

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología



**ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y LA
APARICIÓN O DESCOMPENSACIÓN DE
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA.
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Ángel Rodríguez Bernardino

Bajo la dirección del Doctor:

Emilio Vargas Castrillón

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2134-6

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

***ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y LA
APARICIÓN O DESCOMPENSACIÓN DE
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES***

AUTOR:

ANGEL RODRÍGUEZ BERNARDINO

DIRECTOR DE LA TESIS:

EMILIO VARGAS CASTRILLÓN

MADRID, 2002

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A todos los compañeros del resto de los hospitales participantes en el estudio, sin cuya ayuda en la recogida de datos esta tesis no habría sido posible.

A la Dra. Leonor Laredo y al Dr. Emilio Vargas, por su ayuda en el diseño del estudio y en el análisis de los datos.

A la Dra. Ana Terleira, por su ayuda con ésta y otras muchas cosas en estos años.

A Susana García, por su ayuda con el interminable manejo de los datos.

A toda la gente de la Clinical Pharmacology Unit del Western General Hospital de Edimburgo, por aguantarme unos meses y soportar la invasión de papeles y el desorden.

En fin, a todas las personas que me han ayudado en mayor o menor medida a que esto haya salido delante de una forma digna.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. CLASIFICACIÓN DE LOS AINEs.....	4
2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINEs.....	5
3. FARMACOCINÉTICA DE LOS AINEs.....	14
4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS AINEs.....	16
5. INTERACCIONES DE LOS AINEs.....	19
6. EFECTOS ADVERSOS DE LOS AINEs.....	26
6.1. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL.....	28
6.2. TOXICIDAD RENAL.....	34
6.3. TOXICIDAD CARDIOVASCULAR.....	47
6.3.1. AINEs E ISQUEMIA CARDIACA.....	47
6.3.2. AINEs E HIPERTENSIÓN.....	56
6.3.3. AINEs E INSUFICIENCIA CARDIACA.....	61
6.3.3.1. INSUFICIENCIA CARDIACA.....	61
6.3.3.2. INFLUENCIA DE LOS AINEs.....	77
JUSTIFICACIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	82
OBJETIVOS.....	84
1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	84
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	84

MATERIAL Y MÉTODOS	85
1. ASPECTOS GENERALES.....	85
2. PACIENTES.....	86
2.1 DEFINICIÓN Y SELECCIÓN DE LOS CASOS.....	86
2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	86
2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	87
2.2 DEFINICIÓN Y SELECCIÓN DE LOS CONTROLES.....	89
2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	89
2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	90
3. MÉTODO.....	90
3.1. TAMAÑO MUESTRAL.....	90
3.2. PERIODO DE ESTUDIO.....	91
3.3. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	92
3.4. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS.....	93
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	94
3.5.1. Antecedentes patológicos relacionados con ICC o HTA.....	95
3.5.2. Antecedentes patológicos no relacionados con ICC o HTA.....	95
3.5.3. Antecedentes farmacológicos.....	95
3.5.4. Grado de ICC.....	96
3.5.5. Causas y factores precipitantes de descompensación de ICC.....	97
3.5.6. Análisis de la exposición global a AINEs.....	97
3.5.7. Análisis de la exposición por principios activos.....	98
3.5.8. Análisis de la dosis e intensidad de riesgo.....	100

3.5.9. Análisis del momento de la última dosis e intensidad de riesgo. 100

RESULTADOS..... 102

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CASOS Y CONTROLES..... 102

2. DISTRIBUCIÓN DE CATEGORÍAS NYHA EN CASOS Y CONTROLES..... 103

3. DISTRIBUCIÓN DE INGRESOS PREVIOS EN CASOS Y CONTROLES..... 103

4. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE CARDIOPATÍAS EN CASOS Y CONTROLES.. 104

5. DISTRIBUCIÓN DE POTENCIALES FACTORES DE DESCOMPENSACIÓN DE IC EN CASOS Y CONTROLES..... 105

6. DISTRIBUCIÓN DEL USO DE MEDICACIÓN EN CASOS Y CONTROLES..... 106

7. EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL USO DE AINEs..... 107

7.1 Utilización global de AINEs..... 108

7.2 Utilización de AAS..... 109

7.3 Utilización de AINEs distintos de AAS..... 110

7.4 Utilización de metamizol..... 111

7.5 Utilización de AINEs distintos de metamizol..... 112

7.6 Utilización de diclofenaco..... 113

7.7 Utilización de ibuprofeno..... 114

7.8 Utilización de rofecoxib..... 115

7.9 Utilización de aceclofenaco..... 116

7.10 Utilización de indometacina..... 117

7.11 Utilización de piroxicam..... 118

7.12 Utilización de celecoxib.....	119
7.13 Utilización de ketorolaco.....	120
7.14 Utilización de clonixinato de lisina.....	121
7.15 Utilización de AINEs distintos de AAS o metamizol.....	122
7.16 Utilización de otros AINEs.....	123
7.17 Evaluación de la relación entre dosis e intensidad de riesgo.....	124
7.18 Evaluación de la relación entre momento de la última dosis antes del ingreso y el riesgo.....	126
DISCUSIÓN.....	128
CONCLUSIONES.....	147
BIBLIOGRAFÍA.....	149
ANEXO HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	166

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INTRODUCCIÓN:

Figura 1: Liberación y síntesis de los principales eicosanoides a partir del ácido araquidónico	11
Tabla 1: Selectividad de los AINEs por las diferentes formas de COX	12

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tabla 1: Criterios de Framingham para el diagnóstico de ICC	87
Tabla 2: Cálculo del tamaño muestral en función del consumo de AINEs previsto y el nivel de riesgo deseado	91

RESULTADOS:

Tabla 1: Características demográficas de casos y controles	102
Tabla 2: Distribución según el grado de ICC de casos y controles	103
Tabla 3: Distribución de ingresos previos por ICC en casos y controles	104
Tabla 4: Distribución de cardiopatías en casos y controles	104
Tabla 5: Distribución de factores potenciales de descompensación de ICC en casos y controles	105
Tabla 6: Distribución del uso de medicación cardiovascular en casos y controles	106

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ADH: Hormona antidiurética (vasopresina)

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AMPc: Adenosin monofosfato cíclico

ANP: Péptido natriurético atrial

AR: Artritis reumatoide

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

BNP: Péptido natriurético cerebral o tipo B

COX: Ciclooxygenasa

COX-1: Ciclooxygenasa 1

COX-2: Ciclooxygenasa 2

COX-3: Ciclooxygenasa 3

CIE-9^a-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades-9^a edición-
Modificación Clínica

CLASS: Celecoxib Arthritis Safety Study

CONSENSUS-II: Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study-II

CYP: Sistema del citocromo P450

CYP2D6: Enzima perteneciente al sistema del citocromo P450

DDDs: Dosis diarias definidas

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GI: gastrointestinal

HPETE: Ácido hidroxiperoxieicosatetranóico

HRD: Hoja de recogida de datos

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Insuficiencia cardiaca

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IC 95 %: Intervalo de confianza al 95 %

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IL-1: Interleucina-1

iNOS: Sintetasa inducible del óxido nítrico

IRC: Insuficiencia renal crónica

LTs: Leucotrienos

NADPH: Forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina

NYHA: New York Heart Association

OA: Osteoartritis

OR: Odds ratio

PGs: Prostaglandinas

PGD₂: Prostaglandina D₂

PGE₂: Prostaglandina E₂

PGF_{2α}: Prostaglandina F_{2α}

PGH₂: Prostaglandina H₂

PGI₂: Prostaglandina I₂; prostaciclina

PNA: Péptido natriurético atrial

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TNF: Factor de necrosis tumoral

TXs: Tromboxanos

TXA₂: Tromboxano A₂

TXB₂: Tromboxano B₂

VI: Ventrículo izquierdo

VIGOR: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo de fármacos que comparten una serie de características clínicas y farmacológicas a pesar de ser químicamente diferentes. Aunque en un principio se los conoció como fármacos “aspirin-like”, debido a que la mayoría de ellos poseen los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios del ácido acetilsalicílico (AAS), en la actualidad se los conoce más por el acrónimo AINEs, para diferenciarlos de los glucocorticoides, el otro gran grupo de fármacos usados para el tratamiento de la inflamación (Pepper, 2000; Insel, 1996).

La utilidad de fármacos como el ácido salicílico y los salicilatos se conoce desde hace más de 3500 años, en el antiguo Egipto; ya en el Papiro de Ebers se recomendaba la aplicación de una decocción de hojas secas de mirto en el abdomen y la espalda para tratar los dolores reumáticos del vientre. Mil años más tarde, Hipócrates recomendaba el jugo de álamo para tratar enfermedades oculares, y el de corteza de sauce para el dolor del parto y la fiebre. Todos estos remedios medicinales contienen salicilatos (Vane et al, 1998). En 1763 se publicó en el Reino Unido el primer “ensayo clínico” sobre el uso de la corteza de sauce para tratar la fiebre, y en él se refiere el uso eficaz y seguro de polvo seco de dicha corteza en 50 pacientes (Stone, 1763). El AAS no se sintetizó hasta 1899, y era tan sólo una variación, más tolerable al paladar de los pacientes con reumatismo, de lo que ya se conocía desde

1860 como ácido salicílico. Durante el pasado siglo, se fueron descubriendo nuevas sustancias que compartían con el AAS una serie de propiedades terapéuticas, y que a su vez, se diferenciaban de los glucocorticoides, por lo que se los ha clasificado en el mismo grupo: AINEs. Además de compartir propiedades terapéuticas, este grupo heterogéneo de fármacos también comparte, en mayor o menor medida, una serie de efectos adversos: daño gástrico, enlentecimiento del parto (inhibición de la motilidad uterina), daño renal en caso de sobredosis e inhibición de las funciones renales mediadas por prostaglandinas, reacciones de hipersensibilidad y un efecto antitrombótico por bloqueo de la agregación plaquetaria del que se ha sacado partido en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Vane et al, 1998; Insel, 1996).

Si tenemos un grupo de fármacos que comparten propiedades terapéuticas y efectos adversos a pesar de ser muy distintos entre sí, es lógico pensar que las acciones de estos fármacos en el organismo se producirán básicamente a través de un proceso bioquímico común. No fue hasta 1971 cuando Sir John Vane demostró que el principal mecanismo de acción del AAS y otros AINEs es la inhibición de la formación de prostaglandinas debido al bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (COX) (Vane, 1971; Vane et al, 1998). En 1991 se probó que existen dos formas diferentes de la enzima, COX-1 y COX-2, con distinta distribución en el organismo y con distintas funciones, lo que

conlleva una serie de implicaciones importantes en cuanto a los efectos terapéuticos y adversos de los AINEs.

Los AINEs se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, con cifras que hablan de casi un 10 % del total de prescripciones (Day et al, 2000), sin contar que cada vez, en muchos países, existen más fármacos de este grupo disponibles sin receta (Pepper, 2000). En cierta manera, este consumo reflejaría la gran prevalencia de enfermedades reumáticas en la población general, y especialmente entre la población anciana, que recibe hasta el 50 % de las prescripciones de estos fármacos (Brooks, 1998). Hasta un 30 % de personas por encima de los 60 años toma alguno de estos fármacos, según el país, y dado el envejecimiento progresivo de la población en el mundo occidental, es bastante probable que el uso de estos fármacos se incremente en los próximos años (Johnson et al, 1995) . Además de para enfermedades reumáticas, se prescriben AINEs para procesos tales como dolores agudos y crónicos, cólicos biliares y ureterales o dismenorrea, y se está estudiando su posible aplicación en la enfermedad de Alzheimer y en la prevención del cáncer de colon, lo que nos da una idea de la gran frecuencia de consumo de este grupo de fármacos. Aunque el riesgo de efectos adversos es relativamente bajo con estos agentes, la gran frecuencia de utilización supone que las complicaciones, principalmente renales y gastrointestinales, se hayan convertido en un problema de salud de importancia a nivel general (Pepper, 2000).

1. CLASIFICACIÓN DE LOS AINEs

Como hemos indicado antes, el grupo de fármacos conocido como AINEs, a pesar de compartir propiedades terapéuticas antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas, es un grupo heterogéneo de compuestos, a menudo sin relación desde el punto de vista químico, aunque la mayoría de ellos son ácidos orgánicos (Insel, 1996) . Existen múltiples clasificaciones, según la seguridad relativa, la vida media, etc, pero quizás la más ilustrativa para tener una primera visión general sea la que se refiere a su composición química.

Clasificación química de los AINEs más comunes (A partir de Brooks, 1998; Insel, 1996)

- Ácido salicílico y derivados:
 - Acetilados: aspirina (AAS)
 - No acetilados: diflunisal, salicilato sódico, sulfasalazina, salsalato
- Derivados de para-aminofenol: paracetamol
- Ácidos acéticos: indometacina, sulindaco, etodolaco, diclofenaco, ketorolaco, aceclofenaco, tolmetina
- Ácidos propiónicos: fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno

- Ácidos fenámicos: ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico
- Ácidos enólicos:
 - Pirazolonas: fenilbutazona
 - Oxicams: piroxicam, tenoxicam, meloxicam
- Alcanonas (no ácidos): nabumetona
- Sulfonanilidas: nimesulida
- Sulfonamidas: celecoxib
- Sulfonas: rofecoxib

2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINEs

Los AINEs son, en general, ácidos débiles que son secuestrados al interior de las células que se encuentran en medios ácidos, como es el caso del estómago, el riñón o las articulaciones inflamadas; este proceso se denomina atrapamiento iónico (Day et al, 2000). El principal mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa, y por consiguiente, la supresión de la síntesis de prostanoïdes (Pepper, 2000; Day et al, 2000; Brooks et al, 1991) . Este grupo de sustancias incluye a prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs), que son miembros de la familia de los eicosanoides, grupo de sustancias lipídicas que poseen un gran espectro de acciones biológicas. Los prostanoïdes tienen semividas cortas y actúan a nivel local (autacoides), regulando procesos homeostáticos como la protección

gástrica, vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria (PGI₂) o estimulación de la misma (TXA₂), relajación o constricción de la vía aérea y estimulación de la contracción uterina. Asimismo participan en el aumento de la filtración glomerular y de la excreción de agua y sodio, aumento de la temperatura corporal, aumento de actividad de osteoblastos y osteoclastos y disminución de la presión intraocular. Las prostaglandinas también regulan situaciones patológicas, como pueden ser los procesos inflamatorios, el dolor y la fiebre (Pepper, 2000; Insel, 1996; Kaplan-Machlis et al, 1999).

Básicamente, los AINEs se unirían a la COX, bloqueando la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas. Este bloqueo puede provocar que el metabolismo del ácido araquidónico se desplace a otra ruta: la de la lipooxigenasa, lo que dará lugar a un aumento de la producción de otros mediadores químicos, pertenecientes igualmente a la familia de los eicosanoides, como son los leucotrienos (LTs). Aunque se ha visto en estudios in vitro y en animales que ciertos AINEs, como indometacina y diclofenaco, pueden inhibir también la formación de leucotrienos al bloquear la vía de la lipooxigenasa (Brooks et al, 1991), en general los AINEs no bloquean esta ruta metabólica ni la formación de otros mediadores inflamatorios (Insel, 1996). Esta ausencia de efecto sobre leucotrienos y otros mediadores ha dado lugar a la teoría de que son estas sustancias las responsables del edema y broncoespasmo secundario a la ingesta de AINEs en algunos pacientes asmáticos (Pepper, 2000).

Durante veinte años, hasta principios de la década de los noventa, se pensó que los AINEs actuaban a través de la inhibición de una forma única de COX. Esta inhibición explicaría sus efectos terapéuticos en los lugares de inflamación, y también los efectos tóxicos en la mucosa gástrica (Kaplan-Machlis et al, 1999; Mitchell et al, 1999). En 1991 se comprobó que no existía una sola enzima, sino que al menos había dos tipos: se denominaron COX-1 y COX-2. La COX-1 se ha catalogado como una enzima constitutiva, es decir, presente en las células sanas de muchos tejidos (Pepper, 2000; Vane et al, 1998), en los que produciría prostaglandinas necesarias para regular tanto las respuestas autocrinas y paracrinas a las hormonas circulantes, como la función renal, la integridad de la mucosa gástrica y la hemostasia (Kaplan-Machlis et al, 1999). Esto sugiere, por tanto, un papel claramente fisiológico (Vane et al, 1998).

La COX-2, por el contrario, está ausente o en muy bajas concentraciones en las células normales, pero es inducida rápidamente por mediadores inflamatorios como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento o endotoxinas bacterianas que se liberan en el lugar de inflamación (Vane et al, 1998; Kaplan-Machlis et al, 1999, Mitchell et al, 1999). En un principio se asumió que el aumento de metabolitos de la COX (PGs) en el sitio de inflamación era debido sobre todo a un aumento de la producción de ácido araquidónico, pero posteriormente se vio en estudios in vitro que el incremento en la formación de PGs tenía como causa principal el

aumento de la expresión de la enzima COX, concretamente de la forma inducible (COX-2) (Mitchell et al, 1999). Se cree, por tanto, que éste es el mecanismo responsable del aumento de concentración de prostaglandinas durante los procesos inflamatorios. La expresión de COX-2 puede aumentar hasta 80 veces si existen estímulos inflamatorios o mitogénicos (Kaplan-Machlis et al, 1999). La evidencia más clara de que la COX-2 está implicada en la inflamación es el hecho de que su expresión es inhibida por los glucocorticoides; no ocurre lo mismo con la expresión de la COX-1 (Vane et al, 1998; Kaplan-Machlis et al, 1999; Jouzeau et al, 1997). Todo lo dicho anteriormente sería una simplificación de lo que ocurre en realidad, porque la situación, que a grandes rasgos es la descrita, es más compleja. Se ha comprobado que la COX-1 se encuentra también presente, en concentraciones aumentadas, en los lugares de inflamación, y que su expresión puede ser modulada según la situación (Fitzgerald et al, 2001), aunque sólo marginalmente, no siendo tan inducible como la COX-2 (Jouzeau et al, 1997). Por otro lado, se ha observado que la COX-2 puede jugar un papel importante a nivel gastrointestinal en la cicatrización de las úlceras; en el riñón, regulando la excreción de agua y sodio, especialmente en situaciones patológicas (Whelton et al, 1991; Brater, 1999); y en el aparato circulatorio, regulando la agregación plaquetaria (Pepper, 2000).

Las dos enzimas son codificadas por genes diferentes (Vane et al, 1998; Kaplan-Machlis et al, 1999; Jouzeau et al, 1997). Ambas enzimas

presentan un 60 % de homología en cuanto a su composición de aminoácidos, tienen la misma masa molecular, y poseen sitios activos similares para su sustrato natural y para el bloqueo por AINEs (Vane et al, 1998; Kaplan-Machlis et al, 1999; Mitchell et al, 1999; Jouzeau et al, 1997). Tanto COX-1 como COX-2 presentan la misma afinidad por el ácido araquidónico y una capacidad similar para convertirlo en PGH₂ (forma precursora de las otras PGs) (Kaplan-Machlis et al, 1999; Jouzeau et al, 1997).

Los salicilatos no acetilados son inhibidores débiles de ambas isoformas de la COX, aunque se ha demostrado que presentan una eficacia analgésica y antiinflamatoria similar a la de la aspirina y otros AINEs (Pepper, 2000; Simon, 1996). Este hecho, junto a la observación de que el paracetamol es un potente inhibidor de la COX in vitro, pero no posee prácticamente actividad antiinflamatoria, ha llevado a elaborar algunas teorías que proponen otros mecanismos antiinflamatorios para estos fármacos. Se piensa que, dado que la COX en el cerebro es más sensible a la acción del paracetamol que en otras partes del organismo, es posible que exista una isoforma adicional de la enzima, que se denominaría COX-3 (Pepper, 2000; Vane et al, 1998).

Por otro lado, se han descrito en animales una serie de mecanismos de acción alternativos para los salicilatos, como la inhibición de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), la interferencia con la función de las proteínas-G asociadas a los receptores de

prostaglandinas, la obstaculización de la inducción de COX-2 y la supresión de genes implicados en la inflamación (Pepper, 2000).

Otros mecanismos de acción propuestos para los AINEs han sido la interferencia de estos fármacos con una serie de procesos asociados a la membrana celular, como la actividad de NADPH oxidasa en los neutrófilos y de fosfolipasa C en los macrófagos (Brooks et al, 1991). Algunos fármacos pueden inhibir la función de los neutrófilos y otros, como piroxicam, modular las citocinas que estimulan la producción de COX-2. Se ha visto, incluso, que fármacos como diclofenaco o ketorolaco poseen acciones centrales, actuando respectivamente mediante β -endorfinas y a nivel de los receptores opioides tipo κ (Pepper, 2000). Aunque , como vemos, la situación es más compleja de lo que en un principio habíamos descrito, podríamos resumirla en la siguiente figura (Figura 1):

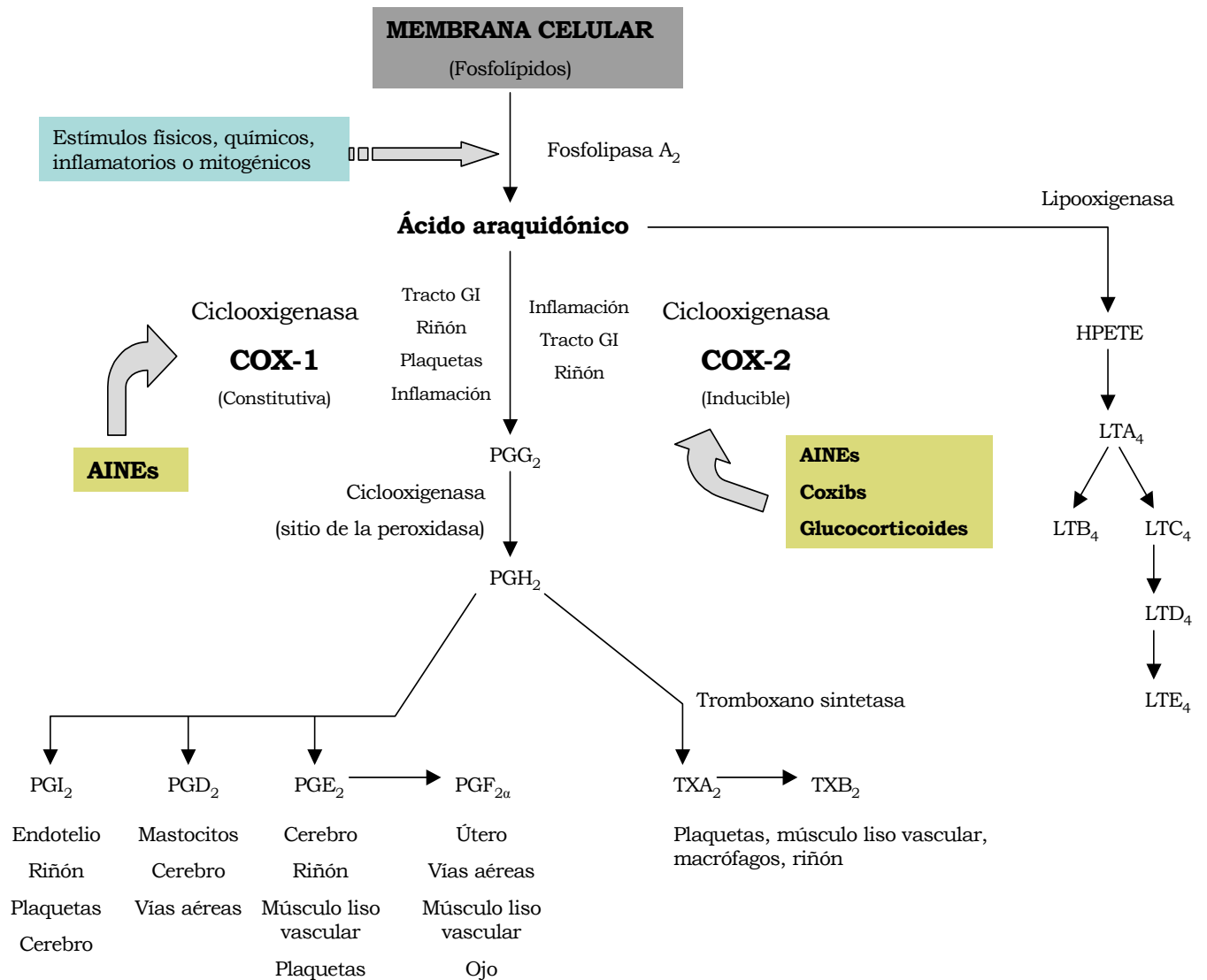


Figura 1. Liberación y síntesis de los principales eicosanoides a partir del ácido araquidónico. HPETE: ácido hidroxiperoxieicosatetranóico; LT: leucotrienos (Modificado de Pepper, 2000)

Aunque no podemos restar valor a las otras hipótesis que hemos comentado, vamos a considerar preferentemente el efecto de los AINEs sobre las dos isoformas de la COX, dado que se considera que ese es su principal mecanismo de acción.

