



## EDITORIAL

# AINE y riesgo cardiovascular

## NSAIDs and cardiovascular risk

Rosa Madrdejós Mora

*Servicio de Farmacia de Atención Primaria, Mutua de Terrassa, Barcelona, España*

Recibido el 24 de octubre de 2011; aceptado el 1 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 22 de diciembre de 2011

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de fármacos de mayor consumo en todo el mundo. En la mayoría de países europeos el consumo se ha duplicado durante la primera década del siglo <sup>xxi</sup> de igual forma que en España donde se pasó de un consumo de 26, 30 DHD en 1992 a 45,81 en 2006<sup>2</sup>. Los coxibs aumentaron un 31,29% en envases entre 2008/2009<sup>3</sup>.

Este gran consumo, sumado a la elevada iatrogenia (gastrointestinal, cardiovascular y renal) y a que muchos pacientes con este tratamiento son polimedcados y de edad avanzada, dibuja un panorama abonado a la aparición de muchos efectos adversos con un gran impacto sanitario y social.

En relación con los efectos adversos cardiovasculares de los AINE, algunos de ellos se conocen desde hace tiempo, como el aumento de la presión arterial y la retención hídrica que empeora la insuficiencia cardiaca. Pero hasta la retirada de rofecoxib en 2004<sup>4</sup>, debido a los resultados del estudio VIGOR<sup>5</sup> (se observó un incremento del riesgo de infarto de miocardio en el grupo de rofecoxib), no empieza a surgir la preocupación sobre el impacto que esos y otros efectos adversos cardiovasculares pueden tener en la población.

Los AINE se metabolizan a través de las enzimas ciclooxygenasa (COX) 1 y 2. Los AINE con inhibición selectiva de la COX-2 se diseñaron para disminuir el riesgo gastrointestinal pero, a su vez, esta inhibición selectiva anula la acción protectora que ejerce la COX-2 en la relación entre las plaquetas y las células endoteliales. Este desequilibrio produce un exceso de tromboxano no contrarrestado por la

prostaciclina y puede explicar, en parte, el aumento del riesgo cardiovascular de los coxib<sup>6</sup>. El problema en la práctica diaria resulta en establecer con certeza la selectividad de cada AINE hacia las enzimas COX-1 y COX-2. Ningún AINE es puramente un inhibidor selectivo de la COX-2 ni viceversa. Los estudios clínicos han dado resultados significativos únicamente cuando se comparan entre extremos (por ejemplo, rofecoxib vs naproxen) pero el resto de comparaciones no muestra diferencias. En este sentido, diclofenaco no se diferencia mucho de los coxib<sup>7</sup>.

Actualmente, los resultados del último metaanálisis publicado con relación a la seguridad cardiovascular de los AINE solo permiten concluir que todos los AINE presentan riesgo cardiovascular y que naproxeno es el AINE más seguro en este sentido<sup>8</sup>. Seguimos a la espera de más datos de estudios que están actualmente en marcha como el estudio PRECISION (Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen) para poder hacer recomendaciones sobre la selección de uno u otro AINE.

Todos estos problemas vienen agravados por la nefrotoxicidad de los AINE y por las interacciones potencialmente perjudiciales desde el punto de vista cardiovascular. Los AINE interaccionan con la mayoría de antihipertensivos reduciendo los efectos hipotensores de los mismos. Por otra parte, se conoce la existencia de una interacción farmacológica entre ibuprofeno y ácido acetilsalicílico<sup>9</sup> que, aunque en los estudios observacionales no se ha demostrado claramente su repercusión clínica<sup>10</sup>, no debe ser olvidada en la selección del tratamiento para un individuo concreto.

Por último, para acabar de confeccionar el perfil de riesgo cardiovascular de los AINE, también debemos considerar un

Correo electrónico: [rmadrdejós@mutuaterrassa.es](mailto:rmadrdejós@mutuaterrassa.es)

estudio observacional publicado en 2011<sup>11</sup> donde se sugiere un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular en los pacientes consumidores crónicos de AINE (sobre todo los nuevos usuarios y los que toman coxib) comparado con los que no consumen.

Hasta hace poco, la preocupación principal de los AINE era el riesgo gastrointestinal certificado además por un estudio realizado en EE.UU. donde se reportó una tasa de mortalidad más elevada por las complicaciones generadas por los efectos adversos gastrointestinales de los AINE que por cáncer de cérvix, asma o melanoma maligno<sup>12</sup>. Sin embargo, actualmente se cree que los efectos deletéreos potenciales relacionados con el riesgo cardiovascular pueden ser superiores a los causados por la iatrogenia digestiva.

A pesar de toda la literatura existente acerca de los efectos adversos cardiovasculares e incluso de su impacto en la morbi-mortalidad, la realidad en el medio ambulatorio es que los AINE se siguen prescribiendo frecuentemente y, sobre todo, en pacientes con riesgo cardiovascular elevado: diabéticos, hipertensos, pacientes que reciben antiagregación, etc.

Estudios observacionales publicados recientemente describen que el uso de AINE en la población de alto riesgo cardiovascular sigue siendo elevado. En un estudio australiano<sup>13</sup> que siguieron más de 3.000 consumidores de AINE, observaron que el 60,8% tenían hipertensión, el 17,2% tenían una historia previa de enfermedad cardiovascular y un 20,7% presentaban un RCV superior al 15% a los 10 años. Entre los hipertensos, la prevalencia del consumo de AINE era del 16%. Un estudio realizado en Escocia también demostraba un elevado porcentaje de prescripciones no indicadas a pacientes vulnerables a ciertos efectos adversos, siendo los AINE uno de los grupos más implicados<sup>14</sup>. En Dinamarca 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 reinfarto<sup>15</sup>.

La realidad en nuestro ámbito no debe ser muy diferente puesto que los datos de consumo son preocupantes. Es cierto que la no existencia de tratamiento curativo para la mayor parte de las enfermedades osteoarticulares (principalmente artrosis) hacen de los AINE una herramienta indispensable para el tratamiento sintomático. Sin embargo, sería conveniente revisar y reducir aquellos tratamientos con AINE crónicos y de duración indefinida, sobre todo en pacientes con riesgo cardiovascular e informar de los riesgos asumidos.

## Bibliografía

- Inotai A, Hankó B, Mészáros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2010;19:183-90.
- García del Pozo J, de Abajo FJ. Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España. 1992-2006. [Consultado Sept 2011]. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
- Anónimo. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2009. *Inf Ter SNS*. 2010;34:89-92.
- Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre suspensión de comercialización de ROFECOXIB (VIOXX® y CEOXX®). [Consultado Oct 2011]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI\\_2004-10\\_rofecoxib.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-10_rofecoxib.pdf)
- Bombardier C, Laine L, Reicin 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 Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
- Garjón J, Imízcoz MA, Amézqueta C. Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. 2008;16:77-87.
- Anónimo. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales. [Consultado Oct 2011]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI\\_2006-10\\_coxibs\\_AINE.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-10_coxibs_AINE.pdf)
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger M, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
- FDA Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin. New information (9/2006). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>
- Macdonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361:573-4.
- Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sorensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ*. 2011;343:d3450.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med*. 1998;105:31s-8s.
- Adams RJ, Appleton SL, Gill TK, Taylor AW, Wilson DH, Hill CL. Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community - a population-based study. *BMC Family Practice*. 2011;12:70.
- Guthrie B, McCowan C, Davey P, Simpson CR, Dreischulte T, Barnett K. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *BMJ*. 2011;342:d3514.
- Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with non-steroidal 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.