

REVISIÓN

Riesgo de eventos fatales/no fatales en pacientes con enfermedad coronaria/infarto agudo de miocardio previo y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos



L. Muñoz Olmo^{a,*}, J. Juan Armas^b y J.J. Gomariz García^c

^a Médico Residente, Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Ribera del Muelle, Puerto Real, Cádiz, España

^b Médico de Familia, Centro de Salud Camargo Costa, Maliaño, Cantabria, España

^c Médico de Familia, Centro de Salud Lorca Sur, Lorca, Murcia, España

PALABRAS CLAVE

Antiinflamatorio no esteroideo;
Riesgo cardiovascular;
Infarto de miocardio;
Ataque al corazón y accidente cerebrovascular

Resumen

Antecedentes: La Atención Primaria es el eje fundamental de nuestro sistema sanitario y nos obliga a ser consecuentes con nuestras prescripciones. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se han asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular y de muerte por todas las causas y por infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con infarto de miocardio previo. El manejo del dolor y de los pacientes cardiopatas son 2 pilares básicos en nuestra actividad diaria, y debemos conocer las limitaciones de los AINE en pacientes con riesgo cardiovascular establecido.

Objetivos: Presentamos una revisión de la literatura científica con especial interés en la relación entre los AINE y el riesgo cardiovascular. El objetivo es analizar la relación entre el consumo de diferentes AINE y los eventos fatales y no fatales en pacientes con enfermedad coronaria conocida.

Método: Revisión de la literatura científica con un interés inicial en el papel de los AINE y el riesgo cardiovascular. La revisión de la literatura se realizó en los motores de búsqueda PubMed y Tripdatabase, con determinadas palabras clave. Contamos con 15 documentos originales, de los cuales 9 no correspondían completamente al enfoque central, por lo que el desarrollo se decidió a partir de 6 artículos originales de los últimos 5 años que sí abordan, como enfoque principal, el aumento del riesgo cardiovascular encontrado (eventos fatales y no fatales) en pacientes con enfermedad cardiovascular o IAM previo a los que se les prescribió algún AINE por cualquier razón. El riesgo de eventos fatales/no fatales en cada uno de los estudios se expresa por la odds ratio (OR)/hazard ratio (HR), definido como la probabilidad de que ocurra un evento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luismo44@hotmail.com (L. Muñoz Olmo).

Resultados: Se observó un riesgo moderado para el ibuprofeno. Aumenta el riesgo de síndrome coronario agudo tras 5 años del evento cardiovascular, sobre todo en el segundo año (OR 1,63; IC 95% 1,42-1,87), y eleva el riesgo de ACVA (HR 1,23; IC 95% 1,10-1,38). Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 fueron el tercer grupo de riesgo, por detrás de nabumetona y diclofenaco: celecoxib aumenta el riesgo a partir del día 14 de tratamiento (HR 2,3; IC 95% 1,79-3,02), presentando una OR de 1,47 (IC 95% 1,05-2,07) para un nuevo IAM; rofecoxib presenta riesgo de eventos fatales cardiovasculares incluso a dosis bajas y tras 7 días de tratamiento (HR 2,5; IC 95% 1,91-3,46), con una OR de 2,30 (IC 95% 1,76-2,99) para un nuevo IAM; naproxeno presentó un menor riesgo de muerte cardiovascular y de nuevos eventos cardiovasculares, pero sin resultados significativos excepto para el tratamiento durante más de 90 días (HR 1,55; IC 95% 1,10-2,17). Aumento del sangrado gastrointestinal y comorbilidad asociada durante el primer año de tratamiento (HR 1,44; IC 95% 1,07-1,94). Se observa que el ketorolaco es el fármaco de mayor riesgo de nuevo IAM: vía oral OR 3,91 (IC 95% 2,02-7,58). Destaca, como dato de interés, el factor cardioprotector que ejercen ciertos fármacos, tales como los antiagregantes plaquetarios y las estatinas, en pacientes con consumo de AINE. Por ejemplo, en pacientes con mayor comorbilidad se observaron diferencias en la OR. La toma de antiagregantes ofreció una OR de 1,37 (IC 95% 0,68-2,74) en comparación a la no toma de estos, OR 1,79 (IC 95% 1,16-2,78).

Conclusiones: Se estratificó por años el consumo de varios AINE y su relación con un mayor riesgo de síndrome coronario agudo fatal y no fatal. Aumenta el riesgo independientemente del tiempo transcurrido en relación con los que no lo toman, manteniéndose prácticamente estables durante 5 años. Se observó que el diclofenaco y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (especialmente rofecoxib) mostraron un mayor riesgo, a diferencia del naproxeno, que presenta un menor aumento del riesgo. Sin embargo, el naproxeno, debido a su mayor capacidad para generar sangrado gastrointestinal, aumentó por esta razón los eventos fatales y la comorbilidad en estos pacientes. A pesar de esto, sigue siendo el que presenta mejor perfil de seguridad cardiovascular.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-steroidal antiinflammatory drugs;
Cardiovascular risk;
Myocardial infarction;
Heart attack and stroke

Risk of fatal/non-fatal events in patients with previous coronary heart disease/acute myocardial infarction and treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs

Abstract

Background: Primary Care is the fundamental axis of our health system and obliges us to be consistent with our prescriptions. The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been associated with increased cardiovascular risk and increased risk of all causes of death, as well as acute myocardial infarction (AMI) in patients with a previous myocardial infarction. Pain and cardiac patient management are 2 basic pillars in our daily activity, and we must know the limitations of NSAIDs in patients with established cardiovascular risk.