Todos los fármacos de este grupo comparten ese modo de acción, pero no todos presentan la misma afinidad por la enzima. Unos fármacos tenderán a inhibir sobre todo la COX-1, otros actuarán preferentemente sobre la COX-2, algunos serán inhibidores exclusivos de la COX-2, y otros bloquearán ambas isoenzimas de forma equivalente. Aunque hay ciertas discrepancias, podríamos agrupar los fármacos, según su afinidad por la COX-1 o COX-2 en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Selectividad de los AINEs por las diferentes formas de COX

(A partir de Pepper, 2000; Vane et al, 1998, Kaplan-Machlis et al, 1999)

<i>INHIBICIÓN PREFERENTE DE COX-1</i>	<i>NO SELECTIVOS INHIBICIÓN EQUIVALENTE</i>	<i>INHIBICIÓN PREFERENTE DE COX-2</i>	<i>INHIBICIÓN SELECTIVA DE COX-2</i>
Aspirina			
Indometacina	Ibuprofeno	Diclofenaco	Celecoxib
Ketoprofeno	Naproxeno	Etodolaco	Rofecoxib
Piroxicam	Ketorolaco	Nabumetona	
Salicilatos	Tolmetina	Meloxicam	
Sulindaco			

De acuerdo con lo expuesto hasta ahora, el fármaco ideal para tratar las enfermedades reumáticas e inflamatorias sería aquel que presentara gran actividad inhibitoria sobre COX-2 y escasa o nula actividad sobre COX-1 (Day et al, 2000; Kaplan-Machlis et al, 1999). Tendríamos así un bloqueo de la cadena inflamatoria, del dolor y la fiebre, pero con una menor incidencia de efectos adversos debidos al bloqueo de la COX-1,

sobre todo a nivel gastrointestinal. Además, al inhibir sólo la COX-2, estas sustancias no influirían en la agregación plaquetaria y no aumentarían los tiempos de hemorragia (Kaplan-Machlis et al, 1999). La selectividad de COX-2 sobre COX-1 se debería sobre todo a los pobres efectos de ese compuesto sobre COX-1, y no a un aumento de la actividad inhibitoria sobre COX-2 (Jouzeau, 1997). El rango de actividades de los AINEs sobre las dos isoenzimas (Tabla 1) nos puede explicar las variaciones en los efectos adversos de los fármacos. Los fármacos que poseen una relación COX-2/COX-1 más favorable tendrán una actividad antiinflamatoria adecuada con menos efectos indeseables, tanto en estómago como en riñón, que los fármacos con una relación COX-2/COX-1 menos favorable (Vane et al, 1998).

Pero, como vimos anteriormente, no todo es tan simple. Ya se ha comentado que la COX-1 puede ser también inducida, al menos parcialmente, en situaciones de inflamación. Este hecho supone que un inhibidor específico de COX-2 podría no ser tan efectivo en esa situación como un inhibidor no selectivo (Kaplan-Machlis et al, 1999). Habría que buscar, por tanto, la ecuación perfecta para cada enfermo entre máxima eficacia antiinflamatoria y mínimos efectos adversos. No obstante, la inhibición selectiva de COX-2 no está exenta de potenciales problemas, debido a que esta isoforma de COX desempeña también funciones homeostáticas importantes en diversos sistemas, y su inhibición puede provocar efectos adversos en sitios como el riñón, el útero durante el embarazo y el estómago, donde puede retrasar la

cicatrización de úlceras en pacientes con *Helicobacter pylori* (Kaplan-Machlis et al, 1999; Colville-Nash et al, 2001).

3. FARMACOCINÉTICA DE LOS AINEs

En general, la mayoría de los AINEs comparten las mismas características farmacocinéticas. Como ácidos orgánicos que son, estos fármacos se absorben de forma rápida y casi completa cuando se administran por vía oral, y aunque la velocidad de absorción puede verse afectada por la administración de alimentos, no ocurre lo mismo con la cantidad total de fármaco absorbido (Pepper, 2000; Day et al, 2000). Este punto es importante, dado que la forma habitual de administración de estos fármacos es durante las comidas, para minimizar el daño local en la mucosa gástrica. El metabolismo de primer paso en el hígado es mínimo o no existe (Brooks et al, 1991).

Los AINEs se unen de forma importante, hasta un 90 %, a proteínas plasmáticas (albúmina), por lo que su volumen de distribución es bajo (Day et al, 2000; Brooks et al, 1991). No obstante, el grado de unión a proteínas depende de las dosis de fármaco, ya que la unión es saturable, disminuyendo el porcentaje a altas dosis (Pepper, 2000). El fármaco libre difunde a través de las membranas celulares y se une a la COX. La proporción de fármaco libre se verá afectada por múltiples factores, como la concentración plasmática de albúmina, sexo, edad,

interacciones con otros fármacos a este nivel, y alteraciones hepáticas o renales. En caso de insuficiencia renal o de hipoalbuminemia por cualquier otra causa, por ejemplo en pacientes con artritis reumatoide, la proporción de fármaco libre se verá incrementada (Day et al, 2000; Brooks et al, 1991). Al ser ácidos orgánicos, estos fármacos se acumularán en los sitios de inflamación, como el líquido sinovial de las articulaciones (Pepper, 2000; Insel, 1996).

La mayoría de los AINEs se metaboliza por conjugación u oxidación en el hígado a compuestos inactivos, aunque algunos como sulindaco o nabumetona, que realmente son profármacos, son convertidos a compuestos activos (Day et al, 2000; Insel, 1996). Los AINEs se excretan normalmente por vía urinaria, bien por filtración glomerular o bien por secreción tubular (Insel, 1996). La excreción de algunos AINEs como fenoprofeno, naproxeno, diflunisal, ketoprofeno o indometacina se verá reducida en caso de que exista alteración en la función renal, aunque en general se puede decir que la eliminación de los AINEs disminuirá con la edad (Day et al, 2000; Brooks et al, 1991).

La duración de acción dependerá del fármaco del que se trate. Mientras el efecto de la aspirina depende de la velocidad de síntesis de nueva COX, el resto de los fármacos basará la duración de su acción en el tiempo que tarde el organismo en eliminarlos, es decir, de su semivida. Esto es debido a que la COX es inactivada de forma irreversible por la

aspirina, pero de forma reversible por el resto de los agentes (Insel, 1996).

Se ha clasificado a los AINEs en dos grupos, atendiendo a su semivida: aquellos con vida corta (< 6 horas) y aquellos con vida media larga (>10 horas). Entre los primeros tendríamos aspirina, diclofenaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, tolmetina y otros. En el segundo grupo tendríamos diflunisal, nabumetona, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilatos, sulindaco o tenoxicam (Brooks et al, 1991). En diversos estudios se ha observado que los AINEs con vida media corta, que se administran varias veces al día, presentan en general menos complicaciones digestivas (Day et al, 2000) y renales que los compuestos de vida media larga, probablemente por la inhibición mantenida en el tiempo de la ciclooxigenasa en estos sistemas (Henry et al, 1997).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS AINEs

La principal indicación de estos fármacos sería el tratamiento de las enfermedades reumáticas e inflamatorias. La mayoría de los AINEs están aprobados en nuestro país para el tratamiento de la artritis reumatoide salvo los que tienen su uso limitado a sólo unas dosis por mayor riesgo de efectos adversos (ketorolaco), el paracetamol porque no presenta actividad antiinflamatoria, metamizol, clonixinato de lisina,

dexketoprofeno, nimesulida y rofecoxib. Los AINEs no alteran el curso de la enfermedad, tan sólo tratarían los principales síntomas. Otras enfermedades para las que los AINEs estarían indicados a dosis antiinflamatorias serían la artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, tendinitis, bursitis, hombro doloroso y episodios agudos de gota (Pepper, 2000; Insel, 1996). En el caso de la osteoartritis, a la que no se considera una enfermedad inflamatoria, salvo los brotes episódicos, estos fármacos se usarían como analgésicos, es decir, a dosis inferior a las que se emplean como antiinflamatorias. El fármaco de primera elección habría de ser el paracetamol.

Los efectos analgésicos de los AINEs se consiguen a nivel central y periférico. Cuando se produce una reacción inflamatoria, las PGs que se sintetizan van a sensibilizar las fibras nerviosas encargadas de transmitir los impulsos dolorosos. El resultado es que se percibirá dolor con estímulos que normalmente no son dolorosos. Al bloquearse la síntesis periférica de PGs, el umbral del dolor volverá al punto de partida. También se ha visto que los AINEs actuarían a niveles espinal y supraespinal, aunque no se sabe aún cuál de las isoenzimas de la COX estaría implicada en el componente central del dolor (Jouzeau, 1997). En general, los AINEs son eficaces en dolores leves o moderados en diversas localizaciones, controlándose mejor los dolores inflamatorios o postoperatorios crónicos que los neurogénicos o viscerales (abdomen agudo, cólicos renales o biliares, pericarditis, infarto de miocardio). Los AINEs carecen de los efectos secundarios centrales de los opiáceos y no

cambian la percepción de otras sensaciones distintas al dolor. La combinación de opiáceos y AINEs es sinérgica, ya que la acción periférica de los AINEs complementa a la central de los opiáceos (Pepper, 2000; Insel, 1996).

Como antipiréticos, reducen la temperatura corporal en los estados febriles debidos a inflamación, daño tisular, infección, rechazo de injertos o tumores; este aumento de temperatura se debe a la sobreproducción de PGs (PGE₂ principalmente) e IL-1 en el hipotálamo. Mediante el aumento de AMPc a este nivel, aumenta la producción de calor y disminuye la eliminación del mismo. Todos los AINEs bloquean esta respuesta mediante la inhibición de la producción de PGs, y en el caso del AAS, también de IL-1 (Pepper, 2000; Insel, 1996).

Otras indicaciones para el uso de los AINEs serían el tratamiento de la dismenorrea, la prevención de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares (AAS) y el cierre del ductus arteriosus en neonatos (indometacina). Algunos de los usos más comunes de los AINEs, sin que estén propiamente indicados, serían el tratamiento y profilaxis de las crisis de migraña o el tratamiento sintomático de las quemaduras solares. En la actualidad se investigan otros usos de los AINEs, sobre todo en lo referido a la inhibición de la COX-2, en patologías tales como el cáncer gástrico y su prevención, la reducción de riesgo de poliposis y cáncer de colon y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. En todas ellas se ha visto que esta enzima puede tener un papel

importante, probablemente debido a que en su fisiopatología puede estar implicado, en algún momento, un proceso inflamatorio (Lipsky, 1999; Stewart et al, 1997). De hecho, se ha detectado un aumento de la expresión de COX-2 en la mayoría de los tumores colorrectales humanos, especialmente carcinomas (y adenomas en menor medida), por lo que esta enzima puede constituir una diana terapéutica interesante (Eberhart et al, 1994).

5. INTERACCIONES DE LOS AINEs

Como cualquier grupo de fármacos, los AINEs presentan una serie de interacciones, tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico, con diversos fármacos. Las interacciones farmacocinéticas pueden referirse a la acción de los AINEs sobre el metabolismo o la eliminación de otros compuestos como metotrexate, litio, digoxina o difenilhidantoína; 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 AINEs (metoclopramida y cafeína aumentando la de aspirina, colestiramina y antiácidos disminuyendo la de AINEs en general), o su aclaramiento (zafirlukast, fluconazol o

fluvastatina disminuyen el de celecoxib; probenecid el de AINEs 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 del resto de AINEs 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 glutathion 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 (Pepper , 2000; Brooks et al, 1991).

Las interacciones de tipo farmacodinámico serán más importantes desde la óptica de este trabajo, ya que las referentes a los AINEs 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 (IC) o hipertensión (HTA), 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 AINEs), alcohol (daño de la mucosa gástrica potenciado por AINEs) y agentes hipoglucemiantes (potenciación de sus efectos por salicilatos) (Pepper , 2000; Brooks et al, 1991).

Se piensa que el camino común de interacción con diuréticos, IECAs y β -bloqueantes vendría dado por la inhibición de la síntesis de PGs a nivel renal y vascular. Por un lado, el bloqueo de la producción de PGs en el riñón va a producir retención de agua y sales (sodio), y en los vasos va a aumentar el grado de constricción de los mismos. Todo ello llevará a reducir el efecto terapéutico antihipertensivo de todos estos fármacos (Brooks, 1998; Johnson, 1995; Davis et al, 1986). El grado de interferencia de los AINEs en el control de la HTA dependerá del fármaco elegido para tratar esta condición y el grado de inhibición de PGs requerido para modificar su acción antihipertensiva (Whelton, 1999).

En cuanto a los diuréticos, se ha observado que los efectos terapéuticos de furosemida se deben al menos en parte a la estimulación de la síntesis de PGs, por lo que la inhibición de la misma por parte de algún AINE también contribuiría a disminuir el efecto terapéutico del diurético (Davis et al, 1986). De hecho, se ha visto en muchos estudios que los AINEs disminuyen la respuesta natriurética a los diuréticos de asa, por aumentar la reabsorción de sodio a nivel del segmento grueso ascendente del asa de Henle (Herchuelz et al, 1989; Whelton, 1999). En

un estudio en voluntarios sanos se comprobó que la restricción de sodio en la dieta afecta significativamente la interacción entre AINEs (indometacina) y diuréticos de asa (torasemida). La respuesta natriurética tras la administración de torasemida se vio reducida significativamente por indometacina si se administraba una dieta baja en sodio, probablemente porque la hiponatremia produciría un aumento en el flujo renal tras administrar el diurético, respuesta que se bloquearía de forma más evidente en esta situación que en caso de tener un balance de sodio normal (Herchuelz et al, 1989). Este hecho es importante porque un número importante de pacientes que toman diuréticos, bien por HTA o bien por IC, tendrán cierto grado de hiponatremia, por lo que serán especialmente sensibles a este tipo de interacción.

En lo que se refiere a los IECAs, desde hace tiempo se mantiene que ejercen parte de su acción debido al aumento en la producción de PGs, al igual que ocurre con algunos diuréticos. Así, se ha visto que captoprilo estimula, vía liberación de ácido araquidónico y activación de fosfolipasa, la síntesis de PGE₂ y PGI₂. Además, el bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) hace que se acumule bradicinina, que entre otras acciones, posee gran potencial vasodilatador (Nawarskas et al, 1998). Dado que este último es un mecanismo de acción básico para el efecto de los IECAs, los efectos adversos de los AINEs sobre el control de la presión arterial son más marcados en el caso de hipertensión hiporreninémica, ya que estos pacientes presentan

una menor capacidad de compensación (disminución en la secreción de renina) durante las fases de boqueo de síntesis de PGs por AINEs (Whelton, 1999).

Aunque el mecanismo farmacológico parece estar claro desde hace más de 20 años, no existe unanimidad en el resultado de los estudios, quizás por la gran heterogeneidad de los mismos. Pocos han sido controlados con placebo, en general fueron de escasa duración y en la mayoría se administraron dosis únicas de IECAs. Mientras que algunos estudios muestran un efecto significativo de los AINEs (preferentemente aspirina, que es el fármaco que se administrará de forma más probable a pacientes con enfermedades cardiovasculares) en la eficacia antihipertensiva de los IECAs, otros no encuentran cambios importantes en la presión arterial en voluntarios sanos tras la administración conjunta de ambos fármacos (AAS 100 mg/día más captoprilo 50 mg/día) durante siete días (Nawarskas et al, 1998). El AAS se diferencia de otros AINEs en que la inhibición de la síntesis de prostanoïdes que produce es dependiente de la dosis. A dosis bajas, inhibe selectivamente la síntesis de TXA₂ en las plaquetas, sin que presente un efecto apreciable en la síntesis renal de PGs. A dosis altas, mayores de 160 mg/día, reduce la síntesis de PGs de forma sistémica. De aquí se puede deducir que dosis altas de AAS tendrán más probabilidad de minimizar el efecto terapéutico de los IECAs en la medida en que éste sea debido en parte a la síntesis de PGs. Pero

existen probablemente variaciones interindividuales para esta interacción, según se ha deducido de otro estudio (Guazzi et al, 1998).

Se ha comprobado que los pacientes con IC, probablemente por la producción aumentada de PGs debida a su estado patológico de vasoconstricción, son más sensibles al bloqueo de la COX que producen los AINEs, produciéndose una disminución del beneficio de los IECAs y un empeoramiento de su situación clínica. En otros estudios a gran escala, entre ellos el SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) y el CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study), se ha observado que los beneficios en la mortalidad de los pacientes con IC que reciben IECAs, se vieron disminuidos en los pacientes que a su vez recibieron aspirina o dipiridamol (SOLVD) (Al-Khadra et al, 1998) o AAS (CONSENSUS II) (Nguyen et al, 1997). No parece haber unanimidad sobre la contribución relativa de las distintas PGs y los efectos que su inhibición produciría en la presión arterial. Esto, unido a que los estudios con dosis bajas de aspirina no muestran efectos hemodinámicos significativos de la interacción en pacientes con HTA, y que los estudios con dosis altas son contradictorios, no permite establecer una contraindicación clara sobre el uso conjunto de ambos tipos de fármacos. De todos modos ciertos autores aconsejan precaución en pacientes con esta combinación de fármacos, sobre todo en el caso de IC, en los que se recomienda monitorización frecuente de la presión arterial y de otros parámetros clínicos (Nawarskas et al, 1998). Otros autores aconsejan, si existe preocupación por parte del

médico ante la posible interacción, prescindir de la terapia con AAS en pacientes con disfunción ventricular postinfarto o IC, ya que los beneficios de los IECA en dichos casos están más que demostrados (Cleland et al, 1995).

Los AINEs parecen tener un efecto importante sobre la eficacia antihipertensiva de los fármacos β -bloqueantes. Estos agentes disminuyen la presión arterial bloqueando la síntesis de renina. Dado que los AINEs comparten este efecto, pueden regular a la baja la actividad de renina plasmática, con lo cual dejan a los β -bloqueantes sin sustrato sobre el que actuar. Además, se elimina la contribución de las PGs vasodilatadoras estimuladas por los β -bloqueantes, lo que también tiende a disminuir la respuesta a estos fármacos (Whelton, 1999; Johnson et al, 1994).

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 rofecoxib. En cuanto a las interacciones

farmacodinámicas que presentan estos fármacos, al igual que el resto de los AINEs, se deben principalmente a la inhibición de la producción de PGs a nivel renal. Al no poseer actividad antiplaquetaria, se preferirían estos fármacos a otros AINEs en caso de pacientes que estén en tratamiento antitrombótico. De todos modos, hasta el momento no se ha establecido claramente el perfil de interacciones de estos fármacos relativamente nuevos (Garnett, 2001).

6. EFECTOS ADVERSOS DE LOS AINEs

Si bien los AINEs como grupo comparten una serie de propiedades terapéuticas, también es cierto que presentan una serie de efectos adversos comunes a todos ellos (Insel, 1996). Es este perfil de efectos adversos el mayor problema que presenta el tratamiento con AINEs. De todos los acontecimientos adversos que se comunican a las agencias de farmacovigilancia en todo el mundo, los relacionados con el grupo de los AINEs constituyen el grupo más frecuente, llegando a suponer hasta un 25% del total (Day et al, 2000; Brooks, 1998; Shimp, 1998). El espectro de reacciones adversas es variado, siendo éstas más frecuentes en las personas de edad avanzada, probablemente por una combinación de disminución de la eliminación de los fármacos y un aumento de la sensibilidad al mismo (Day et al, 2000; Brooks, 1998; Johnson et al, 1995). Con el envejecimiento se producen, además, otros cambios

farmacocinéticos, como disminución de la unión de fármacos a proteínas y un ligero aumento de los volúmenes de distribución. Todo ello, junto a lo anterior, hace que los pacientes ancianos sean más propensos a presentar toxicidad por la toma de AINEs (Adelizzi, 1994; Woodhouse et al, 1987; Girgis et al, 1994). Este hecho es importante, dado que es este segmento de población el que va a utilizar estos fármacos con mayor frecuencia, ya que la prevalencia de los cuadros de dolor crónico por causas tales como osteoartritis, cáncer, herpes zóster y otras, es mucho mayor que en pacientes más jóvenes (Shimp, 1998).

Como ya señalamos en la introducción, existen estudios en diversos países que señalan que hasta un 40-50% de las prescripciones de AINEs corresponden a pacientes por encima de 60 años (Johnson et al, 1995; Shimp, 1998). A esto habría que añadir los fármacos de venta libre, puesto que en muchos países es frecuente encontrar en supermercados y droguerías diversos tipos de AINEs. No es extraño encontrar pacientes ancianos que viven solos y no tienen control ninguno de la toma de medicación, que en ocasiones es indiscriminada y a demanda. Estos pacientes, además, suelen presentar varias patologías y toman diversos medicamentos, lo que hace que el riesgo de interacciones y efectos adversos aumente de forma importante (Johnson et al, 1995). No hay que olvidar, por último, el coste de los efectos adversos de los tratamientos, que ha de ser sumado al coste de los tratamientos en si. Ello va a suponer una carga económica adicional realmente importante para los sistemas de salud, teniendo en cuenta

que muchas veces estos efectos adversos pueden ser evitados (Herings et al, 2001).

6.1 TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

El mayor porcentaje de efectos adversos asociados al uso de AINEs ocurre a nivel GI (Pepper, 2000). El daño puede aparecer, en mayor o menor grado, desde el esófago hasta el recto, siendo más frecuente en la porción gastroduodenal (Henry, 1988). Existen diversos síntomas, de más o menos gravedad, que aparecerán hasta en un 30 % de los pacientes que toman AINEs de forma regular (Day et al, 2000); los más frecuentes son dispepsia, dolor epigástrico, pirosis y náuseas. También pueden aparecer diarrea, estreñimiento y dolor abdominal. Pero sin duda, es la tendencia de los AINEs a provocar irritación, erosión y, en último caso, ulceración de la mucosa gástrica, con el consiguiente riesgo de complicaciones tales como hemorragia, perforación u obstrucción al tránsito, la que más puede preocupar al clínico y al paciente.

Esta relación entre el uso de AINEs y daño mucoso se ha visto tanto en voluntarios sanos como en pacientes afectados de osteoartritis (Jouzeau et al, 1997). Se han detectado lesiones endoscópicas, que van desde eritema hasta ulceraciones francas, hasta en un 20-30 % de sujetos tratados con AINEs, independientemente de si presentaban síntomas o

no (Day et al, 2000). Hasta un 15-20 % de los pacientes en tratamiento con estos fármacos desarrollará una úlcera en algún momento, y en torno a un 3 % de ellos presentará algún cuadro de hemorragia o perforación (Jouzeau et al, 1997). La presencia de dispepsia o sangre oculta en heces, o los hallazgos endoscópicos no parecen predecir de forma precisa qué pacientes desarrollarán complicaciones con el tiempo (Pepper, 2000; Day et al, 2000).

Los AINEs producen daño GI de dos formas, local y sistémica. De forma local, debido a su carácter ácido, afectan a la capa de moco, con la consiguiente pérdida de la función de barrera y permiten la retrodifusión del ácido gástrico hacia las células, lo que provocará daño tisular (Insel, 1996). Además, se produce un atrapamiento iónico del fármaco por parte de las células epiteliales, lo que también contribuye al daño mucoso (Jouzeau et al, 1997). Este efecto local se puede reducir parcialmente administrando el fármaco con comida. El efecto tóxico GI por vía sistémica es consecuencia de la inhibición de la formación de PGs. El efecto protector gástrico de las PGs se debe a que reducen la secreción ácida del estómago, producen dilatación de los vasos de la mucosa gástrica, provocan la secreción de moco que forma una barrera física con función protectora y estimulan la secreción de bicarbonato. Por ello, el bloqueo de la formación de PGs, especialmente PGI₂ y PGE₂, hará que se pierda la protección natural del estómago, y por tanto aumentará la susceptibilidad del estómago a las lesiones (Insel, 1996; Jouzeau et al, 1997).

Se ha observado que existe una serie de factores independientes para el desarrollo de complicaciones de las úlceras, como son la edad, el sexo masculino, la dosis del fármaco, el uso concomitante de corticoides, AAS a dosis baja o anticoagulantes orales, tabaco, alcohol y sobre todo, episodios previos de complicaciones (Hernández-Díaz et al, 2001). No todos los AINEs presentan la misma capacidad para producir complicaciones GI. Muchos estudios farmacoepidemiológicos presentan limitaciones, como la equivalencia de dosis entre AINEs, diferentes criterios en cuanto a la definición de casos o distintos objetivos (Jouzeau et al, 1997). Algunos autores, no obstante, han establecido a partir de estudios retrospectivos realizados con bases de datos en el Reino Unido, diversas clasificaciones de los fármacos según el riesgo de sangrado o perforación GI (Hernández-Díaz et al, 2001; McCarthy, 1999). En general se ha establecido que es ibuprofeno el fármaco que menor riesgo de complicaciones presenta, aunque es posible que ello se deba a que habitualmente se administra a dosis bajas (Jouzeau et al, 1997), ya que a dosis antiinflamatorias el riesgo de presentar complicaciones es 6 veces mayor que en pacientes que no reciben el fármaco (Hernández-Díaz et al, 2001). Le seguirían en la clasificación de riesgo, fenoprofeno, flurbiprofeno, diflunisal, sulindaco, tenoxicam, nabumetona, naproxeno y diclofenaco. Más riesgo que estos últimos presentan ketoprofeno e indometacina, y son piroxicam y azapropazona los fármacos que más riesgo mostrarían, aunque paradójicamente, este último sea un inhibidor débil de la COX (Jouzeau et al, 1997; McCarthy, 1999). No obstante, los pacientes que reciben cualquier AINE

a dosis medias o bajas, presentan un riesgo entre 2 y 3 veces mayor de complicaciones GI que la población que no consume AINEs (Hernández-Díaz et al, 2001). En el Reino Unido, se calcula que hasta 300 sangrados digestivos por cada 100000 habitantes/ año pueden ser atribuidos a los AINEs (Hernández-Díaz et al, 2001; Gabriel et al, 1991). Estas cifras nos dan idea de las consecuencias económicas que también pueden derivarse de la toxicidad por AINEs. Sin contar los costes indirectos, como la pérdida de productividad, ni las revisiones o procedimientos diagnósticos ambulatorios tras el alta, tan solo teniendo en cuenta el coste de las hospitalizaciones y de las prescripciones de agentes protectores gástricos (85 % del coste total), el gasto sanitario alcanza en Estados Unidos cifras astronómicas (2000 millones de dólares/año) (MacDonald, 2000).

