXO

11. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S, Aguado J, Rodriguez LA. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Nov;18(11):1016-25.
12. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 11;52(20):1628-36.
13. García Rodríguez LA, Egan K, FitzGerald GA. Traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postmenopausal hormone therapy: a drug-drug interaction? *PLoS Med.* 2007; 4(5):e157
14. García Rodríguez LA, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Med.* 2005; 29;3:17.
15. García Rodríguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, González-Pérez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation.* 2004 Jun 22;109(24):3000-6.
16. García Rodríguez LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Nov-Dec;19(6 Suppl 25):S41-4.
17. García Rodríguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology.* 2000 Jul;11(4):382-7.
18. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991 Jan 15;133(2):144-53.
19. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población [citado 10 de enero 2013]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu//mnu_cifraspob.htm
20. Kearney, Patricia M, Baigent, Colin, Godwin, Jon, Halls, Heather, Emberson, Jonathan R et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal.* 2006; 332 (7553); 1302-8.
21. MHRA Public Assessment Report Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks in the general population Plain language summary.
22. Hamm C. W, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Artículo especial. *Revista Española Cardiología* 2012; 65(2):173.e1-e55
23. Schjerning Olsen, Anne-Marie, Fosbøl, Emil L, Lindhardsen, Jesper, Folke, Fredrik Charlot, Mette et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011; 123 (20): 2226-35.
24. Bresalier, Robert S, Sandler, Robert S, Quan, Hui, Bolognese, James a, Oxenius, Bettina, Horgan, Kevin et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England journal of medicine.* 2005; 352 (11): 1092-102.
25. Bombardier C, Laine L, Ricin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1520-28.
26. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-COA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 403-425.
27. Gislason, Gunnar H, Jacobsen, Søren, Rasmussen, Jeppe N, Rasmussen, Søren Buch, Pernille, Friberg, Jens. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006; 113. 2906-13.

ANEXO

ORIGINAL

RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO AL CONSUMO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO EN UN ÁREA DE SALUD, 2008-2012

José Luis Sánchez Serrano (1), José María Tenias Burillo (2), Ángel Arias Arias (3), María Isabel Muñoz Carreras (1) y Juan Carlos Valenzuela Gámez (1).

(1) Servicio de Farmacia Gerencia Atención Integrada de Alcázar de San Juan. Ciudad Real

(2) Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria. Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES). Valencia

(3) Servicio de Investigación, Docencia y Formación Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

RESUMEN

Fundamentos: Desde el ensayo clínico VIGOR cuyos resultados asociaron el uso del medicamento rofecoxib a la ocurrencia de eventos cardiovasculares se ha observado un aumento en patologías cardiovasculares asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos. El objetivo de esta investigación fue evaluar el impacto cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios en un Área de Salud de Castilla La-Mancha (España).

Métodos: Estudio retrospectivo de cohortes de base poblacional en un área de salud del período 2008-2012. Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años (116.686). El análisis estadístico se realizó estimando las incidencias de síndrome coronario agudo en relación al tiempo de exposición. Se calculó el riesgo relativo (RR) asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos se modelizó mediante regresión de Poisson, ajustando por edad y sexo. También se calculó la Dosis Habitante Día (DHD) mediante la Dosis Diaria Definida.

Resultados: La asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de antiinflamatorios fue positiva (RR 3,64; IC95% 2,94-4,52; $p < 0,001$). El riesgo cardiovascular fue mayor en las alcanonas (RR 18; IC95% 2,53-127; $p = 0,004$), seguido de los propionicos como el ibuprofeno (RR 2,58; IC95% 2,16-3,69; $p < 0,001$), además es el único grupo que es tiempo-dependiente. En tercer lugar los arilacéticos (RR 1,88; IC95% 1,6-2,22; $p < 0,001$) y por último los coxib (RR 1,55; IC95% 1,25-1,92; $p < 0,001$). En los demás antiinflamatorios no se observó aumento de riesgo cardiovascular.

Conclusiones: El consumo de antiinflamatorios se asocia a un mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo sobretodo en los considerados como tradicionales, lo que sugiere que no se deberían tomar ni durante tiempo prolongado ni a altas dosis.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Síndrome Coronario Agudo. Estudio de cohorte. Efectos adversos.

Correspondencia

José Luis Sánchez Serrano
Servicio de Farmacia
Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan
Avenida Constitución 3, 13600, Alcázar de San Juan
joluiss@sescam.jccm.es

DOI:

ABSTRACT

Cardiovascular Risk Associated with the Use of non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. Cohort Study

Background: Since the clinical trial VIGOR, in which the use of rofecoxib was proved to be connected to a larger number of cardiovascular accidents, an increase of cardiovascular diseases connected to the use of non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs has been observed. This study intends to evaluate cardiovascular impact related to the use of non steroidal anti-inflammatory drugs in a Health Care Area in Castilla La Mancha (Spain).

Method: A retrospective observational study of clinical cohort during 5 years is done in which all patients older than 18 years ($n = 116\ 686$) was included. The statistical analysis was done estimating the incidence of acute coronary syndrome in relation to the exposure time. The risk associated with the consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs was made by Poisson regression adjusting by sex and age. Calculation of the Daily Inhabitants Doses by means of the Defined Daily Doses, through DIGITALIS program of pharmaceutical consumption.

Results: The connection between acute coronary syndrome and the use of anti-inflammatory drugs was positive (RR 3,64; IC95% 2,94 a 4,52; $p < 0,001$). The cardiovascular risk was higher in alkanones (RR 18; IC95% 2,53 a 127; $p = 0,004$), followed by propionicois as ibuprofen (RR 2,58; IC95% 2,16 a 3,69; $p < 0,001$), it is also the only group that is time-dependent. Thirdly arylacetic (RR 1,88; IC95% 1,6 a 2,22; $p < 0,001$) and finally the coxib (RR 1,55; IC95% 1,25 a 1,92; $p < 0,001$), in others antiinflammatory no increased cardiovascular risk was observed.

Conclusions: The use of non steroidal anti-inflammatory drugs has been connected to a higher risk of cardiovascular accidents, suggesting that not during prolonged or high-dose or should take.

Keywords: Anti-Inflammatory Agents. Non-Steroidal. Acute Coronary Syndrome. Cohort Studies

ANEXO INTRODUCCION

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, con cifras que alcanzan hasta un 10 % del total de prescripciones¹, sin contar con el porcentaje que supone la automedicación, ya que en muchos países como España se puede dispensar estos fármacos sin necesidad de receta.

