

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.
- » **Departamentos de Práctica Farmacéutica en el mundo en 2006.**
Castrillon Ocampo CC, Fernandez-Llimos F, Martínez-Martínez F, Gastelurrutia MA
- » **Establishment of criteria for the selection and adaptation of objectives and indicators in ISO9001:2008 quality system in a university pharmaceutical pilot plant.**
Fàbregas-Fernández A, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Miñarro-Carmona M, Ticó-Grau JR, Suñé-Negre JM.
- » **Influence of polymethacrylates and compritol on release profile of a highly water soluble drug metformin hydrochloride.**
Dahiya S, Onker R.

Nota Clínica

- » **Reacción de hipersensibilidad a carboplatino no reversible mediante protocolo de desensibilización.**
Gómez de Rueda F, Gordon Santiago MM, Tena Sempere ME.

Artículos Especiales

- » **La Farmacia española y el comercio electrónico.**
Fernández Carrión M, Espinosa Montaña J, Luna Huertas P.
- » **Microorganismos probióticos y salud.**
Sánchez MT, Ruiz MA, Morales ME.

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)

6. Servicio de Farmacia UGC Intercentros e Interniveles Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (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 \leq 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 \leq 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.

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 como España, se pueden 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 medicamentos en el periodo 2000-2012 ha sufrido un incremento notable hasta 2009 con un ligero descenso en el último trienio (2010-2012)².

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 eventos cardiovasculares tales como síndromes coronarios agudo (SCA) e ictus. Estos estudios han incluido 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 búsqueda exhaustiva con el filtro geográfico para la identificación de estudios españoles de Valderas y cols⁹ hemos recuperado 8 estudios. Sin embargo, prácticamente todos ellos se han realizado con bases de datos internacionales, procedentes de Reino Unido y Canadá¹⁰⁻¹⁷.

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 consumido, el género, la edad del paciente y la comorbilidad asociada.

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 control en periodos anteriores al ingreso. La exposición del paciente-caso en el mes del ingreso fue comparada con la

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.

Ámbito 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 diciembre de 2012.

Selección de sujetos

Pacientes ingresados por un SCA en el Hospital General Mancha Centro en el período 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 Clínica (CIE 9ª MC) de 410 a 414.

Variables y fuentes de información

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).

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, 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

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 cardiaca congestiva fueron las comorbilidades más prevalentes afectando al 31,1% y al 20% respectivamente (Tabla 1).

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 propiónicos, fundamentalmente el ibuprofeno (42,9%) y los derivados acéticos, sobre todo diclofenaco (13,3%).

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, tomando 2 AINE (OR 1,65; IC95% 0,64 - 3,70) (tabla 2).

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 el ibuprofeno, el medicamento más prescrito de la serie se asoció con un incremento moderado de sufrir una SCA (OR 1,2; IC95% 0,83-1,3).

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 observó también un incremento mayor (OR 1,63; IC95% 1,05-2,54) y en los pacientes con una menor comorbilidad (OR 1,66; IC95%

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	1	0,019
No		
Si	1,42 (1,06 a 1,90)	
AINES	1	0,03
No		
Aislado	1,40 (1,03 a 1,89)	
Combinado	1,65 (0,64 a 3,70)	0,22
Familia	1	0,02
No		
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 pacientes con Índice de Charlson > 1, es decir, con una mayor comorbilidad, presenta un OR (1,07; IC95% 0,65-1,76), al tener medicamentos concomitantes que actúan a nivel cardiovascular.

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 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 aumento en morbi-mortalidad cardiovascular²³. 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 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.

Un metanálisis reciente⁵ muestra que el 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 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 advertencia de riesgo cardiovascular. Este riesgo cardiovascular de naproxeno concuerda con nuestro estudio.

En el presente trabajo, los pacientes con mayor comorbilidad presentan una asociación no tan nítida de sufrir un evento cardiovascular asociado a AINE. Una de las hipótesis de

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 diferentes períodos de tiempo libre de evento.

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.

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 asociadas a cada AINE en relación al riesgo absoluto cardiovascular, en su lugar, utilizamos el índice de comorbilidad de Charlson.

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 se ha asociado a un mayor

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, sobretodo 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. 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
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.

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.