Por todas estas razones, la hipótesis de que la inhibición selectiva de COX-2 traería consigo menos efectos adversos GI ha llevado al desarrollo de fármacos que actúan a ese nivel específicamente, y hasta ahora existen dos en el mercado, aunque con diferentes indicaciones. Rofecoxib está aprobado para el tratamiento de los síntomas de la osteoartritis, mientras que celecoxib también está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide (Everts et al, 2000). Los dos fármacos han demostrado en diversos estudios tanto su eficacia antiinflamatoria como su mejor perfil de efectos adversos GI.

En lo que respecta a rofecoxib, éste ha demostrado en todo el rango de dosis (12.5-50 mg), en tratamientos entre 6 y 24 semanas, una eficacia similar a la de ibuprofeno (800 mg) en el tratamiento de pacientes con osteoartritis, con mejor tolerancia y menor incidencia de úlceras detectadas por vía endoscópica que ibuprofeno (Day et al, 2000b; Hawkey et al, 2000). Asimismo, a dosis de 50 mg al día (doble de la dosis máxima recomendada), presenta una eficacia antiinflamatoria similar a naproxeno (500 mg cada 12 horas) en pacientes con artritis reumatoide, con una incidencia significativamente menor de acontecimientos adversos gastrointestinales (Bombardier et al, 2000). En un análisis combinado de 8 estudios en fase I Ib-III de rofecoxib en pacientes con osteoartritis, de duración y objetivos variados, se ha visto que la incidencia de úlceras sintomáticas, perforación o sangrado es menor en los pacientes que reciben este tratamiento que en el caso de recibir un AINE clásico (Langman et al, 1999).

Por lo que se refiere a celecoxib, también ha demostrado su eficacia y seguridad a distintas dosis en diversos estudios (Clemmet et al, 2000). Dosis de 100, 200 o 400 mg dos veces al día han demostrado ser tan eficaces como 500 mg de naproxeno dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, con una incidencia significativamente menor de detección endoscópica de úlceras (Simon et al, 1999). En el estudio CLASS, llevado a cabo en más de 8000 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide, se compararon dosis habituales de ibuprofeno (800 mg/8 h), diclofenaco (75 mg/12 h) y 400 mg /12 h de celecoxib (doble

de la dosis máxima recomendada). Los primeros resultados indicaron que la incidencia de úlceras sintomáticas y complicaciones de las mismas (objetivo combinado) era menor en los pacientes que recibieron celecoxib; este descenso en la toxicidad era mayor entre los pacientes que no recibían tratamiento concomitante con aspirina (Silverstein et al, 2000). No obstante, la FDA estimó a la vista de los resultados finales de este estudio que celecoxib no era más seguro que ibuprofeno o diclofenaco en cuanto al riesgo total de acontecimientos adversos GI. El uso concomitante de aspirina en los pacientes con riesgo cardiovascular probablemente dificultó un análisis comparativo más preciso (FDA Advisory Committee, 2001).

Como hemos comentado previamente, se ha visto que la expresión de COX-2 está aumentada durante el proceso de cicatrización de las úlceras gástricas, por lo que aun teniendo en cuenta que los inhibidores selectivos de COX-2 han demostrado un mejor perfil de seguridad GI, estos fármacos no se diferenciarían apenas de los AINEs clásicos en esta situación. Algunos autores estiman conveniente utilizar formas de analgesia alternativas durante el tiempo que dure el proceso de curación de la úlcera (Colville-Nash et al, 2001; Schnitzer, 2001a).

En resumen, los efectos GI de los AINEs son los que se observan con mayor frecuencia, pueden llegar a ser de gravedad y suponen una carga económica y asistencial de gran magnitud. El desarrollo de nuevos compuestos más selectivos en la inhibición de COX-2 puede tener

efectos beneficiosos en cuanto a que han demostrado un mejor perfil de seguridad a nivel GI y una eficacia similar a los AINEs clásicos.

6.2 TOXICIDAD RENAL

El riñón es el segundo órgano más frecuentemente afectado por los efectos adversos de los AINEs (Stichtenoth et al, 2000). Estos fármacos pueden afectar al riñón de dos formas, bien modificando la función renal o bien produciendo daño tisular, siendo los efectos funcionales más frecuentes e importantes (Day et al, 2000). Las PGs actúan como moduladores de ciertas funciones fisiológicas en el riñón, por lo que el tratamiento con AINEs tendrá efectos potenciales en las mismas. Es importante señalar que las PGs no son primordiales en la regulación de la función renal en los individuos sanos, sino que actúan en conjunción con otra serie de mediadores que pueden mantener la fisiología normal del riñón aún en ausencia de aquellas.

La producción de PGs se estimula en condiciones de stress, como puede ser la disminución del flujo renal. Por tanto, serán los individuos con patologías que provoquen un descenso en la perfusión renal, tales como cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), insuficiencia renal crónica (IRC), edad avanzada, lupus sistémico eritematoso (nefritis lúpica), hiperreninemia, hiperaldosteronemia o situaciones de hipovolemia como deshidratación, tratamiento con

diuréticos, sepsis o shock los que más probabilidad tendrán de presentar complicaciones por la inhibición de la síntesis de PGs por AINEs (Day et al, 2000; Insel, 1996; Whelton et al, 1991, Whelton, 2000). Se ha estimado que hasta un 20 % de los pacientes que toman AINEs están en riesgo de desarrollar toxicidad renal por pertenecer a alguna de estas categorías (Whelton, 1999). En estos pacientes, por la activación de reflejos presores, hay una respuesta aumentada a noradrenalina y angiotensina II, que se compensa con el incremento en la producción de PGs vasodilatadoras. Al ser la perfusión renal más dependiente de PGs que en individuos sanos, la inhibición de éstas puede dar lugar a cuadros de insuficiencia renal aguda; ésta es la forma más frecuente e importante de toxicidad renal de los AINEs en ancianos, que aparte de los cambios propios del envejecimiento, suelen padecer con más frecuencia patologías como las citadas previamente (Johnson et al, 1995).

Las PGs más importantes en el riñón son la PGE₂ y la PGI₂. La primera está relacionada con la regulación de la reabsorción de sodio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo colector, y actúa como factor contrarregulador bajo condiciones de aumento de la reabsorción de sodio (Brater, 1999). Además inhibe a los linfocitos y a otras células implicadas en respuestas alérgicas e inflamatorias que pueden jugar cierto papel en algunos síndromes renales producidos por AINEs (Whelton et al, 1991). La PGI₂ o prostaciclina aumenta la secreción de potasio al estimular la secreción de renina y activar el

sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que al final lleva a un aumento en la secreción de aldosterona, que será responsable de la excreción aumentada de potasio en el túbulo contorneado distal y en el túbulo colector. Además, la prostaciclina actúa como vasodilatador, aumentando el flujo renal y la tasa de filtración glomerular en condiciones de bajo volumen circulante, lo que da lugar a un mayor flujo tubular y un aumento en la secreción de potasio. Otras PGs que actúan en menor medida serían la $\text{PGF}_{2\alpha}$, que aumenta también la excreción de sodio y agua y posee efectos vasoconstrictores; la PGD_2 es vasodilatadora y el TXA_2 es vasoconstrictor (Whelton et al, 1991).

En general, los prostanoides contribuyen a la circulación regional al afectar al tono vascular local, junto con otros muchos mediadores. Como ya se ha comentado, este hecho es importante en ciertas situaciones patológicas; en esos casos, las PGs vasodilatadoras (PGE_2 , PGI_2 y PGD_2) desvían el flujo sanguíneo regional de las nefronas corticales a las yuxtamedulares. El resultado es un aumento en la diuresis y natriuresis debido a la reducción en la hipertonicidad medular y a un aumento en la presión intersticial (Whelton et al, 1991). No obstante, existe un mecanismo de compensación en casos de bajo volumen circulante, a través de la liberación de renina por la PGI_2 y la síntesis de TXA_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$, que provocará constricción mediada por angiotensina II de la arteriola eferente, con lo que se “maquilla” en parte la alteración en la perfusión renal (Whelton, 1999). Además, las PGs

antagonizan el efecto de la hormona antidiurética (ADH) (Insel, 1996; Whelton et al, 1991).

La inhibición de PGE₂ puede provocar un aumento en la reabsorción de sodio y causar edema periférico, que es el efecto secundario más frecuente (Pepper, 2000; Insel, 1996; Whelton et al, 1991; Brater, 1999). Esta retención de fluidos ocurre hasta en un 5 % de la población general (Whelton, 2000), con cifras de hasta un 25 % en pacientes con especial riesgo (Day et al, 2000), y suele acontecer al principio del tratamiento. Aunque suele ser leve, en torno a 1-2 kg de incremento de peso, el aumento en la reabsorción de sodio puede dar lugar a edema marcado, con importantes ganancias de peso y exacerbaciones de cuadros de insuficiencia cardiaca. La frecuencia de esta complicación la explican algunos autores como resultado de los múltiples mecanismos por los que los AINEs interfieren con el metabolismo de agua y sodio, ya que pueden actuar a nivel del transporte de sodio, sobre la inhibición de la ADH, o sobre la distribución del flujo desde las nefronas corticales a las yuxtamedulares (Whelton et al, 1991). La inhibición de la PGE₂ y el aumento consiguiente en la reabsorción de sodio se traduce clínicamente, según algunos estudios, en una disminución de hasta un 15-20 % en la respuesta a los diuréticos, sobre todo los que actúan en el asa de Henle (Brater, 1999).

La inhibición de la síntesis de PGs en el riñón puede producir también un aumento en las cifras séricas de potasio. Esta hiperpotasemia puede ser resultado de varios mecanismos, como un aumento en la reabsorción de potasio como consecuencia de la disminución en la disponibilidad de sodio en el túbulo distal, o la supresión de la secreción de renina inducida por las PGs (Insel, 1996). Existe un mayor riesgo de que ocurra esta complicación en pacientes con enfermedad renal previa, ICC, diabetes mellitus, mieloma múltiple y en pacientes que reciben tratamiento con IECAs, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o ciclosporina (Pepper, 2000; Day et al, 2000; Whelton et al, 1991). Parece que esta complicación es más frecuente con indometacina, y puesto que ha producido hiperpotasemia incluso en pacientes sin factores de riesgo aparentes, se especula que pueda tener efectos directos en la captación celular de potasio (Whelton et al, 1991).

En los supuestos ya citados de patologías y situaciones que cursan con disminución de la perfusión renal, la interrupción farmacológica de la acción contrarregulatoria de las PGs en la homeostasis puede producir alteraciones funcionales importantes en el riñón. Al administrarse AINEs, los efectos vasoconstrictores de noradrenalina y angiotensina II, que han sido activados por la contracción del volumen circulante, quedarán sin compensación por parte de las PGs, por lo que el riesgo de uremia e incluso isquemia renal aumenta (Pepper, 2000, Whelton et al, 1991; Henry et al, 1997). Esta complicación no es muy frecuente,

aunque se ha visto que hasta un 15 % de los cuadros de insuficiencia renal aguda por medicamentos se pueden atribuir a los AINEs (Delmas, 1995). Se caracteriza en un principio por elevación de los valores de creatinina sérica, nitrógeno uréico y potasio sérico, junto con una ligera ganancia de peso y una disminución del volumen de orina. Suele establecerse unos días después de comenzar el tratamiento con AINEs, y es reversible tras suspender el mismo si el diagnóstico se hace a tiempo; si no, puede progresar rápidamente en los pacientes con mala función renal previa, hasta necesitar diálisis (Whelton, 1999). Se ha observado que esta complicación aparece más rápido en el caso de AINEs de semivida corta, como ibuprofeno, en comparación con fármacos como sulindaco o piroxicam, probablemente porque los primeros alcanzan el estado estacionario y su máximo efecto antes que los de semivida más larga (Whelton et al, 1991). Sin embargo, son estos últimos (semivida superior a 12 horas) los que presentan un mayor riesgo de provocar fallo renal, probablemente porque producen una inhibición mantenida de la COX renal, privando a los riñones de un tiempo suficiente de recuperación durante el intervalo de dosis (Henry et al, 1997).

En lo referente a la edad, existen estudios epidemiológicos en los que se ha visto que el riesgo de ingreso hospitalario por fallo renal agudo aumenta en más de un 50 % en los pacientes mayores de 65 años que toman AINEs comparados con los que no reciben esa medicación y que ese riesgo depende de la dosis. Se estima que la prescripción de AINEs

produce un exceso de 25 hospitalizaciones por fallo renal por cada 10000 años de uso. Es decir, es una causa relativamente poco frecuente pero evitable de ingreso (Griffin et al, 2000). De todas formas, los estudios que se basan en hospitalizaciones por fallo renal tienen limitaciones importantes, ya que es posible que durante el seguimiento ambulatorio se suspendiera el tratamiento con AINEs a cierto número de pacientes basándose en alteraciones analíticas; esa actuación ha podido evitar un número más o menos importante de ingresos.

No obstante, en un estudio de cohortes a gran escala, en más de 11000 pacientes inicialmente sanos, a los que se siguió durante una media de 14 años, no se ha observado una asociación importante entre el uso de aspirina, paracetamol u otros AINEs, y el desarrollo de alteraciones en la función renal. Para los autores, los resultados de otros estudios indican que los pacientes en tratamiento analgésico crónico tienen más enfermedades que los que no lo están, y que algunas de estas enfermedades han podido provocar el aumento del uso de analgésicos y modificar los resultados de los estudios. La principal limitación de este estudio es que se ha realizado exclusivamente en varones inicialmente sanos, la mayoría menor de 60 años, con lo cual el resultado no se puede extrapolar a todas las poblaciones (Rexrode et al, 2001).

Otros efectos adversos menos frecuentes incluirían nefritis intersticial y necrosis papilar. En contraste con otras complicaciones renales que se establecen en poco tiempo, la nefritis intersticial puede aparecer tras

meses o incluso años de tratamiento (Whelton et al, 1991, Brater, 1999). En un principio, la clínica es insidiosa, manifestándose como una reducción en la función tubular y en la capacidad de concentrar la orina, aunque después puede progresar a fallo renal irreversible si no se suspende el fármaco. Es más frecuente en mujeres y ancianos, aunque no se han identificado con precisión los factores de riesgo (Insel, 1996). No se conoce con seguridad el mecanismo fisiopatológico, aunque se piensa que la inhibición de la síntesis de PGs hace que el acúmulo de ácido araquidónico se desvíe hacia la vía de la lipooxigenasa, lo que produciría un aumento en la síntesis de leucotrienos y por tanto, de la respuesta inflamatoria a través del reclutamiento de linfocitos T. Además, los leucotrienos aumentarían la permeabilidad vascular en los capilares glomerulares y peritubulares, provocando proteinuria y nefritis intersticial (Whelton et al, 1991, Brater, 1999). Se piensa que la estructura del fármaco tendría algo que ver en el desarrollo de esta complicación, ya que la mayoría de los casos se han observado en pacientes tratados con fenoprofeno, aunque puede aparecer con cualquier AINE (Whelton et al, 1991, Brater, 1999).

La necrosis papilar renal es la complicación más severa, aunque también es la más rara. Puede deberse a sobredosis de estos fármacos en pacientes deshidratados, o al uso crónico, de combinaciones de analgésicos como paracetamol y aspirina (Insel, 1996; Whelton, 1999). Esta complicación es más frecuente en mujeres tomadoras crónicas de analgésicos de venta libre, y el mecanismo por el que se produce no esta

claro, aunque se especula con que la depleción de glutatión producida por la aspirina provocaría que los metabolitos tóxicos del paracetamol actuarían sobre las células renales, produciendo su muerte (Whelton et al, 1991).

Como hemos comentado, la capacidad de los AINEs para influir en la fisiología renal y producir efectos adversos, se basa en la inhibición que producen de la síntesis de PGs. Por tanto se puede decir que los inhibidores selectivos de COX-2 tendrán potencial para producir efectos adversos dependiendo de la importancia relativa que tenga la COX-2 en la formación de PGs en el riñón. Hasta hace relativamente poco se pensaba que éstas se formaban debido a la acción exclusiva de la COX-1, expresada de forma constitutiva en el riñón. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que la isoforma COX-2 también está expresada de forma constitutiva en el riñón, y que además está localizada en áreas que son importantes en la regulación homeostática, dependiente de PGs, del metabolismo de agua y sales (Stichtenoth et al, 2000; Schnitzer, 2001b; Brater et al, 2001). Esta isoforma es menos abundante que la COX-1, pero su función es importante ya que parece ser la enzima crítica en la excreción de sodio, liberación de renina y probablemente, en el antagonismo de la ADH (Stichtenoth et al, 2000).

En lo que respecta a la hemodinámica renal, parece que la COX-1 tiene un papel principal, aunque la COX-2 está expresada en los podocitos glomerulares, por lo que se piensa que a través de la contracción de

éstos, esta isoforma tendría cierto papel en la regulación hemodinámica. Así, investigaciones llevadas a cabo en ratones han puesto de manifiesto que la COX-2 es crucial para la nefrogénesis, aunque no se sabe aún si estos datos son extrapolables a la especie humana (Stichtenoth et al, 2000). La expresión de COX-2 en la corteza renal se ve aumentada en casos de restricción de sodio, depleción de volumen, estenosis de la arteria renal, nefritis lúpica activa, ablación parcial renal y tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECAs o antagonistas de receptores de angiotensina) (Brater, 1999). En cambio, en la médula, se estimula la expresión de COX-2 con dietas ricas en sal, mientras que disminuye si hay depleción salina. Esto sugiere que la COX-2 juega un papel importante en la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica en condiciones fisiológicas y patológicas.

Existen gran número de estudios con inhibidores selectivos y no selectivos de la COX-2 que han intentado demostrar dichas afirmaciones. En ellos se ha visto, por ejemplo, que la inhibición no selectiva (indometacina) provoca cambios en la tasa de filtración glomerular, mientras que la inhibición selectiva de COX-2 (rofecoxib) no tiene efectos sobre este parámetro; ambos fármacos disminuyen la excreción de sodio en pacientes sanos con dieta rica en sodio. Por tanto, parece que la COX-2 es importante para la reabsorción de sodio, mientras que la COX-1 podría ser más necesaria para el mantenimiento de la función renal (Brater, 1999). Sí se apreciaron diferencias en la

tasa de filtración glomerular, aunque no en otros parámetros, en un estudio que comparó dosis únicas y múltiples de indometacina, rofecoxib y placebo en pacientes entre 60 y 80 años que recibieron una dieta hiposódica; ello va en consonancia con la idea de que en situaciones patológicas, como bajo volumen circulante por ICC o toma de diuréticos, la inhibición de la COX-2 puede producir alteraciones significativas de la función renal (Swan et al, 2000).

En otro estudio se comprobó que tanto indometacina como meloxicam (cierta selectividad por COX-2), inhibían la formación de PGE₂ y la actividad de renina plasmática estimulada por furosemida en mujeres sanas, lo que sugiere que la COX-2 puede ser importante en la síntesis renal de PGE₂ y en la liberación de renina (Brater, 1999). En un estudio en voluntarios sanos mayores de 65 años se comprobó que la tasa de filtración glomerular disminuía de forma importante con naproxeno, y no tanto con celecoxib; ambos fármacos provocaban una disminución similar en la excreción de sodio y PGE₂, lo que viene a reafirmar la teoría de que la COX-2 está implicada principalmente en el metabolismo hidroelectrolítico, mientras que la COX-1 sería vital para la conservación de la función glomerular (Whelton et al, 2000).

En un estudio publicado recientemente, cruzado, doble ciego y aleatorizado, llevado a cabo en 24 pacientes normotensos pertenecientes a dos grupos de edad (medias de 32 y 68 años), se compararon los efectos sobre la función renal y la presión arterial de

celecoxib (200 mg/12 h) y diclofenaco (75 mg/12 h) durante 15 días. A diferencia de estudios previos, en ninguno de los dos grupos se encontraron diferencias significativas en los parámetros del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aclaramiento de inulina o proteínas en orina. El tratamiento con diclofenaco redujo la excreción urinaria de todos los prostanoïdes, mientras que celecoxib no afectó a la producción de TXB₂ ni sus metabolitos. No existieron diferencias entre los dos fármacos en cuanto a la presión arterial, aunque existió una ligera tendencia, que no fue clínicamente significativa, a la elevación de la presión arterial media en el grupo de mayor edad. Los autores concluyen que no existen diferencias entre ambos fármacos en cuanto a la seguridad renal y a los efectos en la presión arterial en pacientes sanos, durante tratamientos cortos y a dosis normales (Dilger et al, 2002).

En la mayoría de los estudios clínicos con inhibidores selectivos de COX-2, tanto celecoxib como rofecoxib se han asociado a una incidencia baja de edema, similar a la que aparece con otros AINEs. Este edema suele considerarse dosis-dependiente, y tiende a disminuir y desaparecer con el tiempo, lo que podría sugerir el desarrollo de mecanismos de compensación (Schnitzer, 2001b).

En una revisión reciente de casos de insuficiencia renal realizada a partir del sistema de notificación de efectos adversos de la Food and Drug Administration (FDA) y de MEDLINE se encontraron 142 casos en

Estados Unidos, 50 en Reino Unido, Canadá y Australia y 19 en la literatura en lengua inglesa. A partir de estos datos los autores estiman que existen suficientes evidencias como para pensar que los efectos de los inhibidores selectivos de COX-2 sobre la función renal son similares a los de los AINEs no selectivos, por lo que recomiendan especial precaución en su utilización en pacientes con mayor riesgo de daño renal (Ahmad et al, 2002).

Existe cierta diferencia, de todas formas, entre celecoxib y rofecoxib, si se atiende a una revisión de las notificaciones espontáneas de efectos adversos recibidas en el Centro de Monitorización de Uppsala (Suecia). De esta revisión se desprende que la frecuencia de efectos adversos renales es más alta para rofecoxib, aunque son necesarios más estudios epidemiológicos para determinar qué importancia tiene este hecho en el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares (Zhao et al, 2001). De todos modos, estos efectos secundarios no son especialmente frecuentes en grandes poblaciones de pacientes reumatológicos, y raramente llevan a la interrupción del tratamiento (Appel, 2001).

En la actualidad, una serie de estudios experimentales han demostrado que la expresión de COX-2 está elevada en varios modelos de patología renal, como hipertensión renovascular y diabetes, y han implicado a esta isoforma en la progresión del fallo renal. Esto sugeriría que la inhibición de la COX-2 podría proporcionar un efecto renoprotector en

diversas patologías renales (Komers et al, 2001). Aunque hacen falta más estudios para corroborar esta idea, está claro que existen aún posibilidades terapéuticas por descubrir a nivel renal de las que pueden beneficiarse una serie de pacientes que presenten determinadas patologías.

En resumen, parece desprenderse de la evidencia científica disponible que los efectos adversos sobre el riñón de los inhibidores selectivos de la COX-2 no difieren significativamente de los producidos por los AINEs clásicos, por lo que el riesgo de presentación es similar. Este riesgo es especialmente alto en pacientes con ICC, cirrosis, IRC, tratamiento con diuréticos o con IECAs, edad avanzada, etc, por lo cual estos pacientes han de ser vigilados cuando se les pauten tratamiento con inhibidores de COX-2 de la misma forma que se haría con AINEs clásicos (Stichtenoth et al, 2000; Brater, 1999; Schnitzer, 2001b; Brater et al, 2001; Weir et al, 2002).

6.3 TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

6.3.1 AINEs E ISQUEMIA CARDIACA

En primer lugar, el tratamiento con AINEs posee efectos sobre la función plaquetaria. Existen dos prostanoïdes implicados en el proceso de la hemostasia: PGI₂, con acción vasodilatadora e inhibidora de la

agregación plaquetaria, y TXA₂, sintetizado en las plaquetas, que es vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria. La COX en las plaquetas es especialmente sensible a la inhibición por parte de los AINEs, salvo paracetamol, AINEs no acetilados e inhibidores selectivos de la COX-2 (ya que la única isoforma presente en las plaquetas es COX-1). Esto puede dar lugar a potenciales complicaciones hemorrágicas en aparato digestivo, cerebro o durante intervenciones quirúrgicas o tras ellas, al inhibirse la agregación plaquetaria y aumentar el tiempo de hemorragia (Pepper, 2000; Day et al, 2000). La aspirina es particularmente efectiva en su inhibición de la función plaquetaria, ya que al inhibir de forma irreversible la actividad de la COX-1, es necesario que se formen nuevas plaquetas para restaurar la actividad enzimática (Insel, 1996). Esto puede suponer unos 10-12 días en el caso de pacientes que estén tomando aspirina a dosis bajas, lo que contrasta con otros AINEs cuyo efecto sobre la COX-1 es reversible se ve limitado por su semivida. En la mayoría de los casos, el tiempo de hemorragia se normaliza con la eliminación del AINE, unas 24 horas tras la última dosis, salvo en el caso de piroxicam, que por su larga vida media tardaría unas 72 horas (Day et al, 2000). El sangrado espontáneo, exceptuando el tracto gastrointestinal, es raro salvo que se padezcan alteraciones en la hemostasia. Es conveniente evitar estos fármacos en pacientes con alteraciones en la coagulación o con tratamiento anticoagulante. Este “efecto adverso” se ha adoptado con éxito como tratamiento profiláctico de las enfermedades tromboembólicas (Insel, 1996).