Objectives: We present a review of the scientific literature with primary interest in the role of NSAIDs and cardiovascular risk. The objective is to determine the relationship between the consumption of different NSAIDs and the fatal and non-fatal events among patients with known coronary disease.

Method: This is a review of the scientific literature with primary interest in the role of NSAIDs and cardiovascular risk. The literature review was conducted in PubMed search engines like Tripdatabase and with certain keywords. Of the 15 original papers found, 9 did not correspond completely to the central focus, so the approach was decided from 6 original articles from the past 5 years, which address the central focus of increased cardiovascular risk found (fatal and non-fatal events) in patients with prior cardiovascular disease or AMI being prescribed NSAIDs for any reason. The risk of fatal/non-fatal events in each of the studies is expressed by the odds ratio (OR)/hazard ratio (HR), defined as the probability of an event occurring.

Results: A moderate risk was observed for ibuprofen. It increases the risk of acute coronary syndrome after 5 years of cardiovascular event, especially in the 2nd year (OR 1.63; 95% CI 1.42-1.87). It also increases the risk of stroke (HR 1.23; 95% IC 1.10-1.38). Cyclo-oxygenase-2 inhibitors were the third risk group, after nabumetone and diclofenac. Celecoxib increases risk from the 14th day of treatment (HR 2.3; 95% CI 1.79-3.02), having an OR of 1.47 (95% CI 1.05-2.07) for new AMI. Rofecoxib shows a risk of fatal cardiovascular events, even at low doses, and after 7 days of treatment (HR 2.5; 95% CI 1.91-3.46), with an OR of 2.30 (95% CI 1.76-2.99) for new AMI. Naproxen had a lower risk of cardiovascular death and new cardiovascular

events, but no significant results except for treatment longer than 90 days (HR 1.55; 95% CI 1.10-2.17), with increased gastrointestinal bleeding and associated comorbidity during the first year of treatment (HR 1.44; 95% CI 1.07-1.94). Ketorolac is seen as the drug of greatest risk for new AMI: Oral treatment (OR 3.91; 95% CI 2.02-7.58). The review highlights the cardio-protective factor of certain drugs, such as antiplatelet agents and statins in patients, with NSAIDs use. For example, in patients with greater comorbidity, differences were observed in the OR, with antiplatelet agents consumption giving an OR of 1.37 (95% CI 0.68-2.74), compared to the non-consumption, OR 1.79 (95% CI 1.16-2.78).

Conclusions: The consumption of various NSAIDs and their relationship to increased risk of fatal and non-fatal acute coronary syndrome is classified by years. Consumption increases the risk regardless of the time elapsed in relation to those that did not take them, with the figures remaining virtually stable for five years. Diclofenac and cyclooxygenase-2 inhibitors (especially Rofecoxib) showed an increased risk, unlike naproxen, which had a lower risk. However, naproxen, and because of its greater capacity to generate gastrointestinal bleeding, increased for this reason, fatal events and comorbidity in these patients. Despite this, it still has the best cardiovascular safety profile.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular y un aumento del riesgo de todas las causas de muerte e infarto agudo del miocardio (IAM) en pacientes con infarto del miocardio previo¹⁻³. Los profesionales de la medicina debemos conocer este riesgo potencial en pacientes cardiopatas, población que se atiende diariamente en Atención Primaria y en los distintos servicios hospitalarios, y más aún conociéndose datos como el del año 2013, donde el síndrome coronario agudo (SCA) tuvo una incidencia estimada de 115.752 casos, de los que el 81% se diagnosticó como IAM, siendo la principal causa de mortalidad en población española mayor de 30 años⁴. Identificar los grupos de riesgo y conocer el fármaco más adecuado y su posología en los casos que se precise prescribir, permitirá un mejor manejo del paciente cardiopata, una correcta prevención de daños fatales y no fatales y un ahorro económico al sistema sanitario, del que todos somos parte.

Se han propuesto muchos mecanismos fisiopatológicos para explicar estos resultados. Principalmente, la función de los AINE es la de inhibir las enzimas de la ciclooxigenasa (COX). La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos, mientras que la COX-2 es inducida principalmente por la inflamación y en respuesta a la tensión de cizallamiento sobre el tejido endotelial. Una explicación posible, que se ha validado recientemente en modelos animales, es que el desequilibrio de la prostaciclina vasodilatadora y prostaglandina E2 frente al tromboxano A2 (vasoconstrictor sintetizado en el endotelio) conduce a trombosis⁵ con el uso de AINE. También ha sido bien establecido que la inhibición de la COX-2 promueve la retención de sodio y agua, agravando la insuficiencia cardíaca y la hipertensión, y aumentando el remodelado ventricular, lo que puede explicar que el uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asocie con un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular⁶.

Además, el efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico (AAS), que actúa por acetilación irreversible del lugar de unión de la COX en las plaquetas, se puede atenuar mediante la administración concomitante de otros AINE. Al competir con el AAS en el lugar de unión activo de la COX-1, algunos AINE, como ibuprofeno o naproxeno, pueden interferir con la inhibición de la actividad de las plaquetas^{5,6}.