En un informe reciente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se muestra que la prescripción de estos Diversos estudios analizados procedentes de metanálisis de ensayos clínicos³⁻⁵ y de estudios observacionales⁶⁻⁸ mostraron que los AINE pueden aumentar el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares tales como síndromes coronarios agudo (SCA) e infartos. Estos estudios incluyeron a pacientes con una importante comorbilidad asociada. No existen estudios que hayan analizado la asociación del consumo de AINE con el riesgo de SCA en la población española, por lo que no tenemos la seguridad de que los hallazgos previos puedan ser extrapolables a las características de nuestra población. Después de una

Por todo ello es interesante conocer hasta qué punto el uso de AINE en nuestra población puede aumentar el riesgo cardiovascular, y si la relación depende del tipo de

El objetivo de esta investigación fue estimar la asociación entre el consumo de AINE y episodios de síndrome coronario agudo en un Área de Salud de Castilla La Mancha

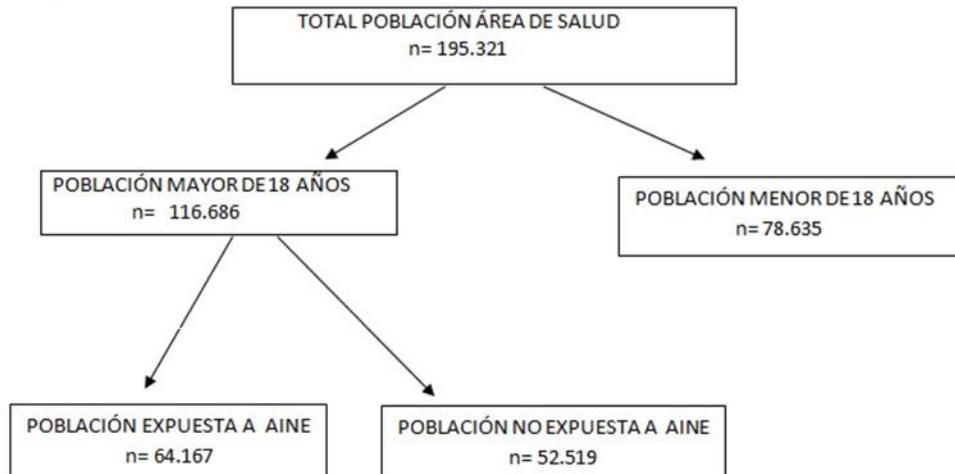
SUJETOS Y METODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que abarcó desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2012, basado en un estudio de casos cruzados sobre uso de que sirvió como partida para el estudio de cohortes. Se llevó a cabo en la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan, que cuenta con una población de 195.321 residentes en 22 Se seleccionó a todos los habitantes mayores de 18 años obteniendo una muestra de 116.686 (59,74% de la población). De estos estuvieron expuestos a AINE 64.167 (54,99% de la muestra) (figura 1). Los pacientes que sufrieron un SCA se identificaron mediante el conjunto

Variables y fuentes de información. Los datos de consumo farmacéutico fueron procesados en el sistema de información de la prestación farmacéutica a través de receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (DIGITALIS®) y a través de los ficheros de facturación de recetas médicas aportados por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos, mientras que la clasificación de los AINE se realizó en función de la Clasificación Anatómica-Química²¹. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, consumo de AINE,

ANEXO

Figura 1
Selección de las personas participantes en la muestra



La dosis habitante día (DHD) expresa el número de dosis promedio que se prescriben para el consumo en un día y permite estimar con carácter de tasa poblacional «el número de personas que consume una dosis de tratamiento

po de consumo en meses).

La magnitud de la asociación se estimó como el ratio de incidencias (IRR por sus siglas en inglés) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los

RESULTADOS

DHD=DDD/1.000 habitantes/día [Cantidad de medicamento vendido en 1 año/DDD x 365 días x n.º habitantes] por 1.000

La DDD se obtuvo mediante la facturación por receta médica del Servicio de Salud de Castilla La Mancha, con el programa informático de **Análisis estadístico**. Se estimaron las incidencias de un SCA en relación al tiempo de exposición. El riesgo relativo asociado al consumo de AINE se modelizó mediante regresión de Poisson, ajustando por edad y sexo. La variable de exposición se introdujo en los modelos de forma dicotómica (consumo o no de AINE) o

Durante el período de enero de 2008 hasta diciembre de 2012 se contabilizaron 116.686 pacientes que tuvieron un síndrome coronario agudo. Su edad media fue de 51,3±20,88 años, 58.422 (50,1%) eran mujeres. Fueron tratados con AINE 64.167 (54,99%) pacientes. La diabetes mellitus Se consumieron 835.360 envases de AINE con una dosis diaria definida por 1.000 habitantes (DHD) de 46,47. Los más prescritos fueron los propiónicos, fundamentalmente el ibuprofeno (42,9%) y los derivados acéticos, sobre todo diclofenaco (13,3%) (tabla 2).

ANEXO

Características de la población (n=116.686)	Población expuesta a AINE (64.167)	Población no expuesta a AINE (52.519)
Hombre	31.206 (48,64%)	27.058 (51,53%)
Mujer	32.961 (51,36%)	25.461 (48,47%)
Edad, media±DE	51,5 ± 20,8	51,2 ± 21,02
Insuficiencia cardiaca congestiva	2.374 (3,7%)	1.995 (3,8%)
Enfermedad vascular periférica	526 (0,82%)	478 (0,91%)
Enfermedad cerebrovascular	564 (0,88%)	415 (0,79%)
Enfermedad Pulmonar crónica	1.732 (2,7%)	1.260 (2,4%)
Enfermedad ulcerosa péptica	1.610 (2,51%)	992 (1,89%)
Enfermedad hepática leve	1.431 (2,23%)	1.061 (2,02%)
Diabetes leve o moderada	3.144 (4,9%)	2.521 (4,8%)
Diabetes con complicaciones crónicas	898 (1,4%)	788 (1,5%)
Enfermedad renal	1.732 (4,2%)	1.681 (3,2%)
Neoplasias malignas	109 (0,17%)	100 (0,19%)
Enfermedad hepática moderada o severa	90 (0,14%)	84 (0,16%)

Se identificó a 1.317 pacientes con un SCA ingresados en el Complejo Hospitalario Mancha-Centro, de los cuales 1.090 (83,76%) habían consumido AINE pre-El consumo de AINE tuvo un RR de asociarse a SCA de 3,64 (IC95%: 2,94- 4,52) ($p<0,001$). El incremento por cada mes de consumo fue del 1,4% (IC95%: 0,7-2,5%) ($p<0,001$). El tipo de AINE se relacionó de forma diferente con el riesgo de un evento coronario (tabla 3). La

2,53-127; $p=0,004$), propiónicos como el ibuprofeno (RR=2,58; IC95%: 2,16-3,69; $p<0,001$), arilacéticos como el diclofenaco (RR=1,88; IC95%: 1,6-2,22; $p<0,001$)

Los propiónicos, fundamentalmente el ibuprofeno, fueron los únicos que mostraron una relación dependiente del tiempo de consumo con un aumento del 1,4% de riesgo cardiovascular por mes. No hubo asociación estadísticamente significativa

Tipo de AINE	Dosis Diaria Definida por mil habitantes
Coxibs	4,67
Propionicois	28,91
Derivados acéticos	9,77
Enólicos	2,83
Alcanonas	0,26
Otros	0,03