Al contrario de lo que ocurre en las plaquetas, las dos isoformas de COX pueden estar presentes en el endotelio. En condiciones fisiológicas, será COX-1 la enzima que se detectará, pero si existen estímulos inflamatorios se producirá una inducción de la expresión de COX-2, lo que llevará a un aumento en la síntesis de PGI₂. La expresión de COX-2 aumenta en caso de isquemia miocárdica, por lo que se piensa que podría tratarse de un mecanismo protector en casos de daño vascular. La inhibición selectiva de COX-2 bloquearía por tanto la síntesis de PGI₂ sin inhibir la de TXA₂, inactivando ese posible mecanismo protector al alterarse el equilibrio protrombótico/antitrombótico (Catella-Lawson et al, 2001).

Se ha comprobado en ratones modificados genéticamente que la PGI₂ juega un papel importante en la regulación de la respuesta a TXA₂ por parte de las plaquetas y el endotelio; esta respuesta se ve incrementada en animales genéticamente deficientes en receptores de PGI₂ (Cheng et al, 2002). La pérdida de la inhibición natural de las plaquetas por la PGI₂ sin la inhibición concomitante de TXA₂ supone un aumento en el riesgo de trombosis en individuos susceptibles (Freston, 1999). Este riesgo no aumenta con los AINEs clásicos ya que al inhibir también la COX-1 se elimina la tendencia a la trombogénesis (Catella-Lawson et al, 2001). Todos estos datos han llevado a sugerir que se podría complementar con dosis bajas de aspirina la terapia con inhibidores selectivos de COX-2, aunque harían falta estudios en los que se comparasen los efectos antiplaquetarios y la toxicidad gástrica de esa

combinación y otra equivalente de AINE clásico junto a aspirina a dosis baja (Catella-Lawson et al, 2001; Freston, 1999).

Recientemente se ha demostrado en modelos de isquemia en animales, que el incremento en la expresión de COX-2 tiene efectos cardioprotectores, lo que podría indicar posibles efectos adversos a nivel cardiaco por parte de los inhibidores selectivos de COX-2 (Mukherjee et al, 2001). Concretamente, se especula con la idea de que la COX-2 tendría un papel importante en la protección del miocardio frente a la isquemia, ya que se ha visto que su expresión y actividad está aumentada en dicha circunstancia. Esta actividad parece ser dependiente de la iNOS, y sería el aumento en la producción de PGE₂ y PGI₂ el mecanismo último por el que se conseguiría una acción beneficiosa frente a la isquemia (Bolli et al, 2002). Estos autores llaman también la atención sobre la posibilidad de que el bloqueo de la actividad de COX-2 pueda aumentar la muerte de células miocárdicas al abortar la respuesta defensiva innata del corazón frente al daño isquémico.

Contrariamente, se ha observado que la expresión de COX-2 está aumentada en las células espumosas de la placa arteriosclerótica, probablemente porque la inflamación es un componente importante de dicho proceso. Por tanto, se especula que el tratamiento con inhibidores de COX-2 podría ser beneficioso en cuanto que limitaría la progresión de la placa de arteriosclerosis y frenaría los procesos que llevan a su rotura (Fitzgerald et al, 2001). Como se puede apreciar, en el momento

actual no se sabe a ciencia cierta cuáles serían realmente los potenciales beneficios y los posibles problemas de la terapia con inhibidores de COX-2.

Existen dos grandes estudios, CLASS y VIGOR, en los que se ha analizado la eficacia y seguridad de los dos inhibidores selectivos de COX-2 comercializados hasta el momento, celecoxib y rofecoxib respectivamente. En estudios previos a éstos se había observado que la incidencia de eventos vasculares en pacientes con osteoartritis (OA) seguidos durante 6 meses, no difería significativamente entre los que recibieron rofecoxib a diferentes dosis, ibuprofeno, diclofenaco y placebo, ni entre celecoxib, AINEs clásicos y placebo (Catella-Lawson et al, 2001).

Sí apareció diferencia en el estudio VIGOR, en el que se compararon rofecoxib a dosis de 50 mg /día y naproxeno a dosis de 500 mg/12 horas en pacientes con artritis reumatoide (AR); la diferencia, tanto en la frecuencia de eventos trombóticos como de infarto de miocardio (IAM), fue significativa, siendo mayor en el grupo que recibió rofecoxib. No se apreciaron diferencias en la mortalidad cardiovascular en ambos grupos (Bombardier et al, 2000).

En el estudio CLASS, que comparó celecoxib 400 mg/12 horas, ibuprofeno 800 mg/8 horas y diclofenaco 75 mg/12 horas en pacientes

con OA o AR, no se apreciaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos cardiovasculares (Silverstein et al, 2000).

La razón por la que aparecen estas diferencias en los resultados de ambos estudios no están claras, pero parece que no son debido a diferencias farmacológicas entre los dos inhibidores de la COX-2 ya que, aunque tienen distinta especificidad por la enzima, ambos fármacos inhiben la PGI₂ sistémica de forma similar sin inhibir la agregación plaquetaria (Fitzgerald et al, 2001). Probablemente la explicación pueda atribuirse a la diferencia en el diseño de ambos estudios, tanto en lo referente a la población de los estudios como a los fármacos que se compararon. En el estudio VIGOR, todos los pacientes padecían AR, que se sabe está asociada con un mayor riesgo de eventos trombóticos (Fitzgerald et al, 2001). Además no se permitió el uso de aspirina profiláctica en el subgrupo de pacientes en el que su uso estaba indicado, que fue en el que aparecieron con mayor frecuencia los eventos cardiovasculares, y el fármaco que se usó para comparar fue naproxeno, que tiene unos efectos antiplaquetarios importantes, comparables a los de la aspirina (Fitzgerald et al, 2001; Bombardier et al, 2000). En cambio, en el estudio CLASS, la mayoría de la población padecía OA, se permitió el uso de aspirina profiláctica y los AINEs con los que se comparó celecoxib (diclofenaco e ibuprofeno) no inhiben la formación de TXA₂ en cantidad suficiente para alcanzar cierto grado de cardioprotección (Silverstein, 2000; Mukherjee et al, 2001). Incluso se ha visto que la acción de diclofenaco sobre COX-2 es más intensa que la

de naproxeno, por lo que no sólo aquel tendría menos efectos antiplaquetarios, sino que al inhibir la PGI₂ tendría cierto efecto protrombótico, lo que puede haber enmascarado un posible aumento en la tasa de eventos con celecoxib (Mukherjee et al, 2001). Es difícil, por tanto, hacerse una idea precisa de las diferencias entre ambos fármacos, si las hubiera, ya que los ensayos no han sido homogéneos.

Tampoco se puede concluir si los inhibidores de COX-2 poseen o no un efecto protrombótico, ya que sólo en un estudio, VIGOR, parece evidenciarse esa asociación. No obstante, por el particular diseño que tiene, como ya hemos comentado, no se podría extrapolar a otras poblaciones en otras condiciones. El número de eventos es pequeño, y no puede descartarse que la diferencia encontrada sea debida al azar (Fitzgerald et al, 2001). Si la diferencia es real, habría dos posibles explicaciones para la mayor frecuencia de eventos en el grupo de rofecoxib. La primera sería que en pacientes en riesgo como son los de AR, el bloqueo selectivo de COX-2 rompa el equilibrio protrombótico-antitrombótico, y se suprima el mecanismo que disminuye la sensibilidad a los estímulos protrombóticos. La segunda posibilidad sería que los pacientes que recibieron rofecoxib presentaron el mismo número de eventos cardiovasculares que hubieran tenido sin tratamiento, y que fue el grupo de naproxeno el que disminuyó el riesgo de eventos al beneficiarse de sus efectos cardioprotectores.

Esta opción se ha visto reforzada por los resultados de tres estudios publicados recientemente, y llevados a cabo en Canadá (Rahme et al, 2002), Estados Unidos (Solomon et al, 2002) y Reino Unido (Watson et al, 2002). Todos los estudios siguieron un diseño caso-control, con gran número de pacientes. En los dos primeros se comprobó que el uso de naproxeno parece estar en relación con un menor riesgo de presentar infarto agudo de miocardio si se compara con otros AINEs, que no tendrían influencia sobre dicha patología. En el estudio británico realizado en pacientes con artritis reumatoide también disminuyó, aunque no significativamente, la incidencia de infarto agudo de miocardio entre los pacientes con naproxeno. En este estudio se contemplaron, además, eventos cardioembólicos (muerte súbita, ictus); la reducción del riesgo de presentación de cualquiera de ellos sí fue significativa (OR, 0.61; IC 95 % 0.39-0.94; P = 0.03).

Los diferentes autores plantean que el efecto bloqueante de la agregación de las plaquetas del naproxeno, aunque limitado en el tiempo y relativamente modesto en comparación a la aspirina, puede ser responsable de las diferencias encontradas en el estudio VIGOR. Por otro lado, al no existir en el estudio VIGOR un grupo que recibiera placebo, no se puede excluir ninguna de las dos posibilidades con certeza, ya que ambas son plausibles desde el punto de vista farmacológico. Aunque la comparación de datos de distintos estudios es complicada, al existir diferentes criterios de inclusión, tratamientos, definición de eventos, etc, se han comparado los datos de los estudios

VIGOR y CLASS con los de cuatro estudios de prevención de infarto de miocardio en los que se administraba aspirina o placebo. Se observó que la tasa anual de infartos en el grupo placebo era significativamente inferior a la de celecoxib o rofecoxib (0.52 %, 0.80 % y 0.74 % respectivamente) (Mukherjee et al, 2001).

En otro análisis se revisaron todos los ensayos clínicos en fases Iib-V llevados a cabo por el laboratorio que comercializa rofecoxib, en los que se comparaba este fármaco con AINEs no selectivos sin actividad importante sobre las plaquetas (diclofenaco, ibuprofeno, nabumetona) o con ella (naproxeno) o con placebo. En total se analizaron más de 28000 pacientes en 23 estudios, y se llegó a la conclusión de que rofecoxib no se asocia a un aumento del riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares si se compara con placebo o con AINEs distintos a naproxeno, lo que sugeriría, aunque no hay suficientes datos para estos autores, cierto efecto cardioprotector de naproxeno. Sin embargo, los autores sí comentan que, aunque la inhibición parcial de la síntesis de PGI₂ producida por los inhibidores de COX-2 no parece aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, es posible que un cambio en el balance entre PGI₂ y TXA₂ pueda tener cierta importancia fisiológica en algunos pacientes con mayor riesgo de padecer este tipo de episodios (Konstam et al, 2001). Es importante recordar que la población de pacientes en el estudio VIGOR padecía AR, y por tanto presentaba un mayor riesgo que los pacientes enrolados en los estudios con placebo de padecer algún evento cardiovascular. Curiosamente, la

diferencia en las tasas anuales de infarto entre los pacientes que recibieron rofecoxib en VIGOR y los pacientes con placebo de los estudios de prevención, está en el rango previsto de exceso de infarto de miocardio en pacientes con AR respecto a los que no padecen esta condición (Mukherjee et al, 2001).

A la vista de todo esto, no existen aún evidencias claras de que los inhibidores selectivos de COX-2 se asocien a un aumento en el riesgo de trombosis. Si éste existiera probablemente sería pequeño, dado que existen otros factores reguladores derivados del endotelio, como el óxido nítrico, que protegerían contra la trombosis del vaso. De todas formas, sí podría esperarse la aparición de trombosis en pacientes en especial riesgo por sus condiciones basales (Fitzgerald et al, 2001). Por el momento, a la espera de estudios prospectivos, con objetivos cardiovasculares definidos y con un tamaño adecuado, diversos autores recomiendan prudencia en el uso de los inhibidores de COX-2 en pacientes con enfermedad vascular, así como la administración concomitante de aspirina a bajas dosis (Fitzgerald et al, 2001; Mukherjee et al, 2001).

6.3.2 AINEs e HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existen diversos estudios sobre el efecto de los AINEs sobre la presión arterial en los que se ha encontrado una relación entre el tratamiento

con estos fármacos y una elevación de la misma. Muchos de esos estudios no tienen un tamaño muestral suficiente, y otros arrojan resultados contradictorios (Feenstra et al, 1997; Johnson et al, 1994). Se han realizado al menos dos meta-análisis con el fin de clarificar un poco la situación, y en ambos se alcanzan conclusiones similares.

En el primero, se analizaron datos de 50 ensayos, con 771 pacientes, y se observó que el tratamiento con AINEs puede elevar la presión arterial media en 5 mm Hg sin que exista efecto sobre otras variables como peso corporal, excreción diaria de sodio o aclaramiento de creatinina. El efecto hipertensivo sólo alcanzó significación estadística en el grupo de pacientes hipertensos que estaban bajo medicación antihipertensiva, mientras que en hipertensos sin medicación (mal controlados) y en individuos normotensos, el efecto fue menor y no significativo. El fármaco que más influyó en la presión arterial fue piroxicam, mientras que aspirina y sulindaco apenas tuvieron efecto (Johnson et al, 1994).

En el segundo meta-análisis se analizaron 54 estudios que englobaban a 1324 pacientes. Se observó que la presión arterial prácticamente no aumentaba en individuos normotensos y sí lo hacía en pacientes hipertensos, siendo indometacina y naproxeno los fármacos que más influyeron en la presión arterial, y sulindaco, aspirina e ibuprofeno los que menos (Pope et al, 1993). Ambos meta-análisis coinciden, por tanto, en que el tratamiento con AINEs puede aumentar la presión arterial en

pacientes hipertensos en tratamiento, y que ese efecto es mucho menor en los individuos normotensos.

Los mecanismos potenciales por los que los AINEs pueden aumentar la presión arterial ya se han comentado previamente en otros apartados. En general, incluyen efectos tanto en el volumen circulante como en las resistencias vasculares periféricas. La inhibición de la síntesis de PGs renales conduce a una retención de sodio y agua, y el bloqueo en la síntesis de PGI₂ producirá un aumento, bajo ciertas circunstancias, de las resistencias vasculares periféricas. Aunque algunos fármacos antihipertensivos pueden actuar a través de los efectos diuréticos y natriuréticos de ciertas PGs, lo más probable es que la acción vasodilatadora de las PGs está más involucrada en los mecanismos contrarregulatorios de respuesta a los mecanismos presores (tono simpático, angiotensina) que se desencadenan de forma refleja tras iniciar un tratamiento antihipertensivo. De esta forma, los pacientes hipertensos que reciben tratamiento tendrán unos niveles mayores de PGs vasodilatadoras, por lo que la inhibición de la PGs por parte de los AINEs en este grupo de pacientes se asociaría con un mayor aumento de la presión arterial, en contraste con pacientes normotensos e hipertensos no tratados (Johnson et al, 1994).

Por otro lado, se llevó a cabo un estudio de caso-control en el que se evaluó, en más de 9000 individuos, la odds ratio para el inicio de tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores de 65 años que

tomaban AINEs respecto a los que no recibían esa medicación. La odds ratio fue de 1.66 (1.54-1.80, IC 95%) para pacientes que tomaron AINEs recientemente respecto a los que no lo hicieron; esta cifra se incrementaba en función de la dosis (Gurwitz et al, 1994).

Los autores de estos estudios están de acuerdo en que hay suficiente evidencia científica para afirmar que los AINEs clásicos, como grupo, afectan de manera significativa, al menos en ciertos grupos de pacientes, el control de la presión arterial. Este hecho es importante sobre todo en personas de edad avanzada, puesto que en este grupo de pacientes, la prevalencia de enfermedades crónicas, entre ellas las musculoesqueléticas y la HTA, es mayor. Por tanto, todo ello podría tener consecuencias clínicas y económicas importantes, puesto que un aumento en la morbilidad y mortalidad acarrearía un exceso de coste para la comunidad (Johnson et al, 1994; Gurwitz et al, 1994).

No se conoce con certeza la contribución relativa de COX-1 y COX-2 en la producción de las PGs importantes para la regulación de la presión arterial. Sí se ha visto, a partir de estudios en pacientes con OA, y del estudio VIGOR, que rofecoxib afecta de forma similar a la presión arterial que los AINEs clásicos, y que ese efecto es dependiente de la dosis. Sólo unos pocos pacientes experimentaron cambios importantes de presión arterial, mientras que la mayoría presentaron cambios mínimos (FDA Advisory Committee, 2001).

En un estudio paralelo, doble ciego, controlado con placebo, en 67 voluntarios sanos de edad avanzada se compararon dosis equipotentes de rofecoxib (25 mg/ día), celecoxib (200 mg/ 12 h) y naproxeno (500 mg/ 12 h), y se vieron sus efectos en la presión arterial y en la excreción de sodio. Tras dos semanas de tratamiento, los tres grupos de tratamiento experimentaron cambios similares, pequeños pero significativos, en la presión arterial sistólica respecto al grupo placebo. No hubo cambios en la presión arterial diastólica. La media de la excreción diaria de sodio fue similar en los tres grupos de tratamiento, lo que unido a los resultados sobre la presión arterial sugiere un comportamiento similar de los AINEs clásicos y los coxibs (Schwartz et al, 2001).

En resumen, se puede concluir que el aumento en las cifras de presión arterial, al igual que el edema, parece ser un efecto de clase de todos los AINEs, incluyendo los inhibidores de COX-2. No obstante, la información disponible sobre los coxibs es limitada en cuanto a estudios prospectivos que valoren el efecto de estos fármacos sobre la presión arterial. No está claro aún cuáles son los factores de riesgo específicos para el desarrollo de hipertensión en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de COX-2. Los pacientes con procesos renales, IC, enfermedad hepática y ancianos deben ser monitorizados como se haría con los AINEs clásicos, para detectar posibles alteraciones en la función renal o de la presión arterial. De igual forma, los pacientes hipertensos deben ser vigilados

estrechamente, y ajustar la dosis de medicación antihipertensiva si es necesario.

6.3.3 AINEs E INSUFICIENCIA CARDIACA

Existen, como veremos posteriormente, diversos estudios publicados en los últimos años, en los que se ha establecido una relación directa entre el uso de AINEs y el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Antes de entrar a comentar dichos estudios, es importante hacer un pequeño repaso de ciertos aspectos de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

6.3.3.1 Insuficiencia cardiaca

No se puede decir que exista una sola definición de IC, hay muchas, y ninguna sería perfecta. Braunwald define el fallo cardiaco como “ el estado fisiopatológico en el cuál una anormalidad en la función cardiaca es la responsable de que el corazón no consiga bombear sangre suficiente a los tejidos para poder cubrir las necesidades metabólicas de éstos, o sólo lo haga a costa de un volumen diastólico anormalmente elevado” (Braunwald, 2001).

Habría que diferenciar la IC de diversos estados congestivos debidos a una retención anormal de agua y sal sin que exista anomalía alguna de

la función cardíaca, y de causas extracardíacas de bajo gasto, como el shock hipovolémico. Se tiende, sin embargo, a clasificar a los pacientes siguiendo unos criterios clínicos, que suelen incluir una serie de signos y síntomas. Según la Task Force on Heart Failure de la Sociedad Europea de Cardiología, los pacientes deben presentar los siguientes síntomas para poder ser diagnosticados de ICC: disnea o fatiga, bien en reposo o en ejercicio, o edema de tobillos y evidencia objetiva de disfunción cardíaca importante en reposo (Feenstra et al, 1997).

Más detallados, basados principalmente en la historia clínica, exploración física y exámenes radiológicos, los criterios diagnósticos de Framingham son quizás los más usados en todo el mundo. Estos criterios se dividen en dos grupos: *criterios mayores o principales* y *criterios menores*. Los *criterios mayores* incluirían disnea paroxística nocturna, distensión de las venas del cuello, estertores crepitantes y ritmo de galope a la auscultación, cardiomegalia, edema agudo de pulmón, presión venosa aumentada y reflejo hepatoyugular positivo; los *criterios menores* comprenderían edema periférico, tos nocturna, disnea con el ejercicio, hepatomegalia, derrame pleural, capacidad vital reducida en un tercio, taquicardia (más de 120 latidos/minuto) y pérdida de peso de más de 4.5 kg tras 5 días de tratamiento (este último criterio puede ser también mayor). Según esto, para establecer un diagnóstico de ICC se necesitan al menos un criterio mayor y dos menores (Ho et al, 1993). Para medir el grado de severidad de la ICC se suele utilizar la clasificación de la New York Heart Association (NYHA),

que se basa sólo en criterios anamnésicos. No obstante, la asociación entre el grado de disfunción cardíaca y la clasificación de la NYHA es pobre, aunque se emplea en muchos estudios (Feenstra et al, 1997).

La incidencia y prevalencia de la ICC está aumentando progresivamente, y se contempla como uno de los principales problemas de salud en los países industrializados, que poseen una población anciana más numerosa (Braunwald, 2001; Schrier et al, 2000; McMurray et al, 2000). En los EEUU se ha convertido en la entidad individual más cara para el sistema de salud, con más de un millón de ingresos, 550000 casos nuevos y 40000 muertes anuales, además de ser el diagnóstico más frecuente al alta en los ancianos (Schrier et al, 2000; McMurray et al, 2000). En el Reino Unido en torno al 10-20 % de las personas por encima de los 80 años padecen ICC (Abdelhafiz, 2002). En España, la ICC es la primera causa de hospitalización en personas por encima de los 65 años, y supone un 5 % del total de ingresos en este grupo de edad entre 1989 y 1993 (Rodríguez-Artalejo et al, 1997). Además, la ICC es la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular en nuestro país, causando el 25 % de fallecimientos por esta causa (Rodríguez-Artalejo et al, 2000).

Según los datos del estudio Framingham, la prevalencia de ICC se dobla con cada década a partir de los 50 años; así, entre 50 y 59 años, la prevalencia es de algo más del 1 %, mientras que entre 80 y 89 años, llega al 10 %. La incidencia sigue un patrón similar, incrementándose

con la edad, llegando a 40 nuevos casos por 1000 habitantes en la década entre 85 y 94 años. En todos los casos y grupos de edad, predomina el sexo masculino, aunque al ser las mujeres más longevas, el número de ingresos por sexo tiende a equipararse (Feenstra et al, 1997; McMurray et al, 2000).

Los reingresos suponen un problema importante en los pacientes ancianos con enfermedades crónicas, entre ellas la ICC, y pueden suponer hasta un 25 % del gasto referente a los pacientes ingresados (Vinson et al, 1990). Aunque las cifras varían, la frecuencia de reingresos en pacientes con ICC por cualquier causa oscila entre el 29 y el 47 % entre los tres y los seis meses después de la primera alta hospitalaria, siendo la ICC recurrente la causa más frecuente de reingreso (por encima del 57 %) (Vinson et al, 1990, Rich et al, 1995). Un estudio observacional llevado a cabo en 1996 en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid para determinar las características de los reingresos hospitalarios mostró que del total de hospitalizaciones por ICC en ese año en dicho hospital, un 22.4 % eran reingresos, de los cuales más del 75 % ocurrieron durante los primeros 90 días tras el alta (Montoto et al, 2000).

A medida que la población envejece, y a pesar de los avances en el tratamiento de los diversos factores de riesgo para su desarrollo, la prevalencia de ICC sigue aumentando. Aunque se ha conseguido una reducción en la mortalidad de un 46 % en los últimos 10 años

(Braunwald et al, 2000), el pronóstico sigue siendo pobre, sobre todo en pacientes ancianos, de sexo masculino o con comorbilidad importante (Jong et al, 2002). Considerando las altas tasas de hospitalización de esta patología y el tratamiento y seguimiento que requiere después, por no citar los reingresos, no sorprende que el manejo global de la ICC en los países industrializados consuma una cantidad importante del gasto de sanitario; este porcentaje puede llegar a un 2-3 % del total, aunque algunos autores estiman que puede ser aún mayor (McMurray et al, 2000).

Las causas de ICC podemos clasificarlas en dos grupos: *subyacentes* y *desencadenantes*. Las *subyacentes* serían aquellas lesiones congénitas o adquiridas que producen anormalidades cardíacas, como lesiones valvulares, pericarditis constrictiva, fibrosis endocárdica, algunas formas de miocardiopatía hipertrófica, etc, en las que en principio no existe alteración miocárdica, sino mecánica. Algunas de estas entidades puede existir largo tiempo sin dar manifestaciones clínicas. Será cuando aparezca una causa *desencadenante*, aguda, que provoca una sobrecarga a un miocardio que está ya excesivamente cargado de trabajo, cuando aparezcan los síntomas clínicos de fallo cardíaco. En general, si no existe enfermedad cardíaca subyacente, estos procesos agudos no provocan fallo cardíaco. Los más importantes son: infecciones, que aumentan las demandas metabólicas generales; anemia, que provoca un aumento en el gasto cardíaco para poder aportar oxígeno a los tejidos; tirotoxicosis y embarazo, por el aumento

de necesidades metabólicas; arritmias, que son una de las causas más frecuentes de desencadenamiento de fallo cardiaco en pacientes previamente compensados; fiebre reumática y otras miocarditis, ya que la inflamación que afecta al miocardio altera su función; endocarditis infecciosa, que combina proceso inflamatorio, infección y daño valvular; excesos físicos, dietéticos, ambientales o emocionales; hipertensión sistémica, principalmente crisis hipertensivas; infarto agudo de miocardio y tromboembolismo pulmonar (Braunwald, 2001, McMurray et al, 2000).