Debido a estos efectos adversos, la American Heart Association ha emitido una declaración de consenso sobre el uso prudente de los AINE en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular^{5,6}. Sin embargo, como estos medicamentos pueden adquirirse con facilidad, son generalmente bien tolerados y constituyen una alternativa frecuente de tratamiento en pacientes con dolor moderado-intenso (por ejemplo, artritis, artrosis), se prescriben a menudo para evitar otros tratamientos más tóxicos a pesar de su conocido riesgo cardiovascular.

Dado que estos fármacos son ampliamente utilizados en la población general⁷, el riesgo cardiovascular asociado con estos agentes es un problema importante de salud pública, ya que incluso los AINE de uso común, como el diclofenaco y el ibuprofeno, se asocian con un mayor riesgo. En algunos países, estos fármacos están disponibles como medicamentos de venta sin prescripción médica, y a pesar de las advertencias y el perfil de seguridad cardiovascular desfavorable, se ha demostrado un aumento de la venta de estos medicamentos, por ejemplo en Dinamarca⁸. En España desconocemos el dato, pero muchos AINE son de venta libre⁹.

Debido a la amplia disponibilidad y uso de los AINE, consideramos que el conocimiento de su utilización, dosis y efectos secundarios potenciales es de obligado cumplimiento entre los profesionales de la salud, así como restringir su uso en la población general según criterio facultativo⁹. En los últimos años (2005-2016) se han publicado 3.783 artículos respecto al consumo de AINE y riesgo cardiovascular, basándonos en la base de datos PubMed. Los datos sobre la mortalidad por causas específicas asociadas a los AINE en pacientes con enfermedad cardiovascular

establecida son escasos, pero no inexistentes. Por esta razón presentamos una revisión de la literatura científica con 6 artículos de interés científico al respecto, en los que se aborda concretamente el uso de AINE en pacientes cardiopatas y su correlación con eventos fatales y no fatales.

Objetivos

Analizar la relación entre el consumo de los diversos AINE y los eventos fatales y no fatales entre los pacientes con coronariopatía conocida, independientemente del fármaco y el tiempo de consumo, a los que se les prescribieron AINE por cualquier motivo, comparándose para los resultados con la ausencia de consumo y con otros factores de riesgo cardiovascular de base.

Metodología

Se hizo una revisión de la literatura científica con interés inicial en el riesgo cardiovascular de los AINE. La revisión bibliográfica se realizó en buscadores como Tripdatabase y PubMed con las siguientes palabras claves: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, cardiovascular risk, stroke, heart attack, AINE, riesgo cardiovascular y IAMS. Se encontraron 15 artículos originales, de los cuales 9 no correspondían completamente al enfoque central final, por lo que se decidió el abordaje a partir de 6 artículos originales, de los últimos 5 años, con el enfoque central de aumento del riesgo cardiovascular (eventos fatales y no fatales) en pacientes a los que, teniendo enfermedad cardiovascular o IAM previo, se les prescribieron AINE por cualquier causa.

Los motivos de exclusión de los artículos fueron: 1) una antigüedad mayor de 5 años (la búsqueda inicial se realizó en los últimos 10 años); 2) el enfoque del estudio no era el riesgo de eventos coronarios, sino el de otros eventos cardiovasculares; 3) el objetivo del estudio era la comparación de los resultados de algunos AINE tradicionales con un inhibidor selectivo de la COX-2, y 4) el estudio era de otro tipo epidemiológico y no guardaba homogeneidad con los analizados finalmente, que son todos retrospectivos y observacionales (cohortes y casos cruzados).

El riesgo de eventos fatales/no fatales en cada uno de los estudios viene expresado por la odds ratio (OR) y la hazard ratio (HR), entendiéndose como la probabilidad de que un evento ocurra.

Cada uno de los artículos fue sometido al escrutinio de validez interna y externa de las herramientas Critical Appraisal Skills Programme Español-Cuestionario de validez, resultando válidos, por lo que se procedió a resaltar los resultados de los mismos en una tabla-cuestionario, de diseño propio, como guía para revisar la literatura con los siguientes apartados: autor y año, propósito, medición, intervención, fortalezas/debilidades, hallazgos y resultados.

Las limitaciones del estudio son las propias de las revisiones bibliográficas, en las que no hay una intervención definida para obtener unos resultados, y además, dado que los datos de los artículos analizados provienen de bases de datos poblacionales, con datos de prescripción de AINE, no se puede medir el cumplimiento terapéutico de los pacientes en la toma de los mismos, ni si toman AINE sin estar prescritos, con un posible sesgo de información. También

puede existir un sesgo de confusión con la toma concomitante de fármacos con posible factor de protección para los eventos coronarios.

A continuación, procedemos a destacar los resultados por tipo de AINE encontrados e informarlos como documento final de la revisión.

Resultados

De los 6 artículos que se seleccionaron al final, 5 de ellos abordan el tema específico del riesgo de los AINE en pacientes con IAM o SCA previo, y uno de ellos realiza el abordaje desde el riesgo de un IAM nuevo asociado al uso de los AINES⁶. Los estudios incluidos se resumen en la [tabla 1](#).

Los datos más relevantes encontrados se detallan a continuación y en la [tabla 2](#), con cada uno de los AINE identificados.

