

Rev Soc Esp Dolor
2018; 25(5): 306-307

Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo de insuficiencia cardiaca: nuevas aportaciones

DOI: 10.20986/resed.2016.3518/2016

Sr. Director:

Varios ensayos clínicos aleatorios y estudios observacionales han mostrado una asociación entre el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca (1-2), pero la relación de riesgo y dosis-respuesta asociada con los AINE de forma individual era, en gran parte, desconocida.

Recientemente se ha publicado un estudio cuyo objetivo fue investigar la seguridad cardiovascular de los AINE y estimar el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca con el empleo de AINE de forma individual. Se diseñó un estudio de casos y controles anidado. Los datos se obtuvieron de cinco bases de datos de salud basados en la población a partir de cuatro países europeos (Holanda, Italia, Alemania y Reino Unido). Se incluyeron individuos adultos (edad \geq 18 años) que iniciaron el tratamiento con AINE en 2000-10. En general, se identificaron 92.163 ingresos en hospital por insuficiencia cardiaca y se emparejaron con 8.246.403 controles (de acuerdo a la edad, sexo, año de entrada en la cohorte) (3).

La medida de resultado principal fue la asociación entre el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca y el uso de 27 AINE individuales, incluyendo 23 AINE tradicionales y cuatro inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Las asociaciones fueron evaluadas por los modelos de regresión logística condicional multivariable. También se evaluó la relación dosis-respuesta entre el uso de AINE y el riesgo de insuficiencia cardiaca (3).

Principales resultados

El uso reciente de cualquier AINE (uso en los 14 días previos) se asoció con un aumento del 19 % del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca (relación de proporción de probabilidades [odds ratio] ajustadas 1,19; 95 % intervalo de confianza 1,17 a 1,22) en comparación con el uso pasado de cualquier AINE (uso $>$ 183 días en el pasado). El riesgo de ingreso por insuficiencia cardiaca aumentó para siete AINE tradicionales (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, naproxeno, nimesulida y piroxicam) y dos COX-2 (etoricoxib y rofecoxib). La odds ratio varió de

1,16 (intervalo de confianza del 95 % 1,07 a 1,27) para el naproxeno a 1,83 (1,66 a 2,02) para ketorolaco. El riesgo de insuficiencia cardiaca fue duplicado por diclofenaco, etoricoxib, indometacina, piroxicam y rofecoxib en dosis muy altas (\geq 2 equivalentes de dosis diarias), aunque algunos intervalos de confianza fueron amplios. Incluso dosis medias (0,9-1,2 equivalentes de dosis diarias) de indometacina y etoricoxib se asociaron con aumento del riesgo. No hubo evidencia de que el celecoxib aumentara el riesgo de ingreso por insuficiencia cardiaca en dosis de uso común (3).

Los autores de este estudio concluyen que el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca asociado con el empleo reciente de los AINE parece variar entre los AINE de forma individual, y este efecto es dosis dependiente. Este riesgo está asociado con el uso de un gran número de AINE, aspecto que debería ser tenido en cuenta por los médicos y las agencias reguladoras de los medicamentos (3).

El estudio se suma a la mayor parte de la evidencia que vincula el uso de AINE con el aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca, y proporciona además pruebas novedosas de una relación dosis-respuesta. La principal fortaleza de este estudio fue el tamaño del mismo, la vinculación de información de cuatro países europeos diferentes, y la consistencia a lo largo de los países. Aunque los investigadores encontraron que el riesgo de insuficiencia cardiaca asociada con el uso de AINE fue independiente de la historia previa de insuficiencia cardiaca, otros estudios han demostrado un especial alto riesgo cardiovascular asociado con el uso de AINE en las personas con insuficiencia cardiaca previa. Por lo tanto, se recomienda un enfoque restrictivo sobre el empleo de AINE en este grupo de pacientes (4).

Sin embargo, la perspectiva clínica del estudio fue limitada: solo se informaron los odds ratios y no se proporcionaron datos sobre el exceso de riesgo absoluto. La información sobre el riesgo relativo o las odds ratio no es necesariamente significativa sin conocer el riesgo absoluto. En particular, la magnitud del exceso de riesgo absoluto depende del riesgo cardiovascular basal; por lo tanto, se espera un efecto mayor en poblaciones de alto riesgo, tales como la insuficiencia cardiaca establecida o un alto perfil de riesgo cardiovascular.

La información sobre los riesgos absolutos es valiosa para los médicos y pacientes evaluando el balance entre el beneficio y el daño del tratamiento. Los pacientes de bajo riesgo podrían aceptar el pequeño riesgo adicional asociado con el tratamiento, mientras que los pacientes de mayor riesgo podrían preferir considerar tratamientos alternativos. El valor de la fisioterapia y el ejercicio sobre el dolor artrítico es bien conocido y, en algunos pacientes, otros

tratamientos para el dolor, como el paracetamol o un opiode débil, podría ser una buena opción. Para los pacientes que necesiten tratamiento con AINE, es importante tener en cuenta los diferentes perfiles de riesgo de los fármacos de forma individual. Los COX-2 y el diclofenaco se han asociado repetidamente con mayor riesgo cardiovascular y, por lo tanto, parece prudente evitarlos y considerar el menor riesgo de naproxeno a la menor dosis efectiva.

Debido al uso generalizado de AINE, a pesar de que el aumento en el riesgo cardiovascular sea una preocupación para la salud pública, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido advertencias sobre el efecto potencial dañino de los AINE y, en particular, diclofenaco, ibuprofeno y dexibuprofeno (5,6). Sin embargo, los AINE están todavía ampliamente disponibles de venta libre, sin ningún tipo de prestación de asesoramiento profesional sobre su uso y los efectos potenciales adversos (7). Esta práctica alimenta aún más la idea errónea de que los AINE son fármacos inofensivos y seguros para todos. Por lo tanto, debería garantizarse una política más restringida por las autoridades reguladoras sobre la disponibilidad de los AINE, así como su empleo adecuado por los profesionales sanitarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

A. Alcántara Montero y C. I. Sánchez Carnerero¹
Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz. ¹Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. España

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: Meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10(11):1102-7. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.013.
2. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14(2):240-6. DOI: 10.1097/01.EDE.0000034633.74133.C3.
3. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: Nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
4. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl 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(2):141-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.525.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso [consultado el 12 de octubre de 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso [consultado el 12 de octubre de 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm
7. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Tratar el dolor con analgésicos de venta libre: aspirina, paracetamol e ibuprofeno. *Semergen* 2015. DOI: 10.1016/j.semereg.2015.10.008.