En los países industrializados, las enfermedades coronarias aisladas o en combinación con HTA, parecen constituir la causa más común de IC (McMurray et al, 2000). Los primeros resultados que se obtuvieron a partir del estudio Framingham, hace varias décadas, mostraron a la HTA como la causa más frecuente de IC. En la actualidad, sin embargo, y de acuerdo con el mismo estudio, son las enfermedades coronarias las que constituirían la causa más frecuente de fallo cardiaco (Feenstra et al, 1997; McMurray et al, 2000). Es difícil, de todas formas, saber cuál es la etiología primaria de IC en un paciente con múltiples causas potenciales como enfermedad coronaria, HTA, fibrilación auricular o diabetes mellitus entre otras. Incluso unas cifras de presión arterial normales no descartan que la HTA haya podido tener un papel importante previamente, y que las cifras se hayan normalizado al desarrollar el fallo de la bomba (McMurray et al, 2000).

Se han propuesto múltiples clasificaciones de IC, que tienen en cuenta diferentes aspectos. Así, se habla de fallo cardiaco sistólico frente a diastólico; IC de alto gasto o bajo gasto cardiaco; IC de predominio derecho o izquierdo; IC retrógrada o anterógrada y fallo cardiaco agudo frente a crónico. Quizás sea esta última división la que más nos puede interesar desde el punto de vista clínico en nuestro estudio. La IC aguda típicamente ocurre en pacientes que estando previamente bien desarrollan un infarto agudo de miocardio o presentan una ruptura de las cuerdas tendinosas de una válvula cardiaca. Suele ser sistólica y se caracteriza por hipotensión debida a la reducción brusca del gasto cardiaco y por ausencia de edema. La forma crónica suele observarse en pacientes con miocardiopatía dilatada o enfermedad valvular, que progresa de forma lenta. Suele haber edema y las manifestaciones clínicas pueden retrasarse con el tratamiento diurético y de restricción salina, hasta que un episodio agudo, como una arritmia o una infección o la toma de ciertas medicaciones desencadenan el cuadro de IC (Braunwald, 2001). La mayoría de los pacientes podrían agruparse en esta categoría.

Las teorías para explicar el mecanismo fisiopatológico de la IC han ido evolucionando y cambiando con el tiempo. Si bien en un principio se plantearon modelos hemodinámicos basados en la sobrecarga de volumen (modelo cardiorrenal) y en el defecto de la bomba (modelo cardiocirculatorio), en la actualidad se tiende más a adoptar un modelo neurohormonal multifactorial (Terpening, 2001). Se considera que la IC

es un síndrome clínico muy complejo, caracterizado por una serie de manifestaciones extracardiacas, que incluyen activación neuroendocrina y liberación de citocinas. El modelo hemodinámico aún tiene validez a la cabecera del enfermo, para el tratamiento de situaciones agudas de fallo cardiaco, pero el modelo neurohormonal sería aplicable a la prevención de la progresión de la IC, lo cuál es más una aproximación desde el punto de vista ambulatorio (Francis, 2001).

Según la teoría neurohormonal, la IC se desarrollaría y progresaría como consecuencia de la activación de neurohormonas endógenas y citocinas como respuesta compensadora a un daño inicial al corazón o a una mutación en el programa genético (Feenstra et al, 1997; Francis, 2001). Se considera que el síndrome no se debe exclusivamente a la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (fallo sistólico), sino que también el fallo en la relajación o diastólico, tiene una importancia capital, ya que además de asociarse con múltiples causas de fallo sistólico, es la causa primaria de ICC hasta en una tercera parte de los casos (Braunwald, 2000).

No obstante, la mayoría de los autores toman el fallo sistólico como modelo para la explicación de la fisiopatología de la enfermedad ⁶⁰. En un primer momento, y tras un daño inicial, la disminución de la capacidad del ventrículo izquierdo (VI) para vaciarse durante la sístole, provoca un aumento de tensión en las partes sanas del músculo cardiaco durante la diástole. Este hecho supone un aumento en la

precarga, lo que aumentará la contracción ventricular de acuerdo con la curva de Frank-Starling. Además, la disminución en la capacidad del VI para expulsar sangre hacia la aorta provocará la activación refleja del sistema nervioso simpático. En consecuencia, la estimulación de los receptores β -adrenérgicos en el miocardio sano aumentará la frecuencia y la fuerza de la contracción, a expensas de un aumento importante del stress de la pared y de un gasto mayor de energía. La sobrecarga hemodinámica del corazón adulto inicia un proceso de crecimiento anormal, que se acompaña de un aumento en la síntesis de proteínas y de expresión de genes fetales que “encierran” al corazón en una fase de crecimiento (Francis, 2001). La hipertrofia sería no sólo un problema de aumento cuantitativo de proteínas contráctiles y de otros elementos clave en la contracción, sino que también conllevaría cambios cualitativos en la expresión de los genes, lo que conduciría en último término, a una alteración de la función contráctil (Braunwald, 2000). El stress de la pared provocará una alteración de la arquitectura ventricular, conocida como “remodelado ventricular”. Este “remodelado” comprende una serie de mecanismos entre los que están la apoptosis, la disolución de las mallas de colágeno que mantienen a los miocitos juntos, la hipertrofia de los miocitos y un crecimiento importante de la matriz intersticial. La fibrosis es inducida por aldosterona, angiotensina II y endotelina, mientras que el péptido natriurético atrial (PNA) y la bradicinina actúan inhibiendo la hipertrofia (Terpening, 2001). El grado de anomalía estructural parece estar en relación con la causa o el evento desencadenante del proceso (Francis, 2001).

No se sabe, de todos modos, hasta que punto estos cambios estructurales contribuyen a la progresión del fallo ventricular, aunque sí parecen importantes (Francis, 2001). Se piensa que la IC puede ser en gran medida, un desorden estructural, con alteración del citoesqueleto, aumento de algunas proteínas y disminución de otras, lo que llevará a una disminución en la función miocárdica y a un estado de congestión circulatoria. La hipertrofia y la fibrosis, si bien permiten al corazón aguantar el stress mecánico con el que el organismo responde a la IC, disminuyen el llenado ventricular al disminuir la capacidad del ventrículo. Este hecho produce una disminución del gasto cardiaco, por lo que se producirá una dilatación compensadora del músculo para aumentar el volumen ventricular. En este proceso, se revierte la fibrosis y se produce una pérdida más o menos importante de miocitos. Sumado a esto, las células musculares que quedan sanas tendrán una contractilidad reducida, debido a disminución en el número de receptores β -adrenérgicos, disociación de esos receptores de sus segundos mensajeros intracelulares (fosfolambano) y deficiencias en el manejo del calcio intracelular. Todas estas alteraciones están mediadas por noradrenalina y factor de necrosis tumoral. El resultado final será una espiral continua de disminución del gasto cardiaco (Terpening, 2001). Lo que comienza, por tanto, como una respuesta estabilizadora a un desequilibrio producido por un mecanismo desencadenante, lleva en último término a un proceso anormal de crecimiento cardiaco y a la expresión de programas genéticos diseñados para mantener el crecimiento de los miocitos y la matriz estructural.

En un intento de equilibrar la activación e inhibición simpáticas, la distensión de la aurícula, a través de la estimulación de los barorreceptores atriales, provoca la inhibición del flujo simpático desde el centro vasomotor del sistema nervioso central. Esta distensión auricular también conduce a la liberación del péptido natriurético atrial, que inhibe la liberación de noradrenalina y su acción en la vasculatura periférica, además de tener propiedades natriuréticas y vasodilatadoras. Estos mecanismos de reducción del stress son esenciales para limitar las consecuencias adversas de la activación mantenida del sistema simpático (Feenstra et al, 1997). Existen tres tipos de péptidos natriuréticos, aunque los dos más importantes son el PNA y el PNB o péptido natriurético cerebral). Ambos están aumentados en caso de ICC, y son funcionalmente intercambiables (Terpening, 2001). Cuando la IC está establecida, la perfusión sistémica se mantiene gracias a la retención de sodio y a una vasoconstricción periférica. El PNA actuará como factor equilibrante frente a sustancias como noradrenalina, angiotensina II, endotelina, renina, vasopresina o aldosterona (Feenstra et al, 1997; Terpening, 2001).

Durante las primeras fases de ICC, el PNA parece prevenir un aumento en las cifras de renina y aldosterona en plasma; a largo plazo, su efecto inhibitor disminuye, con lo que no existirá oposición a los efectos vasoconstrictores de todos los mediadores citados (Feenstra et al, 1997). Se especula con la posibilidad de que la disminución de la respuesta a PNA en fases tardías del proceso pueda ser debida a que, al disminuir el

PNA la reabsorción de sodio, los efectos de la aldosterona se prolongan en el tiempo; a esto habría que unir un efecto antagónico de la angiotensina II a nivel intracelular (Terpening, 2001). Se ha demostrado en varios estudios recientes la utilidad de la determinación del PNB plasmático, tanto para el diagnóstico de episodios agudos de IC en Urgencias (McCullough et al, 2002a; Maisel et al, 2002), como para el seguimiento de los síntomas en el proceso crónico (Lee et al, 2002), ya que es un buen método para diferenciar la disnea de origen cardiaco respecto a otras.

Mientras que el sistema nervioso simpático se activa desde el primer momento del proceso, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) sólo lo hará una vez que aparezcan los síntomas (Feenstra et al, 1997). La activación de este sistema es inapropiada, en cuanto que no existe deprivación de sal ni contracción del volumen circulante, y sus efectos serán patológicos, ya que provoca una expansión de los volúmenes intra y extravascular, y fibrosis del corazón, riñón y otros órganos. En el fallo cardiaco compensado (asintomático), el SRAA no se ha activado, y la excreción de sodio es aún normal (Weber, 2001).

En la IC, el exceso de estimulación simpática y la activación del SRAA provocará una constricción de la arteria eferente del glomérulo mediada por angiotensina, y un aumento en la fracción de filtración glomerular, lo que llevará a un incremento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. También se promueve la liberación de vasopresina (ADH)

desde la hipófisis posterior, lo que provocará una disminución en la capacidad del cuerpo para excretar agua libre, dando lugar a cierto grado de hiponatremia dilucional (Braunwald, 2001; Francis, 2001). La tasa de filtración glomerular se mantiene al principio del proceso, a pesar de una reducción gradual del gasto cardiaco y del flujo renal, a costa de una constricción desproporcionada de la arteria eferente del glomérulo (Francis, 2001).

La retención de sodio es debida principalmente a una alteración en el balance peritubular de fuerzas osmóticas e hidrostáticas. Además, la angiotensina aumenta la retención de sodio de forma indirecta, al estimular la liberación de aldosterona (Feenstra et al, 1997; Francis, 2001; Cannon, 1986). La acción de la aldosterona sobre las células de los túbulos colectores corticales distales promueve la excreción de potasio y una reabsorción adicional de sodio, con lo que la retención de sodio en la ICC es casi completa (Weber, 2001).

La secreción de aldosterona en los pacientes con ICC está regulada por una serie de estímulos principales, entre los que se encuentran la angiotensina II y el aumento de las concentraciones séricas de potasio. Otros factores, como la elevación de la concentración de corticotropina, así como de catecolaminas, endotelina o ADH pueden tener importancia en la liberación de aldosterona. Es importante señalar que la disminución del aclaramiento metabólico de aldosterona por parte del hígado, debida a la reducción del flujo hepático que sufren los pacientes

con ICC, también juega un papel principal en la elevación de las concentraciones plasmáticas de esta sustancia (Weber, 2001).

Además de presentar propiedades mineralocorticoides, que provocarán hipopotasemia e hipomagnesemia, la aldosterona posee otras acciones que pueden contribuir a la fisiopatología de la ICC, como pueden ser el remodelado coronario y de la vasculatura renal, la disfunción de barorreceptores y células endoteliales y la inhibición de la captación de noradrenalina por parte del miocardio, así como una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Weber, 2001).

La importancia de la aldosterona en la fibrosis y el remodelado de órganos se ha observado en animales en los que espironolactona previno la aparición de fibrosis cardiaca, incluso a dosis bajas, probablemente por interferir en la interacción directa de la aldosterona con el órgano diana. En un estudio llevado a cabo en más de 1600 pacientes con ICC, la espironolactona, en combinación con un IECA y un diurético de asa, disminuyó la tasa de mortalidad por cualquier causa, incluidas las cardiacas, así como los ingresos por ICC, en comparación con el grupo placebo (Pitt et al, 1999). Este hecho sugiere que la aldosterona juega un papel crucial en el desarrollo de complicaciones en la historia natural de la ICC.

La angiotensina II, por su parte, aumenta la retención de agua al estimular el centro cerebral de la sed y la liberación de ADH desde la

hipófisis. En el estudio CONSENSUS se observó una relación directa entre los niveles de angiotensina II, aldosterona, noradrenalina, adrenalina y PNA y la mortalidad entre los pacientes con grado IV de la NYHA que recibieron placebo. Sin embargo, los pacientes que recibieron enalapril presentaron una disminución de los valores hormonales en suero y de la mortalidad. Además se observó que el grado de activación neurohormonal es variable, incluso en pacientes con los mismos síntomas (Swedberg et al, 1990).

En individuos sanos, todos estos mecanismos de retención hidrosalina son compensados por otros que se encargan de excretar sal, como pueden ser el PNA y las PGs (Francis, 2001). Se ha observado que en pacientes con ICC severa, tanto las sustancias que ejercen efectos vasoconstrictores como las que promueven la vasodilatación (PGE₂ y PGI₂) están activadas, con el objeto de buscar un equilibrio en la homeostasis circulatoria, existiendo una relación lineal entre fuerzas constrictoras y dilatadoras (Dzau et al, 1984). El PNA, como ya hemos comentado previamente, tiende a excretar sodio y a oponerse a la vasoconstricción renal, pero en pacientes con ICC pierde sus efectos inhibitorios sobre la liberación y acción de renina y ADH, probablemente por la hipoperfusión renal (Feenstra et al, 1997).

Si el corazón puede responder, en un principio, al sobreesfuerzo que representa el aumento de volumen plasmático debido a la retención hidrosalina, y aumentar el gasto cardíaco a costa de una mayor presión

de llenado, la presión arterial volverá a la normalidad, y la respuesta compensadora neurohormonal se desactivará; se alcanzará, por tanto, un nuevo estado de equilibrio a expensas de un volumen circulatorio aumentado (Cannon, 1986). Si el corazón falla, la disminución del gasto cardiaco llevará a una mayor activación de la respuesta constrictora, lo que provocará una reducción del flujo renal que, como hemos dicho, se intentará compensar con la constricción de la arteria eferente glomerular (dependiente de angiotensina II), y dilatación de la arteria aferente glomerular (dependiente de PGs).

No obstante, al final se creará un círculo vicioso, y se intentará mantener una perfusión renal adecuada a expensas de retener de forma ávida más sal y agua. Esto provocará la formación de edema y el desarrollo de un estado congestivo, típico de la ICC. El resultado último de la disminución del flujo renal, es la aparición progresiva de insuficiencia renal, característica de las últimas etapas de la ICC severa (Francis, 2001). El pronóstico, una vez establecida la enfermedad, es pobre, con una media de supervivencia de 1.7 años en hombres y 3.2 en mujeres (Braunwald, 2000). En estos pacientes, independientemente del grado de enfermedad que presenten, el riesgo de muerte súbita se incrementa de forma importante (Mosterd et al, 2001).

En resumen, un daño inicial sobre el corazón dará lugar a una respuesta neurohormonal y hemodinámica compleja, con un daño estructural irreversible, que progresivamente comprometerá la función

ventricular, lo que en un plazo más o menos largo termina llevando a la muerte del paciente.

6.3.3.2 Influencia de los AINEs

Como hemos visto hasta ahora, los AINEs ejercen numerosos efectos sobre la homeostasis renal y cardiovascular, especialmente en los pacientes susceptibles, como es el caso de los pacientes con ICC. Este grupo de fármacos actúa, básicamente, a través del bloqueo de la síntesis de PGs al inhibir la actividad de la COX. Tanto sus efectos terapéuticos como los potenciales efectos adversos se explican a partir de este mecanismo de acción. Hemos comentado también que existen situaciones como la ICC, especialmente en fases más avanzadas, en que la función renal es más dependiente de lo normal de la acción de las PGs. Gracias a ellas, y a su interacción con angiotensina II, se mantendrá una tasa de filtración glomerular aceptable. Las PGs, además, reducen la postcarga, disminuyen la cantidad total de agua y sodio en el cuerpo al inhibir la reabsorción tubular y contrarrestar la acción estimuladora de la sed de la angiotensina II, y oponerse también a la acción de la ADH en el túbulo colector.

El bloqueo de la formación de PGs, como ya hemos explicado, puede provocar insuficiencia renal en pacientes con patologías de riesgo, lo cual puede llevar a una sobrecarga de volumen y al desarrollo de signos

y síntomas de IC. Además de este mecanismo, existen otras opciones por las que los AINEs pueden desencadenar episodios de IC. Entre ellas, ya citamos previamente la pérdida del control de la HTA en pacientes que tomaban medicación para la misma.

En vista de toda esta evidencia, se han llevado a cabo una serie de estudios, con diferentes diseños, para determinar el riesgo de exacerbación de ICC preexistente o de desarrollar el primer episodio de la misma. En un estudio publicado en 1988, se evaluó de forma retrospectiva la relación entre el tratamiento con AINEs y el desarrollo de ICC. Se hizo de dos formas, a través de un cuestionario que debían rellenar los médicos participantes en un curso, indicando si habían visto este efecto secundario en sus pacientes, y a partir de una revisión de 600 historias hospitalarias de pacientes con ICC en los que se rastreó la presencia de enfermedades reumáticas y el tratamiento con AINEs. Sólo un pequeño porcentaje de los facultativos respondió al cuestionario y sólo 13 casos pudieron ser adecuadamente documentados; en el análisis de las historias hospitalarias, se identificaron 58 pacientes con ICC y enfermedades reumáticas, de los que 22 seguían tratamiento con AINEs en el momento del diagnóstico de ICC. En 5 de los pacientes no se pudo identificar causa alguna de ICC; 4 de ellos tomaban indometacina, y el otro paciente, diclofenaco. La mediana del intervalo de tiempo entre el comienzo del tratamiento con AINEs y el diagnóstico de ICC fue de 1 mes en los pacientes del cuestionario, y 2 en el grupo de pacientes de la revisión de historias.

Los autores concluyen que la ICC es una complicación del tratamiento con AINEs que puede aparecer con cierta frecuencia en ancianos, aunque asumen las limitaciones de su estudio y la imposibilidad de llegar a una conclusión firme sobre la incidencia de ICC como efecto adverso del tratamiento o la seguridad de ningún AINE en particular (Van den Ouweland et al, 1988).

En otro estudio, llevado a cabo al igual que el previo en Holanda (en 6 ciudades de tamaño mediano, con un total de 300000 habitantes), se buscó conocer el riesgo de desarrollar ICC en pacientes mayores de 55 años que estuvieran tomando AINEs y diuréticos. Para ello, se identificó en la base de datos que recoge todas las dispensaciones de fármacos un total de 10519 pacientes que en algún momento estuvieron expuestos a los dos tipos de fármacos, y se comparó la incidencia de hospitalizaciones durante la exposición a los dos fármacos y durante la exposición a diuréticos sólo. Se encontró un aumento importante del riesgo relativo, que fue de 1.8 (IC 95 % 1.4-2.4) tras ajustar por sexo, edad, historia previa de hospitalizaciones y uso de fármacos. Se observó que existía un mayor riesgo en los pacientes que tenían historia de uso importante de diuréticos, especialmente si se trataba de diuréticos de asa, más utilizados en pacientes con ICC; por ello se piensa que el tratamiento con AINEs puede descompensar una ICC preexistente que esté siendo tratada con diuréticos. Más de la mitad de los ingresos ocurrieron durante el primer mes de utilización combinada de diuréticos y AINEs (Heerdink et al, 1998).

En Australia se llevó a cabo un estudio de diseño caso-control, con 365 casos y 658 controles, con el fin de estimar el riesgo relativo de ingresar en el hospital por un primer episodio de ICC en pacientes que habían tomado AINEs recientemente respecto a los que no habían recibido estos fármacos. También se comprobó si el riesgo aumentaba en caso de patología cardíaca previa, y si variaba en relación con la dosis y semivida del AINE. Se observó que el uso de AINEs (salvo AAS a dosis bajas) en la semana previa, doblaba el riesgo de ingreso por ICC con una odds ratio (OR) ajustada de 2.1 (IC 95 % 1.2-3.3), siendo aún mayor en el caso de enfermedades cardíacas previas, en cuyo caso la OR observada fue de 10.5 (IC 95% 2.5-44.9). Así mismo, la dosis recibida y una vida media larga del AINE estaban también relacionadas con un aumento del riesgo de ingreso hospitalario, especialmente en los pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca. Todos estos hallazgos estarían en relación, según los autores, con un efecto importante de los AINEs sobre un ventrículo izquierdo ya dañado pero no descompensado previamente (Page et al, 2000).

Se ha realizado también algún estudio ecológico, en Suecia concretamente, para valorar el impacto de la utilización de AINEs (prescripciones y venta libre) sobre la hospitalización por ICC en todo el país. Para ello se analizó el consumo de AINEs en el periodo 1989-1993 y los ingresos por ICC en 1993 en prácticamente la totalidad de los municipios del país. Se encontró un ligero aumento del riesgo relativo de hospitalización por ICC por cada incremento de una desviación

estándar de la utilización de AINEs, que tras ajustar por factores socioeconómicos, edad y sexo, latitud y uso de fármacos, quedaba en 1.07 (IC 95 % 1.04-1.10) incluyendo AAS a dosis altas. Esta asociación no se vio con paracetamol ya que la OR observada fue de 0.95 (IC 95 % 0.92-0.98) (Merlo et al, 2001).

En el que es probablemente el estudio a gran escala más reciente, se siguió a más de 7200 pacientes hasta que presentaron un primer episodio de ICC, fallecieron o finalizó el periodo de seguimiento, calculando la exposición a AINEs u otras medicaciones según los registros de las prescripciones en las farmacias del área del estudio. En un segundo análisis, se siguió a los pacientes que habían presentado un primer episodio de ICC hasta que presentaron recidiva o hasta el final del periodo de seguimiento. Se observó que el uso de AINEs en el momento del diagnóstico, se asociaba con un riesgo relativo de ICC incidente de 1.1 (IC 95 %, 0.7-1.7) tras ajustar por sexo, edad y medicaciones concomitantes. En el segundo análisis, el riesgo relativo ajustado de presentar recidiva de ICC en pacientes que ya presentaron un primer episodio y que al menos recibieron una prescripción de AINEs fue de 9.9 (IC 95 % 1.7-57), por lo que los autores concluyen que el uso de AINEs no se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar un primer episodio de ICC, aunque sí hay un aumento importante del riesgo de recidiva en pacientes previamente diagnosticados de ICC (Feenstra et al, 2002).

***JUSTIFICACIÓN Y
ESTADO DE LA CUESTIÓN***

JUSTIFICACIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN

La evidencia científica disponible hasta ahora parece indicar una relación importante entre el tratamiento con AINEs y el desarrollo de alteraciones a nivel circulatorio y renal que pueden llevar en último término al desarrollo de un cuadro de ICC. Se ha demostrado, como hemos visto, el importante papel que juegan las PGs en la regulación de la presión arterial, el flujo renal y la excreción de agua y sodio, y las consecuencias deletéreas que tendría la inhibición de la COX por parte de los AINEs en todos esos factores.

La ICC es una patología que aparece con mayor frecuencia en edades avanzadas, por lo cual representa un problema en las sociedades desarrolladas, como la nuestra, en la que el porcentaje de población anciana es cada vez mayor (Rodríguez-Artalejo et al, 1997). Según los resultados de algunos estudios epidemiológicos, se ha sugerido que el aumento de la prevalencia de ICC se debe a una mejoría de la supervivencia unida a mínimos cambios en la prevención de la enfermedad (McCullough et al, 2002b; Ghali et al, 1990). Este aumento hace que algunos autores incluso lleguen a hablar de “epidemia” (McCullough et al, 2002b).

Toda esta carga asistencial supondrá un gasto importante para los sistemas de salud, especialmente si tenemos en cuenta que un alto porcentaje de estos pacientes reingresarán en el hospital por esta

misma causa en los primeros seis meses, lo que aumentará sustancialmente el coste hospitalario (Wexler et al, 2001). Existen una serie de factores que influyen en los reingresos tan rápidos, como pueden ser la falta de cumplimiento del tratamiento o de la dieta y el aislamiento social que sufren muchos ancianos. Estos factores pueden prevenirse al menos en parte, lo que podría suponer una disminución significativa en el número de reingresos (Rich et al, 1995). De acuerdo con lo que hemos venido exponiendo hasta el momento, si el tratamiento con AINEs puede desencadenar o descompensar cuadros de ICC en pacientes con determinados factores de riesgo, el uso racional de estos fármacos y su sustitución por otros compuestos en caso necesario, es más que probable que pueda reducir el número y la frecuencia de reingresos por ICC en estos pacientes.