ANEXO

Tabla 3		
Riesgos relativos de padecer síndrome coronario agudo asociados al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Modelo de Poisson		
Antiinflamatorios no esteroideos	Riesgo relativo (IC95%)	p
Arilacéticos	No	1
	Si	1,88 (1,60 – 2,22)
Tiempo arilacéticos (incremento 1 mes)		0,12
Propiónicos	No	1
	Si	2,58 (2,16 – 3,09)
Tiempo propiónicos (incremento 1 mes)		<0,001
Coxibs	No	1
	Si	1,55 (1,25 – 1,92)
Tiempo coxibs (incremento 1 mes)		0,84
Indolacéticos	No	1
	Si	1,27 (0,82 – 1,99)
Tiempo indolacéticos (incremento 1 mes)		0,34
Oxicams	No	1
	Si	1,27 (0,96 – 1,68)
Tiempo oxicams (incremento 1 mes)		0,81
Pirazolonas	No	1
	Si	18,0 (2,53 – 127)
Tiempo pirazolonas (incremento 1 mes)		0,70
Otros AINE	No	1
	Si	0,69 (0,10 – 4,91)
Tiempo otros AINE (incremento 1 mes)		0,34

IC95%: Intervalo de confianza del 95%. Todas las estimaciones fueron ajustadas por edad y sexo.

DISCUSION

El presente trabajo sitúa a las alcanonas (nabumetona) como el AINE con mayor riesgo de provocar un SCA, en segundo lugar los derivados acéticos, seguido de los propiónicos como el ibuprofeno, mientras que los

Resulta llamativo que los fármacos que presumiblemente presentan mayor riesgo cardiovascular, como son los coxib, no incrementan su riesgo cardiovascular con el tiempo de consumo, sin embargo los propiónicos como el ibuprofeno,

tiempo, con lo que sería conveniente tomar este medicamento con precaución y con una adecuada prescripción médica que valore el beneficio-

Las Guías de Práctica Clínica^{20,21} y las fichas técnicas tienen en cuenta este riesgo, haciendo indicaciones de uso, fijando dosis máximas diarias y el tiempo en el que se deben utilizar y desaconsejando su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular. De hecho, el uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asocia con un significativo

ANEXO

Diversos estudios previos²³⁻²⁶ demuestran la asociación entre el consumo de AINE y la ocurrencia de eventos cardiovasculares presentando a los inhibidores selectivos de la COX-2 como los de mayor riesgo cardiovascular. El hecho de que estos fármacos se prescriban con mayor precaución entre pacientes que presentan riesgo cardiovascular. Un metanálisis reciente⁵ muestra que el diclofenaco, el ibuprofeno y los coxib producen el mismo efecto cardiovascular, sin embargo en nuestro trabajo se observa un mayor riesgo en los pacientes tratados con nabumetona, diclofenaco, ibuprofeno y los coxib por este orden.

Mientras que el naproxeno no mostró aumento del riesgo cardiovascular, a raíz del citado metanálisis, la Agencia Americana *Food and Drug Administration* (FDA) reunió al Comité Asesor de la Seguridad de los Medicamentos y la Gestión de Riesgos y decidió continuar con la advertencia de riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular del naproxeno

La principal limitación de este trabajo es que no se accedió a la historia clínica de los pacientes sino que se trabajó con las bases de datos de facturación de recetas médicas y con las de diagnósticos del hospital mediante el conjunto mínimo básico de datos, aunque quedaría paliada en parte por el hecho de que las comorbilidades eran similares en los grupos de expuestos y no expuestos. Tampoco se dispuso de información sobre

En conclusión, el consumo de AINE se asocia a un mayor riesgo de síndrome coronario agudo sobretodo con los fármacos considerados como tradicionales, por lo que es necesario realizar un seguimiento de los pacientes que utilicen estos fármacos y no se deberían tomar durante tiempos prolongados ni a dosis

BIBLIOGRAFIA

1. Day MD, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2000;160: 1781-87.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el período 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/AIN/15012014. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2014. [citado 31 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
3. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:762-72.
4. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Juni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.
5. Bhala N, Emberson J, Merhi A y cols. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-79.
6. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:1225-36.
7. McGettigan P, Henry D Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-44.

ANEXO

8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1001098.
9. Valderas JM, Mendivil J, Parada A, Losada-Yáñez M, Alonso J. Development of a geographic filter for PubMed to identify studies performed in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1244-51.
10. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Bueno H, Hwa J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomised trials and observational studies. *PLoS One.* 2011;6:e16780.
11. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S, Aguado J, Rodriguez LA. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1016-25.
12. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 11;52:1628-36.
13. García Rodríguez LA, Egan K, FitzGerald GA. Traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postmenopausal hormone therapy: a drug-drug interaction? *PLoS Med.* 2007; 4:e157.
14. García Rodríguez LA, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Med.* 2005;29:17.
15. García Rodríguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, González-Pérez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation.* 2004;109:3000-6.
16. García Rodríguez LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:S41-4.
17. García Rodríguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology.* 2000;11:382-7.
18. Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Chinchilla Fernández MI. Asociación entre el síndrome coronario agudo y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos. *Ars Pharma.* 2015; 56:1-7.
19. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población [citado 10 de enero 2013]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Clasificación Internacional de Enfermedades 10.^a Revisión, Modificación Clínica. Edición Española [citado el 2 de noviembre de 2015]. Disponible en: Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. Disponible en: http://eciemaps.mpsi.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
21. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. BOE núm 264 de 4-11-2003.
22. MHRA Public Assessment Report Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks in the general population. London: MHRA; 2010.
23. Hamm C. W, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Artículo especial. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:173.e1-e55
24. Schjerning Olsen, Anne-Marie, Fosbøl, Emil L, Lindhardsen, Jesper, Folke, Fredrik Charlot, Mette et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011;123: 2226-35.
25. Bresalier, Robert S, Sandler, Robert S, Quan, Hui, Bolognese, James a, Oxenius, Bettina, Horgan, Kevin et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med.* 2005;352: 1092-102.
26. Bombardier C, Laine L, Ricin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med.* 2000;343: 1520-28.
27. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-COA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997;32: 403-425.
28. Gislason, Gunnar H, Jacobsen, Søren, Rasmussen, Jeppe N, Rasmussen, Søren Buch, Pernille, Friberg, Jens. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113: 2906-13.