Diclofenaco

El riesgo de muerte con este AINE aumenta desde el principio del tratamiento (HR 3,52; IC 95% 2,93-4,20) y persiste a lo largo del mismo (HR 2,57 [IC 95% 2,03-3,4] para 7-14 días, 2,08 [1,71-2,53] para 14-30 días, 2,61 [2,25-3,02] para 30-90 días y 2,02 [1,73-2,36] para más de 90 días). Al realizar una estratificación de los pacientes por edad, en aquellos con ≥ 80 años se mostró un mayor riesgo de muerte durante la primera semana de tratamiento en comparación con otros grupos de edad (≥ 80 años: HR 5,49, $p < 0,0001$; de 70 a 79 años: HR 2,46, $p < 0,0001$; y de 60 a 69 años: HR 2,56, $p < 0,0001$)¹⁰.

El uso de diclofenaco se asoció con un mayor riesgo de muerte cardiovascular y muerte coronaria con una relación dependiente de dosis con respecto a ningún uso de AINE (HR 1,96 [IC 95% 1,79-2,15] y HR 1,66 [IC 95% 1,51-1,81])⁵.

El riesgo de un IAM nuevo asociado a la toma de diclofenaco por vía oral fue menor que por vía parenteral, con una OR de 1,48 (IC 95% 1,31-1,68) y 2,83 (IC 95% 1,47-5,46), respectivamente⁶.

El uso de diclofenaco demostró un riesgo elevado de presentar un SCA (OR 2,82; IC 95% 1,44-5,51). Al estratificar según edad y sexo se observó un aumento del riesgo para mujeres y para mayores de 70 años: < 70 años, OR 1,81 (IC 95% 0,65-5,06; no significativo); > 70 años, OR 3,83 (IC 95% 1,54-9,51); mujeres, OR 4,78 (IC 95% 1,36-16,80); hombres, OR 2,14 (IC 95% 0,95-4,82)⁹.

El uso de diclofenaco demostró un aumento significativo del riesgo de muerte de origen coronario y de IAM no fatal, siendo el AINE de mayor riesgo. Se estratificó en años (desde un año hasta más de 5 años) de consumo tras el primer evento cardiovascular, con un mayor riesgo en el cuarto año: primer año, 1,57 (IC 95% 1,36-1,83), segundo año, 1,95 (IC 95% 1,59-2,39), tercer año, 1,56 (IC 95% 1,19-2,04), cuarto año, 2,03 (IC 95% 1,57-2,62), quinto año, 1,60 (IC 95% 1,16-2,20), y a partir del quinto año, 1,73 (IC 95% 1,43-2,09)¹¹.

Ketorolaco

Entre los AINE, el ketorolaco es el que presenta un mayor riesgo de IAM nuevo, administrado tanto por vía oral (OR

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

| Autor/año | Propósito | Medición e intervención | Resultados y hallazgos |
|---|---|---|---|
| Sánchez Serrano et al. ⁹ , 2015 | El consumo de AINE es factor de riesgo para SCA | Estudio retrospectivo (2008-2012): 132.080 pacientes tomaron AINE, 1.317 pacientes ingresaron por SCA Se valoró la prescripción de AINE previa al episodio de SCA | El consumo de AINE se asoció con un incremento significativo de la probabilidad de presentar un SCA Posible efecto protector de fármacos anticoagulantes, antiagregantes y estatinas |
| Schjerning Olsen et al. ³ , 2011 | Relación entre la duración del tratamiento con AINE y el riesgo de muerte y muerte-reinfarto en una cohorte nacional con IAM previo | Estudio de cohorte retrospectivo. Dinamarca (1997-2006). Pacientes con IAM previo que hubieran recibido una prescripción de AINE 83.675 pacientes con una edad media de 68 ± 13 años, 63% varones 35.405 tenían al menos una prescripción de AINE 29.234 muertes y 35.257 muertes-reinfartos | AINE: incremento del riesgo de muerte-reinfarto al inicio del tratamiento (HR 1,45; IC 95% 1,29 a 1,62), persistiendo a los 90 días (HR 1,55) Rofecoxib e ibuprofeno incrementaban el riesgo de muerte tras > 7 días de tratamiento. Celecoxib tras > 14 días; diclofenaco en los primeros 7 días; con naproxeno no se halló asociación Los riesgos de muerte y muerte-reinfarto son independientes de la duración del tratamiento con AINE |
| Shau et al. ⁶ , 2012 | Estudio del riesgo de hospitalización por IAM nuevo relacionado con el uso de AINE (Taiwán) | Estudio de casos cruzados considerando periodos de caso y control en cada paciente, los días del 1 al 30 y del 90 al 100, previos al ingreso, respectivamente 8.354 pacientes entre 20 y 100 años (media 65,5 ± 13,8 años, 71,3% varones) hospitalizados por un primer IAM durante el año 2006 | Ketorolaco (el mayor riesgo), ibuprofeno y diclofenaco, con un aumento de riesgo vía oral y parenteral, siendo estadísticamente significativo para las formulaciones parenterales También asociaron un mayor riesgo flurbiprofeno y sulindac vía oral Entre las comorbilidades, la HTA fue la más frecuente, seguida de la diabetes mellitus |
| Olsen et al. ¹⁰ , 2012 | Riesgo de recurrencia o muerte relacionado con el consumo de AINE en pacientes con IAM | Estudio de cohorte retrospectivo (5 años): 99.187 pacientes > 30 años, en Dinamarca, con un episodio de IAM entre 1997-2009 Al 44% se les prescribió al menos un AINE 37% de muertes | El uso de cualquier AINE en el primer año se relacionó con un aumento del riesgo de muerte (1,59; IC 95% 1,49-1,69), así como en el quinto año (1,63; IC 95% 1,52-1,74) Mayor riesgo de muerte coronaria (1,30; IC 95% 1,22-1,39) e IAM recurrente no fatal (1,41; IC 95% 1,28-1,55) |
| Olsen et al. ⁵ , 2013 | Morbimortalidad asociada a AINE en pacientes con IAM previo | Estudio de cohorte retrospectivo (1997-2009) con 97.698 pacientes. El 44% tomaron al menos un AINE 23.321 muertes por causas cardiovasculares 26.513 muertes de origen coronario/IAM no fatal 7.381 tuvieron accidente cerebrovascular fatal o no fatal | AINE: mayor riesgo de muerte cardiovascular y especialmente una combinación de muerte coronaria e IAM Rofecoxib se asoció con un mayor riesgo incluso en dosis bajas. Diclofenaco se asoció con un mayor riesgo. Ibuprofeno: menor riesgo en dosis bajas y aumento en dosis altas. Naproxeno se asoció con el riesgo más bajo de todas las variables |
| Kohli et al. ⁸ , 2014 | Pacientes con FRCV y AINE, mayor tasa de eventos cardiovasculares | Estudio retrospectivo (4 años): 29.761 pacientes ambulatorios con angina de pecho, IAM o revascularización previa Relación entre los AINE y eventos fatales/no fatales cardiovasculares. | AINE: 1,16 veces más riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (IC 95% 1,3 a 1,30) y un 1,12 veces de enfermedades cardiovasculares/muerte/IAM/accidentes cerebrovasculares isquémicos/hospitalizaciones (IC 95% 1,4 a 1,21) |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 2 Datos más relevantes en la revisión realizada