Son escasos los estudios epidemiológicos que relacionen el riesgo de desarrollar ICC secundariamente al tratamiento con AINEs, y no hemos encontrado ninguno referenciado que haya sido realizado en nuestro país. Hasta ahora en los diversos estudios realizados, y citados previamente, no se había evaluado el riesgo individual de cada tipo de AINE por separado, incluyendo los inhibidores de COX-2. Por ello, propusimos la realización de un estudio epidemiológico capaz de relacionar los distintos tipos de AINEs y el riesgo de producirse ingreso hospitalario por ICC, con los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar el efecto de los AINES sobre el riesgo de ingreso hospitalario por desarrollo de ICC en pacientes susceptibles o descompensación de pacientes con ICC previa.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el efecto específico de cada tipo de AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib), sobre el riesgo de ingreso hospitalario por desarrollo de ICC en pacientes susceptibles o por descompensación de pacientes con ICC previa.
- Determinar la influencia del número de dosis recibidas en el riesgo de ingreso por ICC en estos pacientes.
- Determinar la influencia del momento de la última administración del AINE en el riesgo de ingreso por ICC en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ASPECTOS GENERALES

Se realizó un estudio multicéntrico de casos y controles en el que participaron diez centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid. Tanto los casos como los controles se reclutaron de entre los pacientes que acudieron a los servicios de Urgencias de dichos hospitales. Todos los centros participantes disponían de un área sanitaria de referencia definida y estaban dotados de un sistema de registros de ingresos en urgencias y de las altas hospitalarias. El estudio fue coordinado por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

El protocolo del estudio fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica de los distintos hospitales. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes a los que se informó en todos los casos, de la naturaleza del estudio.

2. PACIENTES

2.1 DEFINICIÓN Y SELECCIÓN DE LOS CASOS

Consideramos como casos aquellos pacientes ingresados por un primer episodio de insuficiencia cardiaca o descompensación de la misma. Se incluyeron también como casos aquellos pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca secundaria a valvulopatías, taquiarritmias y/o isquemia miocárdica. Se consideraron elegibles los pacientes que acudieron al hospital con un segundo episodio de insuficiencia cardiaca siempre que hubieran transcurrido tres semanas desde el último alta.

2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1) Pacientes mayores de 18 años que acudieran a Urgencias del hospital con un cuadro clínico compatible con ICC.
- 2) El diagnóstico de ICC había de ser acorde a los criterios diagnósticos de Framingham (Tabla 1).
- 3) Los pacientes o sus familiares/cuidadores habían de otorgar el consentimiento informado.

Tabla 1. CRITERIOS DE FRAMINGHAM para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva (Ho et al, 1993)

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Disnea paroxística nocturna u ortopnea	Edema maleolar
Ingurgitación yugular	Tos nocturna
Estertores pulmonares	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Tercer tono (ritmo de galope)	Reducción de la capacidad vital respiratoria a 1/3 de la máxima
Aumento de la presión venosa (> 16 mmHg)	Taquicardia sinusal (>120 lpm)
Reflejo hepatoyugular	

Se requieren para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca al menos dos criterios menores y uno mayor.

2.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1) Pacientes con insuficiencia cardiaca por los siguientes diagnósticos:

- Miocarditis o endocarditis
- Coagulopatías
- Enfermedad gastrointestinal activa
- Antecedentes de asma secundaria a ingesta de AINEs
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/minuto calculado)

2) Antecedentes Patológicos :

- Malformaciones congénitas cardiovasculares
- Hemodiálisis por insuficiencia renal crónica terminal
- Neoplasias en tratamiento con citostáticos o radioterapia en los últimos 6 meses
- SIDA

3) Insuficiencia cardiaca intrahospitalaria

4) Si no se pudo entrevistar a un familiar convivente o a un cuidador también se excluyeron los pacientes que no podían responder a las preguntas de la entrevista:

- Pacientes en estado muy grave
- Pacientes con alteraciones psíquicas (demencia, desorientación, etc)
- Pacientes con problemas de comunicación o falta de colaboración

5) Plazo inferior a tres semanas desde el último ingreso hospitalario.

Por tanto, los pacientes en cuyo informe de Urgencias figuraba como juicio clínico insuficiencia cardiaca se consideraron *casos potencialmente elegibles*. Posteriormente se revisó si cumplían los criterios diagnósticos de Framingham, en cuyo caso pasaron a ser *casos incluidos*; en caso contrario, o si presentaban algún criterio de exclusión, pasaron a ser *casos secundariamente excluidos*. Los pacientes que cumpliendo todos los criterios no pudieron ser entrevistados en el momento del estudio (periodo corto de vacaciones, alta del paciente, fallecimiento, etc), no fueron incluidos (*casos potencialmente elegibles no incluidos*).

2.2 DEFINICIÓN Y SELECCIÓN DE LOS CONTROLES

Se eligieron como controles a los pacientes ingresados desde el Servicio de Urgencias por cualquier patología no relacionada con insuficiencia cardiaca y que presentaban en la historia clínica de urgencias antecedentes de insuficiencia cardiaca o bien aportaban informe clínico al respecto.

2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de edad superior o igual a 18 años ingresados por causas ajenas a la insuficiencia cardiaca en los que en la historia clínica de urgencias figura antecedentes de insuficiencia cardiaca confirmado por informe clínico en el que figure cualquiera de los siguientes códigos de Insuficiencia cardiaca según la CIE-9-MC y que incluyen:

<u>Código</u>	<u>Enfermedad</u>
428	Insuficiencia cardiaca
428.0	Insuficiencia cardiaca congestiva
428.1	Insuficiencia cardiaca izquierda
	Asma cardiaca
	Edema agudo de pulmón
	Edema pulmonar agudo
	Insuficiencia ventricular izquierda
428.9.1	Fallo cardiaco no especificado

2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Los mismos que para los casos puntos 1) 2) 3) 4) de los criterios de exclusión de los casos
- 2) Traumatismos como consecuencia de una pérdida de conciencia, una intoxicaciones etílicas osteoporosis o neoplasia ósea.
- 3) Traumatismos y fracturas con traumatismo craneal (TCE) que han sufrido pérdida de conciencia.

3. MÉTODO

3.1 TAMAÑO MUESTRAL

De acuerdo con estudios previos, se calcularon diversos tamaños muestrales necesarios para detectar distintos niveles de riesgo *Odds ratio* (OR) de 2 y 3, en función de los diferentes supuestos de frecuencia de consumo/exposición (entre 1 y 3%) (ver Tabla 2). En todos los casos se ha considerado un error alfa del 0,05 y una potencia de 0,8. Dada la frecuencia de consumo de AINEs, un tamaño muestral de 1538 (769 casos y 769 controles) se consideró adecuado, ya que permitiría detectar asociaciones con una OR de 3 o superior en todos los AINEs, con una exposición superior al 1%. La referencia para el cálculo de la OR de exposición fue la ausencia de consumo de AINEs.

Tabla 2. Cálculo del tamaño muestral en función del consumo de AINEs previsto y el nivel de riesgo buscado.

Frecuencia consumo en controles	Odds ratio	Tamaño por grupo	Tamaño total (asignación 1 a 1)
3%	2	749	1498
3%	3	245	490
2%	2	1141	2282
2%	3	376	752
1%	2	2319	4638
1%	3	769	1538

3.2 PERIODO DE ESTUDIO

La recogida de información de los pacientes se llevó a cabo entre los meses de marzo y junio (3 meses aproximadamente) de 2001, sólo interrumpida por el periodo vacacional de Semana Santa. La duración de este periodo de estudio vino dada por el tamaño muestral fijado previamente. Una vez alcanzado éste, se consideró oportuno poner fin a la recogida de datos.

3.3 OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN

La recogida de información fue realizada en todos los casos por miembros del equipo investigador o por otros médicos especialmente entrenados.

La sistemática general en la recogida de los datos fue la misma en los casos y en los controles. Se revisó la historia clínica de urgencias y se realizó una entrevista estructurada en los 5 días siguientes al ingreso. Específicamente y para evaluar la exposición al AINE además de preguntar al paciente sobre su consumo (frecuencia, dosis, duración, etc) se le pidió que identificase el medicamento mediante la presentación de un cuadernillo en el que se mostraba el cartonaje de todos AINEs comercializados.

Se recogió información sobre:

- Consumo previo de AINEs en el mes anterior al ingreso: tipo de antiinflamatorio, dosis y duración del tratamiento, fecha de inicio y final del tratamiento, así como el motivo de administración, incluyendo si fue automedicación o prescripción médica.

- Aspectos sociodemográficos: edad, sexo, hábitos tóxicos (consumo de alcohol, café, té y tabaco).

- Antecedentes clínicos: se consideraron como tales aquellos reflejados en algún informe clínico del paciente, entre ellos los ingresos previos por insuficiencia cardiaca (primer o segundo episodio, situación basal del paciente considerando como tal su situación en el momento del alta para los casos o en el momento de la entrevista para los controles, según la clasificación funcional de la NYHA). Así mismo se recogieron antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y/o diabetes. También se obtuvo información sobre la existencia de tratamiento para la insuficiencia cardiaca (diuréticos, IECAs, cardiotónicos, antiarrítmicos, etc) o la HTA.

3.4 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Los datos obtenidos a partir de la revisión de la historia clínica de urgencias y de la entrevista estructurada presencial, se anotaron en la hoja de recogida de datos (HRD) especialmente diseñada para el estudio y en la que figuraban diversos apartados (ver copia en Anexo)

Los datos obtenidos a través del cuestionario se introdujeron, una vez depurados, en una base de datos relacional (MS-Access 97®). No se realizó doble entrada de datos, aunque sí se realizó una revisión posterior de la base de datos, buscando y descartando valores extremos e incongruentes. Los diagnósticos de los pacientes se codificaron

mediante la Clasificación Internacional de enfermedades CIE-9^a Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC).

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se construyó un modelo de regresión logística tomando como variable dependiente el ser considerado caso o control, y como variables independientes, las incluidas en las matrices descritas a continuación. Todas las variables, salvo aquellas en las que se especifica lo contrario, son del tipo ordinal, con dos posibles valores (sí /no, excepto sexo).

En primer lugar se incorporó al modelo la variable *sexo*. El resto de las características demográficas (edad y hábitos tóxicos como el consumo de tabaco, té, café o alcohol) se recogieron con fines descriptivos y no se analizaron por no tener influencia sobre el resultado del estudio

Asimismo, se creó una matriz en la que se incluyeron los datos sobre los *antecedentes clínicos* de cada paciente de aquellas patologías que puedan simular signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, así como los datos sobre el consumo de fármacos previos al ingreso relacionados con enfermedades cardiovasculares. En este sentido se consideraron:

3.5.1 ANTECEDENTES PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON ICC O HTA

3.5.2 ANTECEDENTES PATOLÓGICOS NO RELACIONADOS CON ICC O HTA:

- Enfermedad respiratoria
- Enfermedad gastrointestinal
- Enfermedad renal/urinaria
- Enfermedad reumatológica
- Otra enfermedad arterial
- Hipertiroidismo
- Hipotiroidismo
- Enfermedad maligna
- Enfermedad psiquiátrica

En el modelo de regresión se tuvieron en cuenta aquellas enfermedades que podían influir positiva o negativamente en el consumo de AINEs.

3.5.3 ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS

- Inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECAs)
- Antagonistas de Receptores de Angiotensina-II (ARA-II)
- Calcioantagonistas:
- Beta-bloqueantes
- Diuréticos de asa

- Tiazidas
- Diuréticos ahorradores de potasio
- Cardiotónicos
- Antiarrítmicos
- Antiagregantes (incluyendo AAS a dosis antiagregante)
- Anticoagulantes
- Hipolipemiantes
- Nitratos
- Alfa-bloqueantes

3.5.4 GRADO DE ICC

Se creó una variable ordinal de cuatro categorías de las cuáles tres se transforman en variables dummy o ficticias para su adecuada codificación:

- NYHA Grado I
- NYHA Grado II
- NYHA Grado III
- NYHA Grado IV

3.5.5 CAUSAS Y FACTORES PRECIPITANTES DE DESCOMPENSACIÓN DE ICC:

- Anemia
- Sepsis
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Hemorragia digestiva
- Tromboembolismo pulmonar
- Valvulopatía
- Cardiopatía isquémica
- Miocardiopatía
- Arritmias
- Hipertensión arterial
- Otras

3.5.6 EXPOSICIÓN GLOBAL A AINES

Para el análisis de la exposición global a AINES, a la matriz de datos anterior se le añadió otra variable:

- Consumo de AINES

3.5.7 ANÁLISIS DE EXPOSICIÓN POR PRINCIPIOS ACTIVOS

Para analizar el riesgo de cada principio activo, se añadieron a la matriz inicial campos para los distintos principios activos.

- AAS a dosis no profilácticas
- Aceclofenaco
- Celecoxib
- Clonixinato de lisina
- Diclofenaco
- Ibuprofeno
- Indometacina
- Ketorolaco
- Metamizol
- Piroxicam
- Rofecoxib
- AINEs distintos de AAS
- AINEs distintos de metamizol
- AINEs distintos de AAS o metamizol
- Otros

Con esta matriz al completo se construyó un modelo de regresión logística, en el que la variable dependiente era ser CASO (caso/control).

El exponencial del coeficiente de las variables correspondientes a los

distintos AINEs representó la OR asociada a su consumo ajustada por las otras variables incluidas en el modelo.

Se crearon un total de 16 modelos de regresión logística multivariante: uno global, uno por cada tipo de AINE, más las agrupaciones que se establecieron. Los modelos fueron los siguientes:

- Modelo 1: Modelo máximo de regresión logística (exposición global)
- Modelo 2: Modelo de regresión logística para AAS
- Modelo 3: Modelo de regresión logística para AINEs distintos a AAS
- Modelo 4: Modelo de regresión logística para metamizol
- Modelo 5: Modelo de regresión logística para AINEs distintos a metamizol
- Modelo 6: Modelo de regresión logística para diclofenaco
- Modelo 7: Modelo de regresión logística para ibuprofeno
- Modelo 8: Modelo de regresión logística para rofecoxib
- Modelo 9: Modelo de regresión logística para aceclofenaco
- Modelo 10: Modelo de regresión logística para indometacina
- Modelo 11: Modelo de regresión logística para piroxicam
- Modelo 12: Modelo de regresión logística para celecoxib
- Modelo 13: Modelo de regresión logística para ketorolaco
- Modelo 14: Modelo de regresión logística para clonixinato de lisina
- Modelo 15: Modelo de regresión logística para AINEs distintos de AAS o metamizol
- Modelo 16: Modelo de regresión logística para otros AINEs

3.5.8 ANÁLISIS DE LA DOSIS E INTENSIDAD DE RIESGO

Tras calcular las dosis diarias definidas (DDD) para los AINEs durante las tres semanas previas al ingreso, se calculó la mediana de consumo para los mismos. Posteriormente se creó un modelo con una variable ordinal que denominamos *intensidad de consumo*, con tres categorías (de las cuales dos se transformaban en dummy o ficticias) que representaban diferentes opciones de dosis:

- Número de DDDs en las tres semanas previas, desconocido.
- Número de DDDs en las tres semanas previas inferior a la mediana de consumo (en pacientes con consumo).
- Número de DDDs en las tres semanas previas igual u superior a la mediana de consumo (en pacientes con consumo).

3.5.9 ANÁLISIS DEL MOMENTO DE LA ÚLTIMA DOSIS E INTENSIDAD DE RIESGO

Para analizar la relación entre el momento de la última dosis de AINE antes del ingreso y el riesgo de ICC se creó un modelo con una variable ordinal denominada *momento* con cuatro categorías (de las cuales tres se transformaban en dummy o ficticias) que representaban diversos periodos de tiempo:

- Días desde la última administración previa al ingreso, desconocidos.
- Última administración en los dos días previos al ingreso.
- Última administración entre tres y siete días antes del ingreso.
- Última administración en la segunda o tercera semana previas al ingreso.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CASOS Y CONTROLES

Las características demográficas de los pacientes del estudio se resumen en la Tabla 1. No existieron diferencias significativas en cuanto a la edad, distribución por sexo, índice de masa corporal (IMC), talla o peso entre los dos grupos.

Tabla 1. Características demográficas de casos y controles

CARACTERÍSTICAS	CASOS (n = 982)	CONTROLES (n = 788)
Edad (años)		
<i>Media (DE)</i>	77.80 (10.33)	77.72 (10.06)
Varones		
<i>Nº pacientes (porcentaje)</i>	611 (62.20)	452 (57.40)
Mujeres		
<i>Nº pacientes (porcentaje)</i>	371 (37.80)	336 (42.60)
Peso (kg)		
<i>Media (DE)</i>	69.14 (15.02)	67.56 (14.63)
Talla (cm)		
<i>Media (DE)</i>	160.24 (8.75)	161.00 (8.69)
IMC		
<i>Media (DE)</i>	26.90 (5.38)	26.03 (4.96)

2. DISTRIBUCIÓN DE CATEGORÍAS NYHA EN CASOS Y CONTROLES

La distribución de los pacientes del estudio según las categorías de la NYHA se muestra en la Tabla 2. La mayoría de los pacientes, tanto en el grupo de los casos como en el de los controles presentaba un grado leve-moderado de ICC (grados I-II de la NYHA). No existieron diferencias significativas en la distribución por grados entre ambos grupos.

Tabla 2. Distribución según el grado de ICC de casos y controles

GRADO DE NYHA BASAL	CASOS <i>Nº pacientes (porcentaje)</i>	CONTROLES <i>Nº pacientes (porcentaje)</i>	TOTAL <i>Nº pacientes (porcentaje)</i>
Grado I	238 (24.24)	190 (24.11)	428 (24.18)
Grado II	429 (43.69)	357 (45.30)	786 (44.41)
Grado III	293 (29.84)	227 (28.81)	520 (29.38)
Grado IV	22 (2.24)	14 (1.78)	36 (2.03)

3. DISTRIBUCIÓN DE INGRESOS PREVIOS EN CASOS Y CONTROLES

La distribución de los pacientes del estudio según presentaran o no informes de ingresos previos por ICC se muestra en la Tabla 3. Casi la mitad de los casos del estudio no habían ingresado previamente por ICC. La quinta parte de los controles, aunque con antecedentes de ICC, no habían presentado ingresos registrados por esta patología.

Tabla 3. Distribución de ingresos previos por ICC en casos y controles

INGRESOS PREVIOS POR ICC	CASOS <i>Nº pacientes</i> <i>(porcentaje)</i>	CONTROLES <i>Nº pacientes</i> <i>(porcentaje)</i>	TOTAL <i>Nº pacientes</i> <i>(porcentaje)</i>
SÍ	527 (53.83)	637 (80.94)	1164 (65.91)
NO	452 (46.17)	150 (19.06)	602 (34.09)

4. DISTRIBUCIÓN DE CARDIOPATÍAS EN CASOS Y CONTROLES

La distribución del tipo de cardiopatías en ambos grupos de pacientes se detalla en la Tabla 4. No existieron diferencias significativas en cuanto a la distribución de los distintos procesos entre casos y controles.

Tabla 4. Distribución de cardiopatías en casos y controles

TIPO DE CARDIOPATÍA	CASOS <i>Nº pacientes</i> <i>(porcentaje)</i>	CONTROLES <i>Nº pacientes</i> <i>(porcentaje)</i>	Nivel de significación P
HTA	386 (39.31)	318 (40.36)	0.660
Cardiopatía isquémica	285 (29.02)	242 (30.71)	0.464
Valvulopatía	226 (23.01)	164 (20.81)	0.273
Miocardopatía	122 (12.42)	120 (15.23)	0.095

5. DISTRIBUCIÓN DE POTENCIALES FACTORES DE DESCOMPENSACIÓN DE ICC EN CASOS Y CONTROLES

La distribución de los que se consideraron como principales factores potenciales de descompensación de la ICC en casos y controles se muestra en la Tabla 5. La distribución general de los mismos fue similar en ambos grupos. Existieron, no obstante, diferencias significativas en cuanto a la incidencia de anemia, mucho más frecuente entre los casos que entre los controles (19 % frente a 5 %), y de EPOC reagudizada, que se presentó con mayor frecuencia entre los controles (32 % frente a 26 %).

Tabla 5. Distribución de factores potenciales de descompensación de ICC en casos y controles.

FACTORES DE DESCOMPENSACIÓN	CASOS <i>Nº pacientes (porcentaje)</i>	CONTROLES <i>Nº pacientes (porcentaje)</i>	Nivel de significación P
Anemia	188 (19.14)	41 (5.20)	<0.001
EPOC	255 (25.97)	255 (32.36)	0.004
Sepsis	8 (0.81)	4 (0.51)	0.057
TEP	10 (1.02)	5 (0.63)	0.443
Arritmia	461 (46.95)	369 (46.83)	0.962

6. DISTRIBUCIÓN DEL USO DE MEDICACIÓN EN CASOS Y CONTROLES

La distribución del uso de fármacos cardiovasculares entre los pacientes de ambos grupos se muestra en la Tabla 6. Los pacientes pertenecientes al grupo control presentaron una mayor frecuencia de uso de cardiotónicos, antiagregantes, IECAs, anticoagulantes orales, tiazidas, diuréticos ahorradores de potasio y diuréticos de asa. En el grupo de los casos, sólo se registró mayor frecuencia de uso en lo referente a bloqueantes α -adrenérgicos y ARA-II. No existieron diferencias significativas en cuanto a la distribución del uso de antiarrítmicos, antagonistas del calcio, β -bloqueantes o hipolipemiantes entre ambos grupos.

Tabla 6. Distribución del uso de medicación cardiovascular en casos y controles.

MEDICACIÓN	CASOS Nº pacientes (%)	CONTROLES Nº pacientes (%)	Nivel de significación p
Cardiotónicos	303 (30.86)	308 (39.09)	<0.001
Antiarrítmicos	51 (5.19)	48 (6.09)	0.46
IECAs	359 (36.56)	328 (41.62)	0.031
ARA-II	69 (7.03)	42 (5.33)	0.167
β -bloqueantes	81 (8.25)	67 (8.50)	0.863
Antagonistas del calcio	186 (18.94)	144 (18.27)	0.759
α -bloqueantes	27 (2.75)	6 (0.76)	0.002
Tiazidas	74 (7.54)	85 (10.79)	0.019
Diuréticos de asa	575 (58.55)	538 (68.27)	<0.001
Diuréticos ahorradores de potasio	173 (17.62)	196 (24.87)	<0.001
Anticoagulantes orales	266 (27.09)	238 (30.20)	0.153
Antiagregantes	275 (28.00)	268 (34.01)	0.007
Nitratos	186 (18.94)	179 (22.72)	0.058
Hipolipemiantes	36 (3.67)	32 (4.06)	0.710

7. EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL USO DE AINEs

Tanto para AINEs en general como para todas las opciones terapéuticas individuales se muestra el modelo de regresión logística multivariante.

La codificación de las variables fue la siguiente:

SEXO	Sexo
ANTECEDE	Antecedentes personales no relacionados ICC/HTA
ANICCHTA	Antecedentes personales de ICC o HTA
NYHA	Grado de NYHA basal
INGICC	Ingresos por ICC
ANEMIA	Anemia
EPOC	EPOC
SEPSIS	Sepsis
TROMBOEM	Tromboembolismo pulmonar
VALVULOP	Valvulopatía
CISQUE	Cardiopatía isquémica
MIOCARDI	Miocardíopatía
ARRITMIA	Arritmia
HTA	Hipertensión Arterial
CARDIOT	Utilización de cardiotónicos
ANTIAGRE	Utilización de antiagregantes
ANTIARR	Utilización de antiarrítmicos
ARAI	Utilización de antagonistas de la ARA-II
BETABLO	Utilización de betabloqueantes
CALCIOA	Utilización de antagonistas del calcio
IECA	Utilización de inhibidores de la ECA
ANTICOAG	Utilización de anticoagulantes orales
TIAZIDA	Utilización de tiazidas
AHORRAK	Utilización de ahorradores de K
ASA	Utilización de diuréticos de asa
ALFAAD	Utilización de alfa-bloqueantes
NITRO	Utilización de nitratos
HIPOLI	Utilización de hipolipemiantes
EXPOSICI	Exposición a AINEs

7.1 UTILIZACIÓN GLOBAL DE AINES

En general, el uso global de AINEs fue más frecuente entre los casos que entre los controles (16.8 % frente a 11.3 %). Esta asociación fue significativa, con una OR cruda de 1.59 (IC 95 % 1.20-2.09). Una vez ajustada para los posibles factores de confusión (historia previa, factores desencadenantes y medicación cardiovascular), esta medida se mantuvo bastante estable, con un valor de 1.4 (IC 95 % 1.03-1.90).