Research Article

Cardiovascular Risk Associated with the Use of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Cases and Controls Study in a Health Care Area in Spain

¹José Luis Sánchez Serrano, ²José María Tenias Burillo, ³Ángel Arias Arias, ¹Elisa Zamora Ferrer, ¹María Teresa Gómez Lluch and ¹Juan Carlos Valenzuela Gámez

¹Department of Pharmacy, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Spain

²Preventive Medicine, Hospital Pare Jofré, Valencia, Spain

³Department of Investigation, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Spain

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to evaluate cardiovascular impact related to the use of non steroidal anti-inflammatory drugs in a Health Care Area in Castilla La Mancha (Spain). **Methodology:** A retrospective observational study of clinical cases and controls during 5 years (2008-2012) is done, in which patients older than 18 years (n = 9.880) was included with acute coronary syndrome and randomly selected controls with pneumonia matched for age, sex and calendar year. The statistical analysis was done estimating the incidence of acute coronary syndrome in relation to the exposure time. **Results:** The NSAID consumption is generally not associated with a risk of acute coronary syndrome (odds ratio = 1.07, IC95% 0.9-1.25, p<0.001). However, this risk is observed with diclofenac (odds ratio = 1.88, IC95% 1.6-2.22, p<0.001), higher doses than 1800 mg daily of ibuprofen (odds ratio = 1.60, IC95% 1.31-1.97, p<0.001) and celecoxib (odds ratio = 1.32, IC95% 1.11-1.46, p<0.001). With other anti-inflammatory drugs an increase of cardiovascular risk is not observed. **Conclusion:** Diclofenac, high doses of ibuprofen and celecoxib have been related to a risk of acute coronary syndrome, so it should be recommend taking low doses and for a short time of these drugs, especially in patients with a high cardiovascular risk.

Key words: Anti-inflammatory agents, non-steroidal, acute coronary syndrome, cases and controls studies

Received:

Accepted:

Published:

Citation: José Luis Sánchez Serrano, José María Tenias Burillo, Ángel Arias Arias, Elisa Zamora Ferrer, María Teresa Gómez Lluch and Juan Carlos Valenzuela

Corresponding Author: José Luis Sánchez Serrano, Department of Pharmacy, Hospital General La Mancha Centro, Avenida Constitución,

Copyright: © 2016 José Luis Sánchez Serrano et al. This is an open access article distributed under the terms of the creative commons attribution License which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Competing Interest: The authors have declared that no competing interest exists.

Data Availability: All relevant data are within the paper and its supporting information files.

INTRODUCTION

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are among the most prescribed and consumed groups drugs in the world, with figures that reaching up 10% of the total of prescriptions¹, without the percentage that represent self-medication, being that in many countries as Spain, this drugs can be dispensed without a prescription.

A recent report by the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) shows that prescriptions of these drugs in the period from 2000-2012 have increased notable until 2009 with a slight decline in the last 3 years (2010-2012)². The NSAID may have cardiovascular effects that are produced by their ability to inhibit the synthesis of cyclooxygenase, an enzyme that has a fundamental role as a modulator of the haemodynamic function, ion transport and renal hormonal synthesis.

Several studies analyzed from meta-analysis of clinical trials³⁻⁵ and observational studies⁶⁻¹⁰ have shown that NSAID can increase the risk of cardiovascular events, such as Acute Coronary Syndromes (ACS) and stroke. These studies have included patients with important concomitant diseases. There are no reliable studies in which have analyzed the association of NSAID use with risk of ACS in the Spanish population, so it can not be assured that previous findings may be extrapolated.

MATERIALS AND METHODS

Study design: A retrospective case-control study ranged from 1 January, 2008 until 31 December, 2012 based on a cohort study on the incidence of ACS and its association with the use of NSAID¹¹, which served as the starting point for this

case-control study. It was carried out in the Health Care Area of Alcázar de San Juan with a population of 195.321 habitants living in 22 towns¹².

Selection of cases and controls: Subjects were 18 years of age or older and with a first episode of ACS, treated at the General Hospital Mancha Centro, centre of reference in the Health Area (Fig. 1). The ACS was diagnosed by the basic minimum data set using the international classification of disease 10th revision, clinical modification codes 410-414.

The cases were paired by sex, aged (± 3 years) and year recruitment (± 2 years) of the controls. These latter were selected by diagnosis of pneumonia also using the international classification of disease 10th revision, clinical modification codes 480-486.

Variables and sources of information: Pharmaceutical consumption data were processed with the information system of the pharmaceutical delivery through prescription Health Service of Castilla La Mancha (DIGITALIS®) and through electronic billing files prescriptions provided by the Official College of Pharmacists, while classification of NSAID was carried out according to the Anatomic Therapeutic Chemical

Statistical analysis

Descriptive analysis: The variables were summarised with appropriate statistical descriptions with central tendency measures (mean or median according the distribution (Gaussian/non-Gaussian) and the dispersion

Inferential analysis: The contrasts were performed between cases-control groups by student's t-test (quantitative

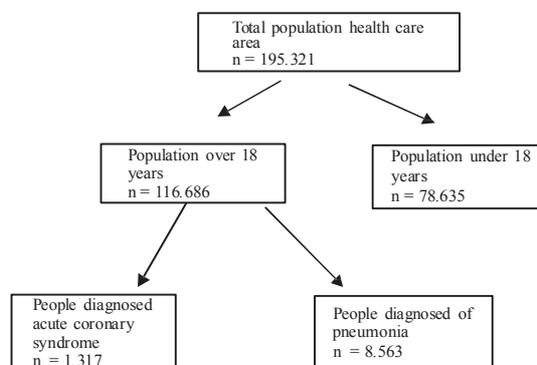


Fig. 1: Algorithm of cases and

magnitude of the association is estimated as incidenc Odds Ratio (OR) and with 95% Confidence Interval (IC95%). It was calculated Odds Ratio (OR) as measure of association with IC95%.

Using a conditional logistic regression model (by nature pared of their design), it was identified the independent variables associated to the event of interest (Hospital admission for cardiovascular pathology). Statistical analysis was performed with stata statistical analysis software (Stata corp).

RESULT

During the study period (January, 2008-December, 2012), 9880 patients were selected, of which 1.317 (13.32%) were cases and 8.563 (86.68%) were controls. Their average age was 65.65 ± 19.66 years and 3.480 (35.22%) were women. Diabetes with chronic complications and congestive heart failure were the most prevalent comorbidities in the studied sample (Table 1).

During the 5 years of the study, 835.360 containers were consumed in the health area with a defined daily dose defined per thousand habitants (DHD) of 46.47. The most prescribed were propionics, mainly ibuprofen 28.91 (62.21%) and acetic derivates, especially diclofenac 9.77 (21.02%) (Table 2). There have been identified 1.317 patients with a SCA and admitted in the Hospital Mancha-Centro, 1.090 (83.76%) patients in the NSAID exposed group and 217 (17.23%) in the not NSAID exposed group.

The NSAID use is not associated with an increased risk of acute coronary syndrome (OR 1.07, IC95% 0.90 a 1.25, $p < 0.001$). The NSAID type was related in a different way with the risk of a cardiovascular event (Table 3). The association

of ibuprofen (OR 1.60, IC95% 1.31 a 1.97, $p < 0.001$) and celecoxib (OR 1.32, IC95% 1.11 a 1.46, $p < 0.001$) (Table 3). In other NSAID no increased cardiovascular risk was observed.