| | Eventos no fatales: nuevo IAM/SCA | Eventos fatales: muerte cardiovascular/coronaria | Otros eventos encontrados |
|-------------|---|---|--|
| Diclofenaco | Riesgo nuevo IAM: OR 1,48 (IC 95% 1,31-1,68) Riesgo nuevo SCA: OR 2,82 (IC 95% 1,44-5,51) Más en mujeres: OR 4,78 (IC 95% 1,36-16,80) Mayor en > 70 años: OR 3,83 (IC 95% 1,54-9,51) | Riesgo muerte cardiovascular: HR 1,96 (IC 95% 1,79-2,15) Riesgo muerte coronaria: HR 1,66 (IC 95% 1,51-1,81) Desde el inicio del tratamiento: HR 3,52 (IC 95% 2,93-4,20) Mayor en > 80 años: HR 5,49 | Eleva el riesgo de ACVA: HR 1,21 (IC 95% 1,00-1,48) |
| Ketorolaco | Fármaco de mayor riesgo de nuevo IAM: Vía oral: OR 3,91 (IC 95% 2,02-7,58) Vía parenteral: OR 6,99 (IC 95% 4,91-9,96) | Sin datos relevantes | |
| Ibuprofeno | Aumenta el riesgo de SCA tras 5 años del evento cardiovascular, sobre todo en el segundo año: OR 1,63 (IC 95% 1,42-1,87) | Aumenta el riesgo a partir de una semana de tratamiento, dependiente de dosis: HR 0,92 (IC 95% 0,20-0,71) | Eleva el riesgo de ACVA: HR 1,23 (IC 95% 1,10-1,38) |
| Naproxeno | Menor riesgo de muerte cardiovascular y nuevos eventos cardiovasculares, pero sin resultados significativos excepto para tratamiento > 90 días: HR 1,55 (IC 95% 1,10-2,17) | Menor riesgo de muerte cardiovascular y nuevos eventos cardiovasculares, pero sin resultados significativos excepto para tratamiento > 90 días: HR 1,55 (IC 95% 1,10-2,17) | Aumento sangrado gastrointestinal y comorbilidad asociada durante el primer año de tratamiento: HR 1,44 (IC 95% 1,07-1,94) |
| Celecoxib | IAM nuevo: OR 1,47 (IC 95% 1,05-2,07) SCA nuevo: OR 1,59 (IC 95% 1,12-2,27) en el tercer año tras el primer evento | Aumento del riesgo a partir del 14 día de tratamiento: HR 2,3 (IC 95% 1,79-3,02) | |
| Rofecoxib | IAM/SCA: OR 2,30 (IC 95% 1,76-2,99) en el segundo año tras el primer evento | Riesgo muerte coronaria: HR 1,65 (IC 95% 1,44-1,91) Riesgo muerte cardiovascular: HR 1,66 (IC 95% 1,44-1,91) Incluso a dosis bajas y tras 7 días de tratamiento, HR 2,5 (IC 95% 1,91-3,46) | |

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; SCA: síndrome coronario agudo

3,91; IC 95% 2,02-7,58) como parenteral (OR 6,99; IC 95% 4,91-9,96). En el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial el riesgo de IAM con la toma de este AINE es también el mayor tanto por vía oral (OR 7,64; IC 95% 1,74-3,47) como parenteral (OR 4,96; IC 95% 2,82-8,71)⁶.

Ibuprofeno

El uso de ibuprofeno aumenta el riesgo de muerte a partir de una semana de tratamiento. Estratificando según el tiempo de tratamiento obtenemos que de 0-7 días (HR 0,92 [0,71-1,20]), de 7-14 días (HR 1,57 [1,27-1,94]), de 14-30 días (HR 1,43 [1,22-1,67]), de 30-90 días (HR 1,91 [1,73-2,11]), y para >90 días (HR 1,52 [1,38-1,69]). No obstante, el riesgo asociado es menor que el del diclofenaco e inhibidores selectivos de la COX-2³.