Exposición a AINEs de casos y controles

	Exposición a AINEs		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	699 (88.7)	89 (11.3)	788
Caso Nº (porcentaje)	817 (83.2)	165 (16.8)	982
Total (porcentaje)	1516 (85.6)	254 (14.4)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.001

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.59	1.20	2.09
OR ajustada para Caso/Control	1.40	1.03	1.90

Modelo máximo de regresión logística multivariante (exposición global)

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	Lower	Upper
SEXO	.0837	.1144	.5356	1	.4643	.0000	1.0873	.8689	1.3607
ANTECEDE	-1.6419	.7923	4.2938	1	.0383	-.0307	.1936	.0410	.9149
ANICHTA	-7.5893	5.6033	1.8345	1	.1756	.0000	.0005	.0000	29.7554
NYHA			14.0612	3	.0028	.0576			
NYHA(1)	-.9020	.3802	5.6273	1	.0177	-.0386	.4058	.1926	.8549
NYHA(2)	-.5653	.3684	2.3553	1	.1249	-.0121	.5682	.2760	1.1696
NYHA(3)	-.3708	.3717	.9950	1	.3185	.0000	.6902	.3331	1.4301
INGICC	-.7685	.1281	35.9879	1	.0000	-.1182	.4637	.3607	.5961
ANEMIA	1.5084	.1895	63.3552	1	.0000	.1588	4.5196	3.1174	6.5526
EPOC	-.0957	.1254	.5823	1	.4454	.0000	.9087	.7107	1.1619
SEPSIS	.2467	.6740	.1340	1	.7143	.0000	1.2798	.3416	4.7951
TROMBOEM	.0083	.6520	.0002	1	.9899	.0000	1.0083	.2809	3.6189
VALVULOP	.2773	.1382	4.0269	1	.0448	.0289	1.3196	1.0065	1.7301
CISQUE	.0186	.1359	.0187	1	.8913	.0000	1.0187	.7806	1.3296
MIOCARDI	-.1089	.1559	.4877	1	.4849	.0000	.8968	.6607	1.2174
ARRITMIA	.1965	.1246	2.4854	1	.1149	.0141	1.2171	.9533	1.5539
HTA	.0735	.1120	.4306	1	.5117	.0000	1.0763	.8641	1.3405
CARDIOT	-.1942	.1293	2.2537	1	.1333	-.0102	.8235	.6391	1.0611
ANTIAGRE	-.2143	.1301	2.7120	1	.0996	-.0171	.8071	.6254	1.0416
ANTIARR	.0170	.2285	.0055	1	.9408	.0000	1.0171	.6499	1.5919
ARAI	.5056	.2224	5.1705	1	.0230	.0361	1.6580	1.0723	2.5636
BETABLO	.0779	.1913	.1659	1	.6837	.0000	1.0810	.7430	1.5728
CALCIOA	.1550	.1376	1.2693	1	.2599	.0000	1.1677	.8917	1.5291
IECA	.1383	.1138	1.4775	1	.2242	.0000	1.1483	.9188	1.4351
ANTICOAG	-.0667	.1473	.2052	1	.6506	.0000	.9354	.7008	1.2486
TIAZIDA	-.2565	.2040	1.5816	1	.2085	.0000	.7737	.5188	1.1540
AHORRAK	-.2646	.1383	3.6638	1	.0556	-.0262	.7675	.5853	1.0064
ASA	-.0575	.1247	.2127	1	.6446	.0000	.9441	.7393	1.2056
ALFAAD	1.1842	.4770	6.1624	1	.0130	.0414	3.2680	1.2830	8.3238
NITRO	-.0514	.1444	.1267	1	.7219	.0000	.9499	.7157	1.2607
HIPOLI	.0920	.2656	.1201	1	.7289	.0000	1.0964	.6514	1.8453
EXPOSITI	.3338	.1563	4.5610	1	.0327	.0324	1.3962	1.0278	1.8967
Constant	10.1702	5.6687	3.2188	1	.0728				

7.2 UTILIZACIÓN DE AAS

En el caso de la aspirina a dosis no antiagregante, se encontró también una asociación significativa entre su consumo y el desarrollo de ICC, objetivándose una OR cruda mayor de 2, y de 1.92 (IC 95% 1.03-3.59) tras el ajuste por factores de confusión.

Distribución de exposición de consumo de AAS en casos y controles

	Exposición a AAS		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	771 (97.8)	17 (2.2)	788
Caso Nº (porcentaje)	939 (95.6)	43 (4.4)	982
Total (porcentaje)	1710 (96.6)	60 (3.4)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.12

	Valor	IC 95 % (límite inf)	IC 95 % (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	2.08	1.18	3.67
OR ajustada para Caso/Control	1.92	1.03	3.59

Modelo de regresión logística multivariante para AAS

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1034	.1139	.8240	1	.3640	.0000	1.1089	.8871	1.3862
ANTECEDE	-1.6798	.7905	4.5155	1	.0336	-.0322	.1864	.0396	.8777
ANICCHTA	-7.5903	5.5836	1.8480	1	.1740	.0000	.0005	.0000	28.5950
NYHA			14.4047	3	.0024	.0588			
NYHA(1)	-.9031	.3807	5.6282	1	.0177	-.0386	.4053	.1922	.8547
NYHA(2)	-.5643	.3688	2.3410	1	.1260	-.0118	.5687	.2760	1.1718
NYHA(3)	-.3631	.3721	.9524	1	.3291	.0000	.6955	.3354	1.4422
INGICC	-.7866	.1282	37.6396	1	.0000	-.1210	.4554	.3542	.5855
ANEMIA	1.5151	.1896	63.8335	1	.0000	.1594	4.5497	3.1374	6.5978
EPOC	-.0885	.1253	.4990	1	.4799	.0000	.9153	.7160	1.1701
SEPSIS	.2530	.6760	.1401	1	.7082	.0000	1.2879	.3424	4.8451
TROMBOEM	.0019	.6483	.0000	1	.9977	.0000	1.0019	.2812	3.5701
VALVULOP	.2756	.1382	3.9765	1	.0461	.0285	1.3173	1.0047	1.7270
CISQUE	.0204	.1360	.0225	1	.8808	.0000	1.0206	.7818	1.3323
MIOCARDI	-.1156	.1559	.5496	1	.4585	.0000	.8908	.6562	1.2093
ARRITMIA	.1890	.1245	2.3028	1	.1291	.0112	1.2080	.9464	1.5419
HTA	.0759	.1121	.4587	1	.4982	.0000	1.0789	.8661	1.3439
CARDIOT	-.1917	.1294	2.1955	1	.1384	-.0090	.8255	.6406	1.0638
ANTIAGRE	-.2224	.1301	2.9210	1	.0874	-.0195	.8006	.6204	1.0332
ANTIARR	.0195	.2284	.0073	1	.9320	.0000	1.0197	.6517	1.5955
ARAI	.5072	.2223	5.2069	1	.0225	.0363	1.6607	1.0742	2.5675
BETABLO	.0756	.1912	.1562	1	.6927	.0000	1.0785	.7414	1.5689
CALCIOA	.1571	.1376	1.3045	1	.2534	.0000	1.1701	.8936	1.5322
IECA	.1435	.1137	1.5926	1	.2069	.0000	1.1543	.9237	1.4425
ANTICOAG	-.0591	.1476	.1602	1	.6890	.0000	.9426	.7059	1.2588
TIAZIDA	-.2569	.2039	1.5876	1	.2077	.0000	.7734	.5186	1.1534
AHORRAK	-.2558	.1383	3.4230	1	.0643	-.0242	.7743	.5905	1.0153
ASA	-.0557	.1248	.1991	1	.6555	.0000	.9458	.7406	1.2079
ALFAAD	1.1678	.4765	6.0054	1	.0143	.0406	3.2148	1.2634	8.1802
NITRO	-.0574	.1447	.1576	1	.6913	.0000	.9442	.7111	1.2537
HIPOLI	.1338	.2646	.2557	1	.6131	.0000	1.1432	.6806	1.9203
AAS	.6546	.3189	4.2143	1	.0401	.0302	1.9243	1.0301	3.5949
Constant	10.2270	5.6490	3.2776	1	.0702				

Codificación de variables igual que en modelo general de AINEs
AAS = exposición a AAS

7.3 UTILIZACIÓN DE OTROS AINES DISTINTOS DE AAS

El grupo de AINEs diferentes a AAS mostró también una asociación importante, con una OR cruda de 1.41 (IC 95 % 1.04-1.92), que fue de 1.23 (IC 95 % 0.88-1.73) tras ajustar por factores de confusión.

Distribución de exposición de consumo de AINES distintos de AAS en casos y controles

	Exposición a AINES distintos de AAS		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	716 (90.9)	72 (9.1)	788
Caso Nº (porcentaje)	860 (87.6)	122 (12.4)	982
Total (porcentaje)	1576 (89.0)	194 (11.0)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.03

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.41	1.04	1.92
OR ajustada para Caso/Control	1.23	0.88	1.73

Modelo de regresión logística multivariante para AINES distintos de AAS

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.0949	.1143	.6892	1	.4064	.0000	1.0996	.8788	1.3757
ANTECEDE	-1.6506	.7903	4.3623	1	.0367	-.0312	.1919	.0408	.9033
ANICCHTA	-7.6022	5.6106	1.8360	1	.1754	.0000	.0005	.0000	29.7953
NYHA			13.9106	3	.0030	.0570			
NYHA(1)	-.8843	.3800	5.4140	1	.0200	-.0375	.4130	.1961	.8699
NYHA(2)	-.5518	.3683	2.2450	1	.1341	-.0100	.5759	.2798	1.1853
NYHA(3)	-.3539	.3716	.9069	1	.3409	.0000	.7020	.3388	1.4542
INGICC	-.7733	.1281	36.4252	1	.0000	-.1190	.4615	.3590	.5932
ANEMIA	1.5046	.1894	63.0943	1	.0000	.1585	4.5023	3.1060	6.5263
EPOC	-.0892	.1253	.5073	1	.4763	.0000	.9147	.7156	1.1692
SEPSIS	.2301	.6746	.1163	1	.7330	.0000	1.2587	.3355	4.7217
TROMBOEM	-.0030	.6506	.0000	1	.9963	.0000	.9970	.2786	3.5686
VALVULOP	.2754	.1380	3.9804	1	.0460	.0285	1.3171	1.0049	1.7263
CISQUE	.0196	.1358	.0209	1	.8851	.0000	1.0198	.7815	1.3308
MIOCARDI	-.1027	.1557	.4351	1	.5095	.0000	.9024	.6651	1.2244
ARRITMIA	.1894	.1246	2.3134	1	.1283	.0114	1.2086	.9468	1.5427
HTA	.0674	.1118	.3631	1	.5468	.0000	1.0697	.8592	1.3318
CARDIOT	-.1919	.1292	2.2053	1	.1375	-.0092	.8254	.6407	1.0633
ANTIAGRE	-.2238	.1299	2.9650	1	.0851	-.0199	.7995	.6197	1.0314
ANTIARR	.0176	.2284	.0060	1	.9385	.0000	1.0178	.6505	1.5925
ARAI	.5198	.2220	5.4836	1	.0192	.0378	1.6817	1.0884	2.5983
BETABLO	.0812	.1908	.1813	1	.6702	.0000	1.0846	.7462	1.5765
CALCIOA	.1599	.1374	1.3541	1	.2446	.0000	1.1734	.8964	1.5361
IECA	.1407	.1137	1.5329	1	.2157	.0000	1.1511	.9212	1.4383
ANTICOAG	-.0808	.1470	.3020	1	.5826	.0000	.9224	.6914	1.2304
TIAZIDA	-.2573	.2037	1.5955	1	.2065	.0000	.7731	.5186	1.1525
AHORRAK	-.2675	.1382	3.7456	1	.0529	-.0268	.7653	.5837	1.0034
ASA	-.0605	.1246	.2357	1	.6273	.0000	.9413	.7374	1.2017
ALFAAD	1.1650	.4768	5.9693	1	.0146	.0404	3.2058	1.2591	8.1621
NITRO	-.0494	.1444	.1169	1	.7324	.0000	.9518	.7172	1.2632
HIPOLI	.1033	.2650	.1518	1	.6968	.0000	1.1088	.6596	1.8638
NOAAS	.2098	.1729	1.4710	1	.2252	.0000	1.2334	.8788	1.7311
Constant	10.2050	5.6756	3.2330	1	.0722				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINES
NOAAS = exposición a AINES distintos de AAS

7.4 UTILIZACIÓN DE METAMIZOL

En el caso de metamizol, no se observó una asociación significativa entre su consumo y el desarrollo de ICC, aunque tampoco parece que este fármaco tenga un efecto protector respecto a la descompensación de la misma.

Distribución de exposición de consumo de metamizol en casos y controles

	Exposición metamizol		Total
	No	Si	
Control			
Nº (porcentaje)	753 (95.6)	35 (4.4)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	938 (95.5)	44 (4.5)	982
Total (porcentaje)	1691 (95.5)	79 (4.5)	1770

Prueba exacta de Fisher: 1

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.01	0.64	1.59
OR ajustada para Caso/Control	1.05	0.65	1.70

Modelo de regresión logística multivariante para metamizol

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1073	.1141	.8842	1	.3471	.0000	1.1133	.8902	1.3923
ANTECEDE	-1.6740	.7886	4.5059	1	.0338	-.0321	.1875	.0400	.8796
ANICCHTA	-7.6084	5.6042	1.8431	1	.1746	.0000	.0005	.0000	29.2434
NYHA			13.9224	3	.0030	.0571			
NYHA(1)	-.8765	.3803	5.3131	1	.0212	-.0369	.4162	.1975	.8770
NYHA(2)	-.5461	.3686	2.1949	1	.1385	-.0090	.5792	.2812	1.1929
NYHA(3)	-.3440	.3719	.8555	1	.3550	.0000	.7090	.3420	1.4695
INGICC	-.7826	.1280	37.3569	1	.0000	-.1206	.4572	.3557	.5876
ANEMIA	1.5072	.1895	63.2696	1	.0000	.1587	4.5139	3.1136	6.5438
EPOC	-.0834	.1251	.4439	1	.5053	.0000	.9200	.7200	1.1757
SEPSIS	.2289	.6762	.1146	1	.7350	.0000	1.2572	.3340	4.7314
TROMBOEM	-.0121	.6489	.0003	1	.9852	.0000	.9880	.2770	3.5245
VALVULOP	.2746	.1381	3.9557	1	.0467	.0284	1.3160	1.0040	1.7249
CISQUE	.0213	.1358	.0246	1	.8754	.0000	1.0215	.7828	1.3331
MIOCARDI	-.1025	.1556	.4336	1	.5102	.0000	.9026	.6654	1.2245
ARRITMIA	.1831	.1244	2.1665	1	.1410	.0083	1.2010	.9411	1.5327
HTA	.0669	.1119	.3576	1	.5498	.0000	1.0692	.8587	1.3313
CARDIOT	-.1905	.1292	2.1741	1	.1404	-.0085	.8265	.6416	1.0647
ANTIAGRE	-.2308	.1299	3.1578	1	.0756	-.0218	.7939	.6155	1.0240
ANTIARR	.0189	.2283	.0068	1	.9342	.0000	1.0190	.6514	1.5941
ARAI	.5255	.2218	5.6155	1	.0178	.0386	1.6914	1.0951	2.6122
BETABLO	.0810	.1906	.1809	1	.6706	.0000	1.0844	.7464	1.5754
CALCIOA	.1628	.1373	1.4046	1	.2360	.0000	1.1767	.8991	1.5402
IECA	.1435	.1136	1.5959	1	.2065	.0000	1.1543	.9239	1.4422
ANTICOAG	-.0837	.1470	.3238	1	.5693	.0000	.9197	.6895	1.2269
TIAZIDA	-.2567	.2037	1.5889	1	.2075	.0000	.7736	.5190	1.1531
AHORRAK	-.2652	.1382	3.6830	1	.0550	-.0263	.7671	.5851	1.0057
ASA	-.0610	.1245	.2396	1	.6245	.0000	.9409	.7371	1.2010
ALFAAD	1.1502	.4766	5.8251	1	.0158	.0397	3.1589	1.2413	8.0391
NITRO	-.0519	.1444	.1290	1	.7194	.0000	.9494	.7153	1.2601
HIPOLI	.1248	.2642	.2230	1	.6368	.0000	1.1329	.6750	1.9014
METAMIZ	.0457	.2467	.0344	1	.8530	.0000	1.0468	.6455	1.6975
Constant	10.2471	5.6691	3.2672	1	.0707				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs.
 METAMIZ = exposición a metamizol

7.5 UTILIZACIÓN DE AINES DISTINTOS DE METAMIZOL

La utilización de AINEs diferentes a metamizol fue más frecuente entre los casos que entre los controles, mostrando una asociación significativa, con una OR cruda de 1.91 (IC 95 % 1.37-2.67), que una vez ajustada fue de 1.60 (IC 95 % 1.10-2.32).

Distribución de exposición de consumo de AINEs distintos de metamizol en casos y controles

	Exposición a AINEs distintos de metamizol		Total
	No	Si	
Control			
Nº (porcentaje)	734 (93.1)	54 (6.9)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	861 (87.7)	121 (12.3)	982
Total (porcentaje)	1595 (90.1)	175 (9.9)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.000

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95 % (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.91	1.37	2.67
OR ajustada para Caso/Control	1.60	1.10	2.32

Modelo de regresión logística multivariante para AINEs distintos de metamizol

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.0917	.1141	.6465	1	.4214	.0000	1.0961	.8765	1.3706
ANTECEDE	-1.6129	.7947	4.1187	1	.0424	-.0295	.1993	.0420	.9463
ANICCHTA	-7.5705	5.5994	1.8280	1	.1764	.0000	.0005	.0000	30.0867
NYHA			14.6946	3	.0021	.0598			
NYHA (1)	-.9153	.3799	5.8050	1	.0160	-.0396	.4004	.1902	.8431
NYHA (2)	-.5668	.3679	2.3738	1	.1234	-.0124	.5674	.2759	1.1668
NYHA (3)	-.3699	.3711	.9935	1	.3189	.0000	.6908	.3337	1.4297
INGICC	-.7737	.1281	36.4885	1	.0000	-.1191	.4613	.3589	.5930
ANEMIA	1.5020	.1896	62.7416	1	.0000	.1580	4.4905	3.0966	6.5117
EPOC	-.0981	.1255	.6120	1	.4340	.0000	.9065	.7089	1.1592
SEPSIS	.2240	.6736	.1105	1	.7395	.0000	1.2510	.3341	4.6840
TROMBOEM	.0299	.6485	.0021	1	.9632	.0000	1.0304	.2891	3.6727
VALVULOP	.2702	.1382	3.8210	1	.0506	.0274	1.3102	.9993	1.7179
CISQUE	.0147	.1360	.0116	1	.9141	.0000	1.0148	.7774	1.3246
MIOCARDI	-.1176	.1561	.5680	1	.4511	.0000	.8890	.6547	1.2072
ARRITMIA	.2007	.1248	2.5876	1	.1077	.0155	1.2222	.9571	1.5608
HTA	.0678	.1120	.3663	1	.5450	.0000	1.0701	.8593	1.3327
CARDIOT	-.1922	.1294	2.2053	1	.1375	-.0092	.8252	.6403	1.0634
ANTIAGRE	-.2148	.1302	2.7238	1	.0989	-.0173	.8067	.6251	1.0411
ANTIARR	.0177	.2285	.0060	1	.9383	.0000	1.0178	.6504	1.5927
ARAI	.5072	.2227	5.1866	1	.0228	.0362	1.6606	1.0733	2.5694
BETABLO	.0782	.1914	.1667	1	.6830	.0000	1.0813	.7430	1.5736
CALCIOA	.1534	.1376	1.2420	1	.2651	.0000	1.1658	.8902	1.5267
IECA	.1422	.1138	1.5628	1	.2113	.0000	1.1528	.9224	1.4408
ANTICOAG	-.0540	.1476	.1339	1	.7144	.0000	.9474	.7095	1.2652
TIAZIDA	-.2675	.2041	1.7180	1	.1900	.0000	.7653	.5130	1.1417
AHORRAK	-.2577	.1383	3.4728	1	.0624	-.0246	.7728	.5893	1.0134
ASA	-.0545	.1248	.1904	1	.6625	.0000	.9470	.7415	1.2095
ALFAAD	1.1862	.4763	6.2015	1	.0128	.0416	3.2746	1.2874	8.3292
NITRO	-.0465	.1446	.1035	1	.7477	.0000	.9545	.7190	1.2673
HIPOLI	.1030	.2646	.1516	1	.6970	.0000	1.1085	.6600	1.8619
NODIPI	.4678	.1917	5.9536	1	.0147	.0403	1.5965	1.0964	2.3247
Constant	10.1249	5.6651	3.1943	1	.0739				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
 NODIPI = exposición a AINEs distintos de metamizol

7.6 UTILIZACIÓN DE DICLOFENACO

El análisis del riesgo específico para diclofenaco no alcanzó significación estadística, aunque la OR cruda, y especialmente la ajustada, no mostraron una tendencia al aumento del riesgo de forma importante.

Distribución de exposición de consumo de diclofenaco en casos y controles

	Exposición a diclofenaco		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	777 (98.6)	11 (1.4)	788
Caso Nº (porcentaje)	965 (98.3)	17 (1.7)	982
Total (porcentaje)	1742 (98.4)	28 (1.6)	1770

Prueba exacta de Fisher: ns

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.24	0.58	2.67
OR ajustada para Caso/Control	0.92	0.38	2.23

Modelo de regresión logística multivariante para diclofenaco

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	Lower	Upper
SEXO	.1104	.1139	.9395	1	.3324	.0000	1.1168	.8933	1.3962
ANTECEDE	-1.6757	.7887	4.5137	1	.0336	-.0321	.1872	.0399	.8783
ANICCHTA	-7.6102	5.6033	1.8446	1	.1744	.0000	.0005	.0000	29.1410
NYHA			13.9675	3	.0029	.0572			
NYHA(1)	-.8756	.3803	5.3006	1	.0213	-.0368	.4166	.1977	.8779
NYHA(2)	-.5448	.3686	2.1845	1	.1394	-.0087	.5800	.2816	1.1944
NYHA(3)	-.3421	.3718	.8466	1	.3575	.0000	.7103	.3427	1.4720
INGICC	-.7850	.1281	37.5347	1	.0000	-.1209	.4561	.3548	.5863
ANEMIA	1.5058	.1895	63.1633	1	.0000	.1586	4.5078	3.1095	6.5350
EPOC	-.0821	.1252	.4303	1	.5118	.0000	.9211	.7207	1.1773
SEPSIS	.2343	.6782	.1194	1	.7297	.0000	1.2641	.3346	4.7755
TROMBOEM	-.0127	.6484	.0004	1	.9844	.0000	.9874	.2770	3.5192
VALVULOP	.2743	.1380	3.9505	1	.0469	.0283	1.3156	1.0038	1.7243
CISQUE	.0210	.1358	.0238	1	.8773	.0000	1.0212	.7825	1.3327
MIOCARDI	-.1007	.1560	.4165	1	.5187	.0000	.9042	.6659	1.2277
ARRITMIA	.1819	.1246	2.1320	1	.1443	.0074	1.1995	.9396	1.5312
HTA	.0665	.1118	.3534	1	.5522	.0000	1.0687	.8584	1.3306
CARDIOT	-.1904	.1292	2.1701	1	.1407	-.0084	.8267	.6417	1.0649
ANTIAGRE	-.2320	.1299	3.1931	1	.0739	-.0221	.7929	.6147	1.0227
ANTIARR	.0188	.2283	.0068	1	.9342	.0000	1.0190	.6514	1.5941
ARAI	.5280	.2219	5.6649	1	.0173	.0388	1.6956	1.0977	2.6192
BETABLO	.0811	.1905	.1812	1	.6704	.0000	1.0845	.7465	1.5754
CALCIOA	.1615	.1375	1.3803	1	.2401	.0000	1.1753	.8977	1.5388
IECA	.1441	.1135	1.6097	1	.2045	.0000	1.1550	.9245	1.4428
ANTICOAG	-.0822	.1471	.3126	1	.5761	.0000	.9211	.6904	1.2288
TIAZIDA	-.2568	.2036	1.5901	1	.2073	.0000	.7735	.5190	1.1530
AHORRAK	-.2645	.1381	3.6659	1	.0555	-.0262	.7676	.5855	1.0063
ASA	-.0608	.1245	.2380	1	.6256	.0000	.9410	.7372	1.2012
ALFAAD	1.1480	.4765	5.8031	1	.0160	.0395	3.1518	1.2386	8.0202
NITRO	-.0507	.1445	.1233	1	.7255	.0000	.9505	.7161	1.2617
HIPOLI	.1274	.2638	.2333	1	.6291	.0000	1.1359	.6773	1.9050
DICLOFEN	-.0866	.4528	.0366	1	.8483	.0000	.9170	.3776	2.2273
Constant	10.2519	5.6683	3.2712	1	.0705				

Codificación igual que en modelo global de AINEs
DICLOFEN = exposición a diclofenaco

7.7 UTILIZACIÓN DE IBUPROFENO

El análisis específico del riesgo para ibuprofeno no alcanzó significación estadística, aunque no parece existir una tendencia al aumento del riesgo, ya que se obtuvo una OR ajustada menor de 1.