DISCUSSION

This study places thirdly COX-2 inhibitors, behind diclofenac and ibuprofen at high doses (greater than 1800 mg). The drugs that presumably have a higher cardiovascular risk as coxibs do not increase their cardiovascular risk over time, it is according to these results^{5,13,14}. However, regarding to propionic acids, which are the most NSAID consumed in Spain, ibuprofen is the only that increases the cardiovascular risk over time. It would be appropriated to recommend as a result of this study to take this medicine with caution and with medical prescription, assessing the benefit-risk, especially when is taken chronically and at high doses. Clinical practice guidelines^{15,16} and technical specifications take it into account to establish the indications, to set the maximum daily dose, to set the maximum time of use recommend and to advise against its use in patients with cardiovascular disease. The NSAID use in patients with chronic heart failure is associated with a significant increase in the cardiovascular morbidity and mortality¹⁷.

Several previous studies^{14,18-20} demonstrated the association between the NSAID use and cardiovascular disease, positioning COX-2 selective inhibitors like the most associated with cardiovascular risk. These data are opposite to these results, the fact that these drugs are prescribed with more caution in patients with cardiovascular risk could be the cause that minimizes the correlation between the consumption of NSAID and ACS.

Table 1: Main characteristics of study population

Characteristics of study population	Total study population (n = 9.880)	Cases (n =	Controls (n = 8.563)
Men	6.400 (64.78%)	834 (63.3%)	5.566 (65%)
Women	3.480 (35.22%)	483 (36.7%)	2.997 (45%)
Middle age \pm Standard Deviation	65.65 ± 19.66	71.4 ± 12.7	65.2 ± 21.10
Congestive heart failure	1.804 (18.25%)	263 (20%)	1.541 (17.9%)
Peripheral vascular disease	400 (4.04%)	66 (5%)	334 (3.9%)
Cerebrovascular disease chronic	468 (4.73%)	48 (3.6%)	420 (4.9%)
Pulmonary disease	764 (7.73%)	39 (3%)	725 (8.4%)
Peptic ulcer disease	1.030 (10.42%)	163 (12.4%)	867 (10.1%)
Mild liver disease	141 (1.42%)	16 (1.2%)	125 (1.4%)
Mild diabetes	288 (2.91%)	21 (1.6%)	267 (3.1%)
Diabetes with chronic complications	2.233 (22.60%)	409 (31.1%)	1.824 (21.3%)
Renal disease	784 (7.93%)	55 (4.2%)	729 (8.5%)
Cancer	94 (0.95%)	5 (0.4%)	89 (1%)
Severe liver disease	958 (9.69%)	104 (7.9%)	854 (9.9%)

Table 2: Consumption of NSAID group in the study population

NSAID	DHD consumption (%)
Coxibs	4.67 (10.04%)
Propionics	28.91 (62.21%)
Acetic derivatives	9.77 (21.02%)
Enolics	2.83 (6.08%)
Alkanones	0.26 (0.55%)
Others	0.03 (0.064%)
Total	46.47 (100%)

NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and DHD: Daily dose per thousand inhabitants

Table 3: Cardiovascular risk associated with the use of

NSAID	OR	p-value
General		
No Consumption	1	
Consumption	1.07 (0.90 a	<0.001
High doses	1.25)	0.12
Ibuprofen		
No Consumption	1	
Consumption	1.3 (0.98-1.57)	<0.001
High doses (>1.800 mg day ^G)	1.60 (1.31-1.97)	<0.001
Diclofenac		
No Consumption	1	
Consumption	1.88 (1.6-2.22)	<0.001
High doses (>150 mg day ^G)	2.05 (1.74-2.31)	<0.001
Celecoxib		
No Consumption	1	
Consumption	1.32 (1.11-1.46)	<0.001
High doses (> 400 mg day ^G)	1.37 (0.983-2.15)	0.004
Eterocoxib		
No Consumption	1	
Consumption	1.27 (0.96-1.68)	0.10
High doses (>120 mg day ^G)	0.996 (0.962-1.031)	0.81
Piroxicam		
No Consumption	1	
Consumption	(0.84-	0.004
High doses (>10 mg day ^G)	1.57)	0.004
Indomethacin		
No Consumption	1	
Consumption	0.95 (0.86-1.41)	0.004
High doses (>100 mg day ^G)	0.87 (0.61-1.33)	0.004
Naproxen		
No Consumption	1	
Consumption	1.1 (0.89-1.45)	<0.001
High doses (>1.000 mg day ^G)	1.55 (0.95-1.92)	<0.001

NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, OR Odds Ratio, Confidence interval of 95%, all estimates were adjusted for age and sex

A recent meta-analysis⁵ shows that diclofenac, ibuprofen and coxib produce the same cardiovascular risk. However, in these study, it was found higher cardiovascular risk with diclofenac followed by ibuprofen and finally coxib in the last place.

According to this meta-analysis, naproxen did not show cardiovascular risk. However, the Food and Drug Administration (FDA), through the Advisor Drug Safety and Risk Management Committee decided to continue with the cardiovascular warning. This naproxen cardiovascular risk is consistent with these study. With these data, it can stood out that the most cardiovascular safety NSAID are oxicams

(as piroxicam) indolacetic (as indomethacin) and naproxen, so those would be recommend in patients with high cardiovascular risk, naproxen is also identified as the lowest cardiovascular risk drug in several studies^{17,21}.

The main limitation of this study is that is not accessed the patients medical history. It was worked with databases of prescriptions and billing diagnostics, by set the basic minimum data. However, the results were especified using comorbidities, so it was avoided these limitations. Data have not been obtained from self-medication but from billed prescriptions retired in the pharmacies.

CONCLUSION

The NSAID use is not associated with an increased risk of ACS, however diclofenac, high doses of ibuprofen and celecoxib have been related to a ACS, so it should be recommend taking low doses and for a short time of these drugs, especially in patients with a high cardiovascular risk.

REFERENCES

1. Arbeloa, A.L., 2000. Programa de Actualizacion Nacional de Digestivo en Atencion Primaria. Luzan, Spain.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales Igualdad, 2014. Utilizacion de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en Espana durante el periodo 2000-2012. http://www.aemps.gob.es/medicamentos_observatorio/docs/AINE.pdf
3. Meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 16: 762-772.
4. Trelle, S., S. Reichenbach, S. Wandel, P. Hildebrand and B. Tschannen et al., 2011. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 382: 769-779.
5. Baigent, C., N. Bhala, Emberson, A. Merh and S. Abramson et al., 2013. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 382: 769-779.
6. Varas-Lorenzo, C., N. Riera-Guardia, B. Calingaert, J. Castellsague and A. Pariente et al., 2011. Stroke risk and NSAIDs: A systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 20: 1225-1236.
7. De Abajo, F.J., M.J. Gil, P.G. Poza, V. Bryant, B. Oliva, J. L.A. Garcia-Rodriguez, Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 23: 1128-1138.