El uso de ibuprofeno mostró una asociación dependiente de la dosis con riesgo de muerte cardiovascular y muerte coronaria, con menor riesgo de muerte coronaria a dosis bajas y una tendencia a un aumento del riesgo con dosis altas. Una relación similar se observó para el ibuprofeno y los accidentes cerebrovasculares (HR 1,23; IC 95% 1,10-1,38) y diclofenaco (HR 1,21; IC 95% 1,00-1,48)⁵.

Los propiónicos (y entre ellos el ibuprofeno) se asociaron a un incremento moderado (no significativo) de presentar una SCA (OR 1,2; IC 95% 0,83-1,3). Al estratificar según la edad y el sexo se observó un aumento del riesgo, no significativo, para mujeres y para mayores de 70 años: < 70 años, OR 1,15 (IC 95% 0,64-2,06); > 70 años, OR 1,25 (IC 95% 0,77-2,01); mujeres, OR 1,43 (IC 95% 0,83-2,47); hombres, OR 1,01 (IC 95% 0,61-1,68)⁹.

El ibuprofeno, como el resto de los AINE, demostró un riesgo constante en los siguientes 5 años de consumo

tras el primer evento cardiovascular. Se estratificó en años (desde un año hasta más de 5 años) de consumo tras el primer evento cardiovascular, observando un mayor riesgo en el segundo año: primer año, OR 1,23 (IC 95% 1,11-1,36), segundo año, 1,63 (1,42-1,87), tercer año, 1,43 (1,20-1,71), cuarto año, 1,30 (1,07-1,59), quinto año, 1,24 (1,00-1,56) y a partir del quinto año, 1,42 (1,24-1,62)¹⁰.

Inhibidores de la ciclooxigenasa 2: rofecoxib, celecoxib

De acuerdo con el estudio de cohortes retrospectivo de Olsen et al.⁵ de 2013, en el que se incluyeron 97.698 pacientes con IAM previo y cuyas variables de medida (y relacionadas con el éxito del estudio) fueron: muerte de origen cardiovascular, muerte coronaria e IAM no fatal, e ictus fatal y no fatal, se encontró que el inhibidor selectivo COX-2 rofecoxib se asoció con un mayor riesgo de muerte coronaria (HR 1,65; IC 95% 1,44-1,90) y muerte cardiovascular (HR 1,66; IC 95% 1,44-1,91), incluso con dosis bajas. Para el otro inhibidor selectivo de la COX-2, celecoxib, los resultados mostraron un riesgo menor de muerte cardiovascular, muerte coronaria y accidente cerebrovascular en relación con rofecoxib.

En cuanto a la duración del tratamiento, rofecoxib se asocia con un incremento del riesgo de muerte a partir de 7 días de tratamiento: HR 1,04 (IC 95% 0,68-1,58) de 0-7 días, HR 2,5 (IC 95% 1,91-3,46) de 7-14 días⁶, HR 2,11 (IC 95% 1,62-2,75) de 14-30 días, HR 1,97 (IC 95% 1,62-2,41) de 30-90 días y HR 1,57 (IC 95% 1,30-1,88) para más de 90 días; mientras que con celecoxib el riesgo aumentaba tras un tratamiento de más de 14 días: HR 1,10 (IC 95% 0,71-1,68) de 0-7 días, HR 1,39 (IC 95% 0,90-2,13) de 7-14 días, HR 2,3 (IC 95% 1,79-3,02) de 14-30 días¹⁰, HR 1,74 (IC 95% 1,42-2,13) de 30-90 días y HR 1,71 (IC 95% 1,4-1,99) para más de 90 días³.

Para celecoxib la asociación de su uso con un IAM nuevo presentó una OR de 1,47 (IC 95% 1,05-2,07). Al controlar la utilización de otros AINE y fármacos concomitantes como posibles factores de confusión variables en el tiempo, la OR de celecoxib y el IAM disminuyó ligeramente a un no significativo 1,36 (IC 95% 0,95-1,96), lo que no ocurría con los AINE no selectivos orales y parenterales, que se mantuvieron estadísticamente significativas. La OR para celecoxib solo fue significativa en el subgrupo de hipertensión arterial, que fue de 1,81 (IC 95% 1,07-3,05)⁶.

Los inhibidores selectivos COX-2 presentan datos no estadísticamente significativos ante un probable riesgo moderado-elevado de presentar SCA (OR 1,5; IC 95% 0,54-4,17), por detrás de diclofenaco y alcalonas. Del mismo modo ocurre al estratificar según la edad y el sexo: se observó un aumento del riesgo para mujeres y para mayores de 70 años: < 70 años, OR 2,16 (IC 95% 0,39-11,90); > 70 años, OR 1,21 (IC 95% 0,32-4,53); mujeres, OR 2,20 (IC 95% 0,39-12,5); hombres, 1,08 (IC 95% 0,29-3,99)⁹.

El uso de inhibidores de la COX-2) aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares graves desde el primer año de consumo tras un evento cardiovascular previo. Más aún rofecoxib sobre celecoxib, según los datos del estudio de 2012 de Olsen et al.¹⁰:

- **Rofecoxib:** se estratificó en años (desde un año hasta más de 5 años) de consumo tras el primer evento

cardiovascular, con un mayor riesgo en el segundo año: primer año, OR 1,45 (IC 95% 1,18-1,79), segundo año, 2,30 (1,76-2,99), tercer año, 1,60 (1,09-2,36), cuarto año, 1,72 (1,13-2,62), quinto año, 1,82 (1,14-2,90) y a partir del quinto año, 1,50 (0,87-2,59).

- **Celecoxib:** se estratificó en años (desde un año hasta más de 5 años) de consumo tras el primer evento cardiovascular, con un mayor riesgo en los 3 primeros años, con el único dato estadísticamente significativo para los 3 primeros años de seguimiento: primer año, OR 1,55 (IC 95% 1,27-1,91), segundo año, 1,51 (1,12-2,04), tercer año, 1,59 (1,12-2,27), cuarto año, 1,33 (0,85-2,09), quinto año, 1,32 (0,79-2,19) y a partir del quinto año, 0,80 (0,43-1,48).

Naproxeno

El uso de naproxeno se asoció con el riesgo más bajo de todas las variables estudiadas, aunque con un mayor riesgo dependiente de dosis en los modelos de Cox⁵.

El naproxeno no se asoció a un riesgo aumentado de muerte o reinfarto para la totalidad de la duración del tratamiento, pero presentó datos estadísticamente no significativos excepto para tratamientos de más de 90 días: HR 1,63 (IC 95% 0,88-3,03) de 0-7 días, HR 1,60 (IC 95% 0,83-3,08) de 7-14 días, HR 1,22 (IC 95% 0,71-2,10) de 14-30 días, HR 1,31 (IC 95% 0,90-1,91) de 30-90 días, HR 1,55 (IC 95% 1,10-2,17) para más de 90 días³.

En el estudio de Shau et al., el riesgo de un IAM nuevo asociado al uso de naproxeno mostró una OR de 1,39 (IC 95% 0,99-1,96; no significativo)⁶.

El naproxeno, de nuevo presentando datos no estadísticamente significativos, se asoció a un incremento moderado de presentar un SCA (OR 1,2; IC 95% 0,83-1,3). Al estratificar según la edad y el sexo se observó un aumento del riesgo para mujeres y para mayores de 70 años: < 70 años, OR 1,15 (IC 95% 0,64-2,06); > 70 años, OR 1,25 (IC 95% 0,77-2,01); mujeres, OR 1,43 (IC 95% 0,83-2,47); hombres 1,01 (IC 95% 0,61-1,68)⁹.

El naproxeno se asoció a un aumento de hemorragia gastrointestinal, que en el contexto de un paciente cardíopata con evento previo cardiovascular aumentó el riesgo de muerte y comorbilidad por este motivo. Al estratificar en años de consumo tras el primer evento cardiovascular (desde un año hasta más de 5 años), se observó un mayor riesgo en el segundo y quinto año: HR primer año 1,44 (IC 95% 1,07-1,94), segundo año, 1,56 (0,98-2,48), tercer año, 0,99 (0,49-1,98), cuarto año 1,12 (0,53-2,35), quinto año, 2,59 (1,76-3,34) y a partir del quinto año, 1,10 (0,68-1,77)¹⁰.

Antiinflamatorios no esteroideos, estatinas y antiagregantes plaquetarios

No se encontró ningún efecto de interacción significativa entre el uso de AINE por vía oral y AAS a dosis bajas (OR 1,48; IC 95% 1,1-1,99) para el riesgo de IAM, pero sí con ketorolaco parenteral y AAS a dosis bajas (OR 7,47; IC 95% 2,31-24,21)⁶.

La asociación del consumo de AINE con el riesgo de SCA se vio influida por el consumo de antiagregantes plaquetarios y estatinas, como medicación cardiovascular habitual,

ofreciendo un posible papel protector frente al efecto cardiovascular de los AINE. En pacientes con mayor comorbilidad (Charlson < 1) se observó la siguiente diferencia: la toma de antiagregantes ofreció una OR 1,37 (IC 95% 0,68-2,74) en comparación con la no toma de estos: OR 1,79 (IC 95% 1,16-2,78). En pacientes con una menor comorbilidad (Charlson > 1) también demostró un efecto protector, OR 1,00 (IC 95% 0,46-2,16), en comparación con la no toma, con OR 1,12 (IC 95% 0,58-2,19)⁹.

Discusión

A lo largo de este artículo, hemos visto como cada vez son más los pacientes que consumen AINE para el alivio del dolor, independientemente de su comorbilidad, eventos cardiovasculares previos, consumo de otros fármacos y edad. En muchas ocasiones pasa desapercibida la correlación de eventos cardiovasculares (con o sin final fatal) como el SCA, el IAM y el ACVA, con el consumo tanto breve como prolongado, y a diversas dosis, de AINE. Por ello, intentamos mostrar con este artículo de revisión dicha correlación a tenor de los estudios que hemos considerado que aportan los mejores datos al respecto.

En la presentación de los resultados realizamos una tabla resumen (tabla 2) en la que estos estudios ponen de manifiesto como el riesgo de muerte por causas cardiovasculares se ve aumentado de forma estadísticamente significativa por el tratamiento con AINE en su conjunto, tanto al principio del tratamiento como a lo largo del curso del mismo.

Destacan, por encima del resto, el diclofenaco, con una OR de 2,82 para un nuevo SCA (con mayor incidencia en mayores de 70 años, desde el inicio del tratamiento e incluso a bajas dosis) y los inhibidores selectivos de la COX-2 (rofecoxib, celecoxib), sobre todo a partir del segundo-tercer año de consumo, respectivamente, relacionándose el rofecoxib en el segundo año a un nuevo IAM con una OR de 2,30. Se observa, además, como el diclofenaco eleva de forma marcada la probabilidad de padecer muerte coronaria/cardiovascular con un HR de 5,49, en mayores de 80 años.