ANEXO

Journal Name

8. McGettigan, P. and D. Henry, 2011. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.*, Vol. 8. 10.1371/journal.pmed.1001098.
9. Garcia-Rodriguez, L.A., A. Gonzalez-Perez, H. Bueno and J. Hwa, 2011. NSAID use selectively increases the risk randomised trials and observational studies. *PLoS* Vol. 6. 10.1371/journal.pone.0016780
10. Varas-Lorenzo, C., N. Riera-Guardia, B. Calingaert, J. Castellsague and F. Salvo et al., 2013. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 22: 559-570.
11. Serrano, J.L.S., J.M.T. Burillo, A.A. Arias, M.I.M. Carreras and J.C.V. Gamez, 2015. [Cardiovascular risk associated with the use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Cohort study]. *Revista Espanola Salud Publica*, 89: 607-613.
13. Instituto Nacional de Estadística, 2016. Cifras de poblacion. http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm
14. Bresalier, R.S., R.S. Sandler, H. Quan, J.A. Bolognese and B. Oxenius et al., 2005. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl. J. Med.*, 352: 1092-1102.
15. Solomon, S.D., J.J.V. McMurray, M.A. Pfeffer, J. Wittes and Hamm, C.W., J.P. Bassand, S. Agewall, J. Bax and E. Boersma et al., 2012. Guia de practica clinica de la ESC para el manejo del sindrome coronario agudo en pacientes sin elevacion persistente del segmento ST. Articulo especial. *Revista Espanola Cardiologia*, 65: 173.e1-173.e55.
17. Capone, M.L., M.G. Sciulli, S. Tacconelli, M. Grana and E. Ricciotti et al., 2005. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45: 1295-1301.
18. Olsen, A.M.S., E.L. Fosbol, J. Lindhardsen, F. Folke and M. Charlot et al., 2011. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: A nationwide cohort study. *New Engl. J.* 343: 1520-1528.
19. patients with rheumatoid arthritis. *New Engl. J.* 343: 1520-1528.
20. Gislason, G.H., S. Jacobsen, J.N. Rasmussen, S. Rasmussen and B. Pernille et al., 2006. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*, 113: 2906-2913.
21. Capone, M.L., S. Tacconelli, M.G. Sciulli, P.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Porta MS, Hartzema AG, Tilson HH. The Contribution of Epidemiology to the Study of Drugs. In: Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH (eds). Pharmacoepidemiology. An Introduction, 3rd edition. Cincinnati: Harvey Whitney Books; 1998:2.
2. Strom BL. What is pharmacoepidemiology?. En: Pharmacoepidemiology by Brian L. Strom 3rd Edition. 2000 Publisher: Wiley, John & Sons, Incorporated. Chichester. England 2000.
3. Johnson AG and Day RO. The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly (Part 1). Drugs and Aging 1991;1:130-143.
4. Carvajal A. Farmacoepidemiología: otra mirada a los medicamentos. En: Farmacoepidemiología. Colección de terapéutica e medicamentos. Editor Luis Matos. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela 1995.
5. García Rodríguez LA. Un repaso rápido a la farmacoepidemiología y su aplicación en el estudio de reacciones adversas a medicamentos. En: Elguero J, Pérez Gutthann S. Bases de datos en farmacología y terapéutica. Monografías del Dr. Esteve. Ediciones Doyma S.A. Barcelona 1996.
6. Stolley PD. A public health perspective from academia. En: Strom BL, ed. Pharmacoepidemiology. New York: Churchill Livingstone, 1989; pp 51-55.
7. García Rodríguez LA, Pérez-Guthann S y Jick S The UK General Practice Research Database. En: Pharmacoepidemiology, 3ª edición (edit. por BL Strom), John Wiley & Sons, Ltd, 2000.
8. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ y Hekster YA Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety 1999;21:429-47.

BIBLIOGRAFIA

9. De Abajo FJ. Improving Pharmacovigilance Beyond Spontaneous Reporting. *Int J Pharm Med* 2005;19:209-18.
10. Clark C. Pharmacoepidemiology. *Pharm Int* 1986 (agosto):186-8.
11. Strom BL, Tugwell PI Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. *Ann Intern Med* 1990;113:179-81.
12. Lawson DH. Pharmacoepidemiology: a new discipline. *Br Med J* 1984;289:940-1.
13. Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. New York: Churchill Livingstone, 1989.
14. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH Editors. Pharmacoepidemiology. An introduction. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1991.
15. Laporte JR. Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983.
16. Edlavitch SA. Proceeding of the 4th International Conference of Pharmacoepidemiology. Chicago: Lewis Publisher, 1990.
17. Carvajal A. editor. Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 1993.
18. Geiling EMK, Cannon PR. Pathogenic effects of elixir of sulfanilimide (diethylene glycol) poisoning. *J Am Med Assoc* 1938;111:919-26
19. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, Brown JW, Morrison FR. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *J Am Med Assoc* 1969;208:2045-50.
20. Meyler L. Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier, 1952.
21. Erslev AJ, Wintrobe MM. Detection and prevention of drug induced blood dyscrasias. *J Am Med Assoc* 1962;181:114-9.

BIBLIOGRAFIA

22. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of surveillance. *J Am Med Assoc* 1964;188:976-83.
23. Miller RR, Greenblatt DJ. *Drug Effects in Hospitalized Patients*. New York; -Wiley, 1976.
24. Bride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;2:135.
25. Lenz W. Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am J Dis Child* 1966;112:99-106.
26. Lee JAH, Draper PA, Weatherall M. Prescribing in three English towns. *Milbank Mem Fund Q* 1965;43:285-90.
27. Muller C. Medical review of prescribing. *J Chron Dis* 1965;18:689-96.
28. Meade TW. Prescribing of chloramphenicol in general practice. *Br Med J* 1967;1:671-4.
29. Joyce CRB, Last JM, Weatherall M. Personal factors as a cause of differences in prescribing by general practitioners. *Br J Prev Soc Med* 1968;22:170-77.
30. Kono R. Trends and lessons of SMON research. In: Soda T (ed). *Drug-Induced Sufferings*. Princeton, NJ: Excerpta Medica, 1980;11.
31. Worster-Drought C. Atophan poisoning. *Br Med J* 1923;1:148-49.
32. Kracke RR, Parker FP. The etiology of granulopenia (agranulocytosis). *J Lab Clin Med* 1934;119:799-818.
33. Inman WHW. Prescription Event Monitoring. *Acta Med Scand Suppl* 1984; 683: 119-26.

BIBLIOGRAFIA

34. Strom BL, and members of the ASCPT Pharmacoepidemiology Section. Position paper on the use of purported postmarketing drug surveillance studies for promotional purposes. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:598.
35. Neutel CI. Privacy issues in research using record linkage. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997;6:367-9.
36. Melton LJ III. The threat to medical-record research. *New Engl J Med* 1997;337:1466-70.
37. Mann RD. Data privacy and confidentiality, *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999;8:245.
38. Andrews EB. Data privacy, medical record confidentiality, and research in the interest of public health. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999;8:247-60.
39. Mann RD. The issue of data privacy and confidentiality in Europe-1998. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999;8:261-4.
40. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). International Society for Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2005;14:589-95. (http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm)
41. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005. (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf>)
42. Ibáñez L, Ballarín E, Vidal X, Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate: clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:763-7.