No obstante, y así lo reflejamos tanto en los resultados obtenidos como en la tabla resumen (tabla 2), es el ketorolaco el que, con una OR de 3,91 para la vía oral y de 6,99 para la parenteral, presenta un mayor riesgo de nuevo IAM de entre todos los fármacos considerados.

El ibuprofeno parece mostrar una relación entre el riesgo de muerte cardiovascular y la toma durante más de 7 días, con un HR de 0,92 (IC 95% 0,20-0,71), siendo además dependiente de dosis, y está íntimamente implicado en el aumento del riesgo de ACVA, junto con el diclofenaco. Nos llama la atención como la toma de ibuprofeno aumenta el riesgo de SCA 5 años tras el primer evento cardiovascular, sobre todo en el segundo año. Por todo ello, parece sensato considerar que el consumo de ibuprofeno a baja dosis y con una duración inferior a una semana no eleva el riesgo de eventos cardiovasculares fatales ni no fatales.

El naproxeno parece ser el AINE con mejor perfil cardiovascular, con menor riesgo tanto para eventos cardiovasculares fatales como no fatales, pero con resultados estadísticamente no significativos, excepto cuando el consumo es superior a 90 días. Sin embargo, se observa cierta

elevación del riesgo de sangrado gastrointestinal, por lo que empeora la comorbilidad y la mortalidad de los pacientes que lo padecen, con resultados significativos durante el primer año de tratamiento: HR 1,44 (IC 95% 1,07-1,94). Consideramos que es un fármaco muy interesante para seguir investigando, gracias a su perfil cardiovascular más seguro. Sería necesario establecer mejor el balance entre sus beneficios y perjuicios en función del perfil de seguridad cardiovascular, comparado con el gastrointestinal, estableciendo así unas indicaciones más apropiadas para el paciente y que pueda beneficiarse de su uso evitando el potencial daño gastrointestinal y la morbimortalidad asociada.

Nos gustaría destacar el estudio retrospectivo de Sánchez Serrano et al.⁹, de 2015, en el que podemos observar la relación directa y el aumento de riesgo cardiovascular en pacientes ingresados por un SCA que previamente habían consumido AINE. En dicho estudio (ver los aspectos principales en la tabla 1) se pone de manifiesto la causalidad, de manera significativa, entre el consumo de AINE y el SCA. El ibuprofeno, al igual que en estudios similares, aparece como un fármaco con moderado riesgo cardiovascular, siendo el diclofenaco y los inhibidores de la COX-2 los 2 grupos farmacológicos con mayor riesgo cardiovascular. En este estudio, además, pudimos apreciar como dato de interés el factor cardioprotector que parece ser que ejercen ciertos fármacos de consumo diario, como son los antiagregantes y las estatinas, sobre todo estas últimas, en pacientes que toman AINE, pues los eventos fatales y no fatales cardiovasculares se observaron en menor medida en los pacientes que los tomaban como tratamiento de base por cualquier motivo. A pesar de los resultados no estadísticamente significativos, abren la posibilidad a futuros estudios al respecto, considerando las estatinas y los antiagregantes como fármacos protectores frente a las complicaciones propias del uso de AINE.

Conclusiones y recomendaciones

El consumo de AINE en su conjunto, y en particular de diclofenaco y de los inhibidores selectivos de la COX-2, se relaciona con la aparición de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, sobre todo en mayores de 70-80 años y con comorbilidad asociada (destacando los eventos cardiovasculares previos). Debería ser una obligación del médico prescriptor conocer estos efectos y tenerlos en cuenta en la toma de decisiones diarias, sobre todo en estos grupos de pacientes.

Recomendamos valorar tratamientos alternativos cuando el riesgo de efectos secundarios graves sea elevado. Si no existiera otra alternativa posible a los AINE, se intentará prescribir la mínima dosis efectiva y durante el menor tiempo posible (por ejemplo, ibuprofeno a baja dosis menos de 7 días), evitando prescribir AINE a aquellos pacientes con un peor perfil cardiovascular.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento más sincero a Inés María Luna Calcaño, por su entusiasmo para poner en marcha este trabajo y su colaboración en el diseño y elaboración del mismo. Sin su empuje no lo hubiéramos llevado a cabo. Gracias.

Bibliografía

1. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. 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.
2. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169:141–9.
3. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, 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.
4. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472–81.
5. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Andersson C, Folke F, Nielsen MB, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients—A nationwide study. *PLoS One*. 2013;8:e54309.
6. Shau WY, Chen HC, Chen ST, Chou HW, Chang CH, Kuo CW, 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.
7. Statens Serum Institut website [consultado 1 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.medstat.dk/en>.
8. Kohli P, Steg PG, Cannon CP, Smith SC Jr, Eagle KA, Ohman EM, et al., REACH Registry Investigators. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med*. 2014;127:53e1–60e1.
9. Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Chinchilla Fernández MI, Jiménez López L, Padilla Serrano A, Calleja Hernández MA. Association between acute coronary syndrome and use of non steroidal anti-inflammatory drug. *Ars Pharm*. 2015;56:1–7.
10. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1955–63.
11. Brophy JM, Levesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart*. 2007;93:189–94.