BIBLIOGRAFIA

43. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández C et al. Drug-induced liver injury: an análisis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
44. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2085-91.
45. Gardner JS, Park BJ, Stergachis A. Automated Databases in Pharmacoepidemiological Studies. En: Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, editores. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, 1998; p. 368-88.
46. Ross LL, Nicol JP, Cageorge SM. Using administrative data for longitudinal research: comparison with primary data collection. *J Chronic Dis* 1987;40:41-9.
47. Gurwithz JH, Col NF, Avron J. The exclusión of the elderly and women from clinical trials in acute myorcardial infarction. *JAMA* 1992;268:1417-22.
48. Gordis L. Assuring the quality of questionnaire data in epidemiologic research. *Am J Epidemiol* 1979;109:21-4.
49. West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: Self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995;142:1103-12.
50. Pérez Gutthann S, Castellsague J. Aplicación de la epidemiología y uso de las bases de datos informatizadas en la investigación farmacéutica. Bases de datos informatizadas en Europa. In: Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y la Unión Europea (IFAS, eds). Jarpyo Editores, Madrid 1998, pp 131-46.

BIBLIOGRAFIA

51. Fishman P, Wagner EH. Manged care data and public health: the experience of Group Heath Cooperative of Puget Sound. *Annu Rev Public Health* 1998;19:477-91.
52. Ray WA, Griffin MR. The use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 1989;129:837-49.
53. Friedman GD, Collen MF, Harris LE, et al. Experience in monitoring drug reactions in out-patients: the Kaiser-Permanent Drug Monioring System. *J Am Med Assoc* 1971;217:567-72.
54. Downey W, Beck P, McNutt M, Stang MR, et al. Health Databases in Saskatchewan. In Strom B, ed., *Pharmacoepidemiology*, 3th edn. Chichester: Wiley, 2000;361-74.
55. Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, García Rodríguez LA. Positive predictive value of ICD-9th codes for upper gastrointestinal bleeding and perforation in the Sistema Informativo Sanitario Regionale database. *Journal of Clinical Epidemiology* 1999;52:499-502.
56. Evans JMM, Macdonal TM. The Tayside Medicines Monitoring Unit (MEMO). In Strom B, ed., *Pharmacoepidemiology*, 3th edn. Chichester: Wiley, 2000.
57. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 419-426 (editorial 417-8).
58. A. Salvador Rosa, J.C. Moreno Pérez, D. Sonego, L.A. García Rodríguez y F.J. de Abajo Iglesias. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2002. Diciembre. 30 (10): 655-61.

BIBLIOGRAFIA

59. Jick H, García Rodríguez LA, Pérez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet* 1998;352:1767-70.
60. Jick H, Vessey MP. Case-control studies in the evaluation of drug induced illness. *Am J Epidemiol* 1978;107:1-7.
61. Helmrich SP, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Lack of an elevated risk of malignant melanoma in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 617–20.
62. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Functional ovarian cysts and oral contraceptives. *JAMA* 1974; 228: 68–69.
63. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191–97.
64. Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer* 1997; 80: 1438–47.
65. Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* 1991;302: 766-8.
66. Jick H, Watkins RN, Hunter JR, et al. Replacement estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med* 1979; 300: 218–22.
67. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257–63.

BIBLIOGRAFIA

68. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA, Johansson S. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *American Journal of Epidemiology*. 1999;150:476-81.
69. Van Staa TP, Abenhaim L, Leufkens H. A study of the effects of exposure misclassification due to the time-window desing in pharmacoepidemiological studies. *J Clin Epidemiol* 1994;47:183-9.
70. Strom BL, Mollet JP, Boivin JF. Bias and confounding in pharmacoepidemiology.. En: *Pharmacoepidemiology* by Brian L. Strom 3rd Edition. 2000 Publisher:Wiley, John & Sons, Incorporated. Chichester. England 2000; pp765-84.
71. Ptsay BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction association with antihypertensive therapy. *JAMA* 1995;274:620-5.
72. Jick H, Derby LE, Gurevich V, Vasilakis C. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment in person with uncomplicated essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1996;16:321-6.
73. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolims in women using oral contraceptive with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1582-8.
74. Flower Rj, Vane JR. Inhibition of prostaglandin biosíntesis. *Biochem Parmacol* 1974;23:1439-50.
75. Higgs GA, Moncada S, Vane JR. Eicosanoids in inflammation. *Ann Clin Res* 1984;16:287-99.
76. Insel PA. Analgesic-Antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: *Godman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*.

BIBLIOGRAFIA

9th ed. Joel G. Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird. McGraw-Hill 1996. Pp 617-58.

77. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxides to an instable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5.

78. Whitte BJR, Higos GA, Eakins KE, Moncada S, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammaroty exudates and gastric mucosa. *Nature* 1980;284:271-3.

79. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990;86:1375-9.

80. Breder CD, Dewitt D, Kraig RP. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J.Comp Neurol* 1995;355:296-315.

81. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin an other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268:6610-14.

82. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine* 2000;160:2093-9.

83. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine* 2001;110:20-7.

BIBLIOGRAFIA

84. García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998 Jan 12;158:33-9.
85. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal antiinflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996; 22;312:1563-6
86. Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology* 1993;4: 496-501.
87. Jick H, Derby L, García Rodríguez L, Jick S, Dean A. Liver disease associated with diclofenac, naproxen and piroxicam. *Pharmacotherapy* 1992;12:207-12.
88. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Walker AM, Lueck L. The role of non-steroidal antiinflammatory drugs in acute liver injury. *BMJ* 1992;305:865-8.
89. Carson JL, Strom BL, Duff A, Gupta A, Das K. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with respect to acute liver disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:1331-36.
90. García Rodríguez LA, Williams R, Derby L, Dean A, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154:311-6.
91. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;58:71-80.

BIBLIOGRAFIA

92. Mockenaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. and the SCAR study group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234-40.
93. Roujeau JC, Nelly J, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-07.
94. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, Ovadia Y. NSAIDs: Maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:141-7.
95. Ostensen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1998;107:128-32.
96. Souter D, Harding J, McCowan L, Donnel C, Elisabeth M, Baxendale H. Antenatal indomethacin-Adverse fetal effects confirmed. *Aust. NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38:11-6.
97. Lesko SM, A MA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273:929-33.
98. Pepper G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New perspectives on a familiar drug class. *Nursing Clinics North America*, 2000; 223-44.
99. American Heart Association: Heart and stroke facts: 2015 Stastical supplement. Dallas, American Heart Association.
100. Antmn EM, Braunwald E: Acute myocardial infarction, in Braunwald Heart Disease, 8th ed, DP Zipes et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2005.
101. ACC/ AHA Guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation* and *JACC*, 2015, in press; www.acc.org/clincial/guidelines/stemi/index.htm
102. Boersma et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2000 361: 847-855

BIBLIOGRAFIA

103. Topol EJ. Acute myocardial infarction. *Thrombolysis Heart* 2000 83: 122-130
104. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1.000 patients. *Lancet* 1994 343: 311-345
105. Falk E et al. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995 92: 657-675
106. Michaels AD, Goldschlager N. Risk stratification after acute myocardial infarction in the reperfusion era. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000 42: 273-302
107. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002 359: 118–123.
108. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, González-Pérez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004 109: 3000–3006.
109. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006. 113: 1578–1587.
110. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008. 52: 1628–1636.
111. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, Castellsague J, Murray KT, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009 2: 155–163.

BIBLIOGRAFIA

112. Garcia Rodriguez LA, Cea Soriano L, Martí 'n-Merino E, Johansson S. Discontinuation of Low-Dose cetylsalicylic Acid Treatment for Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes is Associated With an Increased Risk of Myocardial Infarction. *Circulation* 2009. 120: S405.
113. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):141-149
114. ADAPT Research Group Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLOS Clin Trial* 2006 1: e33.
115. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002. 89: 425–430.
116. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006. 114: 1028–1035.
117. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006. 368: 1771–1781.
118. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004. 126(3 Suppl): 234S–264S

BIBLIOGRAFIA

119. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991; 133:144-53.

120. Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de la cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 5-15.

121. Nordic Council on Medicines. ATC Index with DDDs. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Oslo: WHO, 1999-

122. Criado-Álvarez JJ, Romo C, Martínez J, González I. Consumo de antiparkinsonianos en Castilla La Mancha. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 1998; 27: 405-408.

123. Artázcoz MT, Viñes JJ. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Navarra. Estudio farmacoepidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. *RevEspSaludPública* 1995; 69: 479-485.

124. Carvajal A, García J, Martín LH, Martín I, Rueda AM, Caro-Patón T, et al. Cambios en el patrón de consumo de analgésicos opioides en España. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 281-283.

125. Criado-Álvarez JJ, Vargas- Aragón ML, RomoBarrientos C. Estimación de la prevalencia de trastornos bipolares tipo I en Castilla-La Mancha (1995-1996). *Psiquiatría Biológica* 1999; 6: 2-6.

126. Criado-Álvarez JJ, Domper JA, de la Rosa G. Estimación de la prevalencia de trastornos bipolares tipo I en España a través del consumo de carbonato de litio (1996-1998). *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74: 131-138

BIBLIOGRAFIA

127. Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 782-787.
128. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimaciones del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46
129. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. La mortalidad cardiovascular disminuye ¿pero los muertos aumentan! *Clin Invest Arterioscl.* 2001;13:68-9.
130. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.
131. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240.
132. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Febrero 2007. Nota informativa Ketorolaco: cambio a medicamento de uso hospitalario. Ref. 2007/02. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-02_ketorolaco.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2016).
133. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Octubre 2006. Nota informativa Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxib y aine tradicionales. Ref. 2006/10. Disponible en: [.http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos)

BIBLIOGRAFIA

UsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-10_coxibs_AINE.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2016).

134. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Octubre 2012. Nota informativa Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Ref. MUH(FV), 15/2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos>

UsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2016).

135. Kearney P.M, Baigent Colin GJ, Halls Heather EJ, Patrono C et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials *BMJ* 2006; 332 :1302.

136. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: The seduction of common sense. *JAMA*. 2006;296:1653-1656.

137. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:986-1000.

138. Kawabe J, Ushikubi F, Hasebe N. Prostacyclin in vascular diseases. - Recent insights and future perspectives -. *Circ J*. 2010;74:836-843.

139. Ong HT, Ong LM, Tan TE, Chean KY. Cardiovascular effects of common analgesics. *Med J Malaysia*. 2013;68:189-194.

140. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1709-1711.

141. Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, Brassard JA, Koki AT, Morris DL, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in

BIBLIOGRAFIA

nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol.* 1998;26:612-620.

142. Vane JR. My life and times with enzymes and mediators. *Med Sci Monit.* 2001;7:790-800

143. Shau WY, Chen HC, Chen ST, et al Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:4

144. Bresalier, Robert S, Sandler, Robert S, Quan, Hui, Bolognese, James a, Oxenius, Bettina, Horgan, Kevin et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England journal of medicine.* 2005; 352 (11): 1092-102.

145. Bombardier C, Laine L, Ricin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1520-28.

146. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-COA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 403-425.

147. Gislason, Gunnar H, Jacobsen, Søren, Rasmussen, Jeppe N, Rasmussen, Søren Buch, Pernille, Friberg, Jens. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006; 113. 2906-13.

BIBLIOGRAFIA

148. Day MD, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781-87.
149. MHRA Public Assessment Report Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks in the general population Plain language summary.
150. Hamm C. W, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Artículo especial. *Revista Española Cardiología* 2012; 65(2):173.e1-e55
151. Schjerning Olsen, Anne-Marie, Fosbøl, Emil L, Lindhardsen, Jesper, Folke, Fredrik Charlot, Mette et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011; 123 (20): 2226-35.
152. Bhala N, Emberson J, Merhi A y cols. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013. 382(9894) 769-79.
153. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Dec;20(12):1225-36.
154. McGettigan P, Henry D Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006 Oct 4; 296(13):1633-44.

BIBLIOGRAFIA

155. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep; 8(9):e1001098.
156. Jick H, Derby LE, Gurevich V, Vasilakis C. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment in person with uncomplicated essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1996;16:321-6.
157. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs.* 2003;63:525-34.
158. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet.* 2004 May 29;363:1751-6
159. Hippisley-Cox J, Coupland C: Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005, 330(7504):1366.
160. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *The Lancet* 2005, 365(9458):475-481.
161. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, Avorn J: Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004, 109(17):2068-2073.

BIBLIOGRAFIA

162. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Bueno H, Hwa J (2011) NSAID Use Selectively Increases the Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction: A Systematic Review of Randomised Trials and Observational Studies. *PLoS ONE* 6(2): e16780. doi:10.1371/journal.pone.001678.
163. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes Aw, et al. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalization for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf* 2003;26:983–9.
164. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nosteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-78.
165. Ulcickes YM, Rothman KJ, Hohanson CC, Hick SS, Lang J, Wells KE, Jick H. Using prescription claims for drugs available over-the-counter (OTC). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:537.
166. MacDonald TM, Beard K, Bruppacher R, Hasford J, Lewis M, Logan RF, McNaughton D, Tubert-Bitter P, Van Ganse E, Moore N. The safety of drugs for OTC use: what evidence is required for an NSAID switch?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:577-84.
167. Strom BL. Mollet JP, Boivin JF. The use of randomized controlled trials for pharmacoepidemiology.. En: *Pharmacoepidemiology* by Brian L. Strom 3rd Edition. 2000 Publisher:Wiley, John & Sons, Incorporated. Chichester. England 2000; pp 543-5.