Distribución de exposición de consumo de ibuprofeno en casos y controles

	Exposición a ibuprofeno		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	780 (99.0)	8 (1.0)	788
Caso Nº (porcentaje)	970 (98.8)	12 (1.2)	982
Total (porcentaje)	1750 (98.9)	20 (1.1)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.82

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.21	0.49	2.97
OR austada para Caso/Control	0.96	0.34	2.71

Modelo de regresión logística multivariante para ibuprofeno

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1094	.1138	.9243	1	.3363	.0000	1.1156	.8926	1.3943
ANTECEDE	-1.6730	.7886	4.5008	1	.0339	-.0321	.1877	.0400	.8804
ANICCHTA	-7.6069	5.6044	1.8422	1	.1747	.0000	.0005	.0000	29.3023
NYHA			13.9770	3	.0029	.0573			
NYHA (1)	-.8763	.3803	5.3081	1	.0212	-.0369	.4163	.1976	.8774
NYHA (2)	-.5452	.3686	2.1880	1	.1391	-.0088	.5797	.2815	1.1939
NYHA (3)	-.3426	.3718	.8488	1	.3569	.0000	.7099	.3426	1.4714
INGICC	-.7840	.1280	37.5132	1	.0000	-.1208	.4566	.3553	.5868
ANEMIA	1.5070	.1896	63.1736	1	.0000	.1586	4.5132	3.1124	6.5444
EPOC	-.0828	.1251	.4382	1	.5080	.0000	.9205	.7203	1.1764
SEPSIS	.2254	.6761	.1112	1	.7388	.0000	1.2528	.3330	4.7138
TROMBOEM	-.0112	.6485	.0003	1	.9862	.0000	.9888	.2774	3.5244
VALVULOP	.2737	.1380	3.9347	1	.0473	.0282	1.3148	1.0033	1.7231
CISQUE	.0214	.1359	.0249	1	.8747	.0000	1.0217	.7827	1.3336
MIOCARDI	-.1027	.1556	.4359	1	.5091	.0000	.9024	.6652	1.2241
ARRITMIA	.1827	.1245	2.1531	1	.1423	.0079	1.2004	.9405	1.5322
HTA	.0665	.1119	.3530	1	.5524	.0000	1.0688	.8582	1.3309
CARDIOT	-.1902	.1292	2.1669	1	.1410	-.0083	.8268	.6418	1.0651
ANTIAGRE	-.2318	.1299	3.1853	1	.0743	-.0221	.7931	.6148	1.0230
ANTIARR	.0188	.2283	.0068	1	.9345	.0000	1.0190	.6514	1.5940
ARAI	.5263	.2218	5.6326	1	.0176	.0386	1.6926	1.0960	2.6141
BETABLO	.0806	.1907	.1789	1	.6724	.0000	1.0840	.7460	1.5751
CALCIOA	.1633	.1374	1.4126	1	.2346	.0000	1.1774	.8994	1.5414
IECA	.1440	.1136	1.6070	1	.2049	.0000	1.1548	.9244	1.4428
ANTICOAG	-.0831	.1470	.3198	1	.5717	.0000	.9202	.6899	1.2275
TIAZIDA	-.2583	.2036	1.6083	1	.2047	.0000	.7724	.5182	1.1513
AHORRAK	-.2642	.1382	3.6549	1	.0559	-.0261	.7678	.5857	1.0067
ASA	-.0611	.1246	.2404	1	.6239	.0000	.9407	.7369	1.2009
ALFAAD	1.1487	.4765	5.8107	1	.0159	.0396	3.1541	1.2395	8.0261
NITRO	-.0516	.1445	.1275	1	.7211	.0000	.9497	.7156	1.2606
HIPOLI	.1276	.2638	.2339	1	.6286	.0000	1.1361	.6775	1.9051
IBUPROFE	-.0414	.5306	.0061	1	.9378	.0000	.9594	.3391	2.7142
Constant	10.2461	5.6693	3.2663	1	.0707				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
 IBUPROFE = exposición a ibuprofeno

7.8 UTILIZACIÓN DE ROFECOXIB

El análisis del riesgo específico para rofecoxib no alcanzó significación estadística, aunque existe cierta tendencia al aumento del riesgo, con una OR ajustada de 1.57 (IC 95 % 0.37-6.76).

Distribución de exposición de consumo de rofecoxib en casos y controles

	Exposición a rofecoxib		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	785 (99.6)	3 (0.4)	788
Caso Nº (porcentaje)	973 (99.1)	9 (0.9)	982
Total (porcentaje)	1758 (99.3)	12 (0.7)	1770

Prueba exacta de Fisher: ns

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	2.40	0.70	9.00
OR ajustada para Caso/Control	1.57	0.37	6.76

Modelo de regresión logística multivariante para rofecoxib

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1076	.1137	.8958	1	.3439	.0000	1.1137	.8911	1.3917
ANTECEDE	-1.6417	.7902	4.3164	1	.0377	-.0309	.1937	.0412	.9112
ANICHTA	-7.6027	5.6067	1.8388	1	.1751	.0000	.0005	.0000	29.5521
NYHA			13.7878	3	.0032	.0566			
NYHA (1)	-.8787	.3803	5.3401	1	.0208	-.0371	.4153	.1971	.8751
NYHA (2)	-.5469	.3686	2.2016	1	.1379	-.0091	.5787	.2810	1.1919
NYHA (3)	-.3501	.3720	.8857	1	.3467	.0000	.7046	.3399	1.4608
INGICC	-.7851	.1280	37.6359	1	.0000	-.1210	.4561	.3549	.5861
ANEMIA	1.5052	.1895	63.1189	1	.0000	.1585	4.5050	3.1076	6.5306
EPOC	-.0822	.1251	.4312	1	.5114	.0000	.9211	.7208	1.1771
SEPSIS	.2303	.6761	.1160	1	.7334	.0000	1.2589	.3346	4.7370
TROMBOEM	-.0111	.6483	.0003	1	.9864	.0000	.9890	.2775	3.5242
VALVULOP	.2734	.1380	3.9252	1	.0476	.0281	1.3145	1.0029	1.7228
CISQUE	.0207	.1358	.0232	1	.8788	.0000	1.0209	.7823	1.3324
MIOCARDI	-.1014	.1556	.4249	1	.5145	.0000	.9035	.6661	1.2257
ARRITMIA	.1823	.1244	2.1456	1	.1430	.0077	1.1999	.9402	1.5313
HTA	.0690	.1119	.3807	1	.5372	.0000	1.0715	.8605	1.3342
CARDIOT	-.1917	.1292	2.2011	1	.1379	-.0091	.8255	.6408	1.0635
ANTIAGRE	-.2308	.1298	3.1587	1	.0755	-.0218	.7939	.6156	1.0240
ANTIARR	.0201	.2283	.0078	1	.9298	.0000	1.0203	.6523	1.5960
ARAI	.5269	.2217	5.6471	1	.0175	.0387	1.6937	1.0967	2.6157
BETABLO	.0796	.1906	.1743	1	.6763	.0000	1.0828	.7453	1.5733
CALCIOA	.1591	.1375	1.3386	1	.2473	.0000	1.1724	.8955	1.5350
IECA	.1428	.1136	1.5793	1	.2089	.0000	1.1535	.9232	1.4411
ANTICOAG	-.0784	.1472	.2835	1	.5944	.0000	.9246	.6929	1.2338
TIAZIDA	-.2529	.2037	1.5414	1	.2144	.0000	.7766	.5209	1.1576
AHORRAK	-.2658	.1381	3.7028	1	.0543	-.0265	.7666	.5847	1.0049
ASA	-.0579	.1246	.2160	1	.6421	.0000	.9437	.7392	1.2049
ALFAAD	1.1501	.4765	5.8259	1	.0158	.0397	3.1584	1.2413	8.0361
NITRO	-.0481	.1446	.1106	1	.7395	.0000	.9531	.7179	1.2653
HIPOLI	.1300	.2638	.2430	1	.6220	.0000	1.1389	.6791	1.9098
ROFECOX	.4539	.7433	.3729	1	.5414	.0000	1.5745	.3668	6.7588
Constant	10.2095	5.6717	3.2403	1	.0718				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
ROFECOX = exposición a rofecoxib

7.9 UTILIZACIÓN DE ACECLOFENACO

El análisis del riesgo específico para aceclofenaco revela una tendencia marcada al aumento de riesgo, con una OR ajustada de 6.34 (IC 95 % 0.75-53.40).

Distribución de exposición de consumo de aceclofenaco en casos y controles

	Exposición a aceclofenaco		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	787 (99.9)	1 (0.1)	788
Caso Nº (porcentaje)	972 (99.0)	10 (1.0)	982
Total (porcentaje)	1759 (99.4)	11 (0.6)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.028

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	8.10	1.03	63.39
OR ajustada para Caso/Control	6.34	0.75	53.41

Modelo de regresión logística multivariante para aceclofenaco

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1026	.1139	.8121	1	.3675	.0000	1.1081	.8864	1.3852
ANTECEDE	-1.6335	.7936	4.2366	1	.0396	-.0303	.1952	.0412	.9249
ANICCHTA	-7.5932	5.5999	1.8386	1	.1751	.0000	.0005	.0000	29.4450
NYHA			14.3871	3	.0024	.0587			
NYHA (1)	-.8908	.3805	5.4813	1	.0192	-.0378	.4103	.1946	.8650
NYHA (2)	-.5452	.3687	2.1866	1	.1392	-.0088	.5798	.2815	1.1941
NYHA (3)	-.3485	.3719	.8781	1	.3487	.0000	.7057	.3404	1.4630
INGICC	-.7667	.1281	35.7967	1	.0000	-.1179	.4645	.3614	.5972
ANEMIA	1.5076	.1895	63.2841	1	.0000	.1587	4.5157	3.1147	6.5469
EPOC	-.0899	.1253	.5143	1	.4733	.0000	.9140	.7149	1.1686
SEPSIS	.2298	.6753	.1158	1	.7336	.0000	1.2584	.3350	4.7277
TROMBOEM	.0068	.6484	.0001	1	.9917	.0000	1.0068	.2825	3.5877
VALVULOP	.2704	.1381	3.8375	1	.0501	.0275	1.3105	.9999	1.7178
CISQUE	.0145	.1360	.0113	1	.9152	.0000	1.0146	.7772	1.3244
MIOCARDI	-.0980	.1556	.3966	1	.5288	.0000	.9067	.6684	1.2299
ARRITMIA	.1947	.1248	2.4354	1	.1186	.0134	1.2150	.9514	1.5515
HTA	.0577	.1120	.2653	1	.6065	.0000	1.0594	.8506	1.3194
CARDIOT	-.2005	.1296	2.3926	1	.1219	-.0127	.8183	.6348	1.0550
ANTIAGRE	-.2272	.1299	3.0571	1	.0804	-.0208	.7968	.6176	1.0279
ANTIARR	-.0015	.2292	.0000	1	.9947	.0000	.9985	.6372	1.5646
ARAI	.5374	.2218	5.8710	1	.0154	.0399	1.7115	1.1082	2.6433
BETABLO	.0719	.1910	.1417	1	.7066	.0000	1.0745	.7389	1.5626
CALCIOA	.1712	.1375	1.5500	1	.2131	.0000	1.1868	.9063	1.5540
IECA	.1476	.1137	1.6853	1	.1942	.0000	1.1591	.9275	1.4485
ANTICOAG	-.0746	.1471	.2573	1	.6120	.0000	.9281	.6956	1.2383
TIAZIDA	-.2773	.2043	1.8419	1	.1747	.0000	.7578	.5078	1.1311
AHORRAK	-.2640	.1383	3.6444	1	.0563	-.0260	.7679	.5856	1.0071
ASA	-.0687	.1248	.3034	1	.5818	.0000	.9336	.7310	1.1923
ALFAAD	1.1514	.4765	5.8379	1	.0157	.0397	3.1627	1.2428	8.0480
NITRO	-.0571	.1447	.1560	1	.6929	.0000	.9445	.7113	1.2541
HIPOLI	.1067	.2646	.1627	1	.6867	.0000	1.1126	.6625	1.8687
ACECLOFE	1.8475	1.0870	2.8889	1	.0892	.0191	6.3441	.7536	53.4093
Constant	10.1911	5.6655	3.2357	1	.0720				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
ACECLOFE = exposición a aceclofenaco

7.10 UTILIZACIÓN DE INDOMETACINA

El análisis del riesgo específico para indometacina no alcanza significación estadística, aunque existe cierta tendencia al aumento del riesgo, con una OR ajustada de 1.79 (IC 95 % 0.41-7.75).

Distribución de exposición de consumo de indometacina en casos y controles

	Exposición a indometacina		Total
	No	Si	
Control Nº (porcentaje)	785 (99.6)	3 (0.4)	788
Caso Nº (porcentaje)	974 (99.2)	8 (0.8)	982
Total (porcentaje)	1759 (99.4)	11 (0.6)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.36

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	2.15	0.57	8.13
OR ajustada para Caso/Control	1.79	0.41	7.75

Modelo de regresión logística multivariante para indometacina

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Lower	Exp(B) Upper
SEXO	.1123	.1138	.9734	1	.3238	.0000	1.1188	.8951	1.3984
ANTECEDE	-1.6482	.7909	4.3429	1	.0372	-.0310	.1924	.0408	.9066
ANICCHTA	-7.6031	5.6064	1.8391	1	.1751	.0000	.0005	.0000	29.5279
NYHA			14.1156	3	.0028	.0578			
NYHA (1)	-.8824	.3803	5.3846	1	.0203	-.0373	.4138	.1964	.8719
NYHA (2)	-.5529	.3686	2.2499	1	.1336	-.0101	.5753	.2793	1.1848
NYHA (3)	-.3465	.3718	.8685	1	.3514	.0000	.7072	.3412	1.4655
INGICC	-.7862	.1281	37.6886	1	.0000	-.1211	.4556	.3545	.5856
ANEMIA	1.4981	.1896	62.4596	1	.0000	.1577	4.4730	3.0850	6.4855
EPOC	-.0849	.1252	.4604	1	.4975	.0000	.9186	.7188	1.1740
SEPSIS	.2290	.6760	.1148	1	.7347	.0000	1.2574	.3343	4.7301
TROMBOEM	-.0085	.6485	.0002	1	.9896	.0000	.9916	.2782	3.5342
VALVULOP	.2762	.1381	4.0017	1	.0455	.0287	1.3181	1.0056	1.7276
CISQUE	.0262	.1360	.0370	1	.8475	.0000	1.0265	.7863	1.3400
MIOCARDI	-.0997	.1557	.4099	1	.5220	.0000	.9051	.6671	1.2281
ARRITMIA	.1825	.1245	2.1502	1	.1425	.0079	1.2002	.9404	1.5318
HTA	.0645	.1118	.3324	1	.5642	.0000	1.0666	.8567	1.3279
CARDIOT	-.1947	.1294	2.2644	1	.1324	-.0104	.8231	.6387	1.0607
ANTIAGRE	-.2306	.1298	3.1530	1	.0758	-.0218	.7941	.6157	1.0242
ANTIARR	.0143	.2286	.0039	1	.9500	.0000	1.0144	.6481	1.5879
ARAI	.5293	.2218	5.6963	1	.0170	.0390	1.6978	1.0993	2.6223
BETABLO	.0771	.1907	.1634	1	.6860	.0000	1.0802	.7433	1.5697
CALCIOA	.1580	.1374	1.3222	1	.2502	.0000	1.1712	.8946	1.5333
IECA	.1452	.1136	1.6359	1	.2009	.0000	1.1563	.9256	1.4446
ANTICOAG	-.0767	.1472	.2714	1	.6024	.0000	.9262	.6941	1.2359
THAZIDA	-.2664	.2041	1.7045	1	.1917	.0000	.7661	.5135	1.1429
AHORRAK	-.2631	.1382	3.6263	1	.0569	-.0259	.7687	.5863	1.0077
ASA	-.0619	.1246	.2471	1	.6191	.0000	.9400	.7363	1.1999
ALFAAD	1.1513	.4765	5.8375	1	.0157	.0397	3.1622	1.2428	8.0461
NITRO	-.0488	.1445	.1142	1	.7355	.0000	.9524	.7175	1.2641
HIPOLI	.1098	.2651	.1716	1	.6787	.0000	1.1160	.6638	1.8764
INDOMET	.5836	.7468	.6106	1	.4346	.0000	1.7924	.4147	7.7472
Constant	10.2212	5.6716	3.2479	1	.0715				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
INDOMET = exposición a indometacina

7.11 UTILIZACIÓN DE PIROXICAM

El análisis del riesgo para piroxicam no alcanza significación estadística, aunque existe tendencia a aumento del riesgo, con una OR ajustada de 4.76 (IC 95 % 0.52-43.21).

Distribución de exposición de consumo de piroxicam de casos y controles

	Exposición a piroxicam		Total
	No	Sí	
Control			
Nº (porcentaje)	787 (99.9)	1 (0.1)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	975 (99.3)	7 (0.7)	982
Total (porcentaje)	1762 (99.5)	8 (0.5)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.08

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	5.65	0.69	46.00
OR ajustada para Caso/Control	4.76	0.52	43.21

Modelo de regresión logística multivariante para piroxicam

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1132	.1138	.9898	1	.3198	.0000	1.1199	.8960	1.3997
ANTECEDE	-1.6832	.7885	4.5564	1	.0328	-.0324	.1858	.0396	.8714
ANICCHTA	-7.6012	5.5942	1.8462	1	.1742	.0000	.0005	.0000	28.8812
NYHA			14.0044	3	.0029	.0574			
NYHA(1)	-.8828	.3803	5.3873	1	.0203	-.0373	.4136	.1963	.8717
NYHA(2)	-.5462	.3686	2.1961	1	.1384	-.0090	.5791	.2812	1.1927
NYHA(3)	-.3496	.3719	.8836	1	.3472	.0000	.7050	.3401	1.4613
INGICC	-.7845	.1280	37.5544	1	.0000	-.1209	.4564	.3551	.5865
ANEMIA	1.5112	.1895	63.6278	1	.0000	.1592	4.5322	3.1264	6.5700
EPOC	-.0809	.1252	.4174	1	.5183	.0000	.9223	.7217	1.1787
SEPSIS	.2340	.6758	.1199	1	.7292	.0000	1.2636	.3360	4.7522
TROMBOEM	-.0103	.6486	.0003	1	.9874	.0000	.9898	.2776	3.5288
VALVULOP	.2736	.1381	3.9241	1	.0476	.0281	1.3147	1.0029	1.7233
CISQUE	.0229	.1359	.0285	1	.8659	.0000	1.0232	.7840	1.3354
MIOCARDI	-.0974	.1556	.3921	1	.5312	.0000	.9072	.6687	1.2307
ARRITMIA	.1903	.1245	2.3349	1	.1265	.0117	1.2096	.9476	1.5439
HTA	.0723	.1119	.4172	1	.5183	.0000	1.0750	.8632	1.3387
CARDIOT	-.1875	.1292	2.1053	1	.1468	-.0066	.8290	.6435	1.0680
ANTIAGRE	-.2266	.1299	3.0431	1	.0811	-.0207	.7972	.6181	1.0284
ANTIARR	.0217	.2283	.0091	1	.9242	.0000	1.0220	.6533	1.5987
ARAI	.5053	.2225	5.1594	1	.0231	.0360	1.6576	1.0717	2.5636
BETABLO	.0857	.1905	.2022	1	.6530	.0000	1.0895	.7499	1.5827
CALCIOA	.1560	.1375	1.2866	1	.2567	.0000	1.1688	.8927	1.5303
IECA	.1450	.1136	1.6286	1	.2019	.0000	1.1560	.9253	1.4444
ANTICOAG	-.0778	.1470	.2801	1	.5967	.0000	.9251	.6935	1.2341
TIAZIDA	-.2574	.2040	1.5922	1	.2070	.0000	.7730	.5182	1.1531
AHORRAK	-.2654	.1383	3.6837	1	.0549	-.0263	.7669	.5849	1.0056
ASA	-.0561	.1246	.2023	1	.6529	.0000	.9455	.7406	1.2071
ALFAAD	1.1561	.4765	5.8874	1	.0152	.0400	3.1775	1.2489	8.0846
NITRO	-.0451	.1445	.0973	1	.7551	.0000	.9559	.7201	1.2690
HIPOLI	.1336	.2637	.2566	1	.6125	.0000	1.1429	.6816	1.9165
PIROXIC	1.5604	1.1254	1.9224	1	.1656	.0000	4.7606	.5245	43.2111
Constant	10.2316	5.6591	3.2688	1	.0706				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
 PIROXIC = exposición a piroxicam

7.12 UTILIZACIÓN DE CELECOXIB

El análisis del riesgo para celecoxib no alcanza significación estadística, aunque no parece existir una tendencia marcada al aumento del riesgo.

Distribución de exposición de consumo de celecoxib en casos y controles

	Exposición a celecoxib		Total
	No	Si	
Control			
Nº (porcentaje)	785 (99.6)	3 (0.4)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	977 (99.5)	5 (0.5)	982
Total (porcentaje)	1762 (99.5)	8 (0.5)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.74

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.34	0.32	5.60
OR ajustada para Caso/Control	1.04	0.21	5.23

Modelo de regresión logística multivariante para celecoxib

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1090	.1137	.9176	1	.3381	.0000	1.1151	.8923	1.3936
ANTECEDE	-1.6722	.7886	4.4966	1	.0340	-.0320	.1878	.0400	.8811
ANICCHTA	-7.6070	5.6041	1.8425	1	.1747	.0000	.0005	.0000	29.2773
NYHA			14.0066	3	.0029	.0574			
NYHA(1)	-.8759	.3809	5.2879	1	.0215	-.0368	.4165	.1974	.8787
NYHA(2)	-.5446	.3691	2.1776	1	.1400	-.0085	.5801	.2814	1.1957
NYHA(3)	-.3417	.3726	.8408	1	.3592	.0000	.7106	.3423	1.4750
INGICC	-.7834	.1281	37.4103	1	.0000	-.1207	.4568	.3554	.5872
ANEMIA	1.5063	.1894	63.2204	1	.0000	.1586	4.5101	3.1112	6.5380
EPOC	-.0832	.1251	.4420	1	.5062	.0000	.9202	.7201	1.1759
SEPSIS	.2260	.6760	.1118	1	.7382	.0000	1.2536	.3332	4.7161
TROMBOEM	-.0102	.6484	.0002	1	.9875	.0000	.9899	.2778	3.5277
VALVULOP	.2737	.1380	3.9361	1	.0473	.0282	1.3149	1.0033	1.7232
CISQUE	.0211	.1358	.0241	1	.8765	.0000	1.0213	.7826	1.3329
MIOCARDI	-.1037	.1561	.4411	1	.5066	.0000	.9015	.6639	1.2242
ARRITMIA	.1833	.1245	2.1657	1	.1411	.0083	1.2011	.9410	1.5332
HTA	.0662	.1118	.3502	1	.5540	.0000	1.0684	.8582	1.3302
CARDIOT	-.1901	.1292	2.1636	1	.1413	-.0082	.8269	.6418	1.0653
ANTIAGRE	-.2316	.1299	3.1816	1	.0745	-.0220	.7932	.6150	1.0232
ANTIARR	.0191	.2283	.0070	1	.9332	.0000	1.0193	.6516	1.5946
ARAI	.5266	.2218	5.6384	1	.0176	.0387	1.6931	1.0963	2.6149
BETABLO	.0814	.1906	.1824	1	.6693	.0000	1.0848	.7466	1.5761
CALCIOA	.1627	.1374	1.4014	1	.2365	.0000	1.1766	.8988	1.5403
IECA	.1439	.1136	1.6037	1	.2054	.0000	1.1548	.9242	1.4429
ANTICOAG	-.0832	.1471	.3204	1	.5714	.0000	.9201	.6897	1.2275
TIAZIDA	-.2578	.2036	1.6041	1	.2053	.0000	.7727	.5185	1.1516
AHORRAK	-.2646	.1381	3.6680	1	.0555	-.0262	.7675	.5855	1.0062
ASA	-.0608	.1245	.2381	1	.6256	.0000	.9410	.7372	1.2012
ALFAAD	1.1494	.4765	5.8188	1	.0159	.0396	3.1564	1.2405	8.0314
NITRO	-.0515	.1444	.1272	1	.7214	.0000	.9498	.7156	1.2606
HIPOLI	.1268	.2639	.2309	1	.6309	.0000	1.1352	.6767	1.9042
CELECOX	.0372	.8256	.0020	1	.9640	.0000	1.0379	.2058	5.2349
Constant	10.2442	5.6690	3.2654	1	.0708				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
 CELECOX = exposición a celecoxib

7.13 UTILIZACIÓN DE KETOROLACO

El análisis del riesgo para ketorolaco no alcanza significación estadística.

Distribución de exposición de consumo de ketorolaco de casos y controles

	Exposición a ketorolaco		Total
	No	Si	
Control			
Nº (porcentaje)	785 (99.6)	3 (0.4)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	979 (99.7)	3 (0.3)	982
Total (porcentaje)	1764 (99.7)	6 (0.3)	1770

Prueba exacta de Fisher: 1.00

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	0.80	0.16	4.00
OR ajustada para Caso/Control	0.55	0.08	3.63

Modelo de regresión logística multivariante para ketorolaco

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1108	.1138	.9494	1	.3299	.0000	1.1172	.8939	1.3963
ANTECEDE	-1.6686	.7884	4.4791	1	.0343	-.0319	.1885	.0402	.8840
ANICCHTA	-7.6123	5.6035	1.8455	1	.1743	.0000	.0005	.0000	29.0862
NYHA			13.8863	3	.0031	.0569			
NYHA(1)	-.8726	.3803	5.2655	1	.0218	-.0366	.4179	.1983	.8805
NYHA(2)	-.5429	.3686	2.1698	1	.1407	-.0084	.5810	.2821	1.1966
NYHA(3)	-.3407	.3718	.8396	1	.3595	.0000	.7113	.3432	1.4741
INGICC	-.7852	.1280	37.6386	1	.0000	-.1210	.4560	.3548	.5860
ANEMIA	1.5085	.1895	63.3554	1	.0000	.1588	4.5201	3.1176	6.5534
EPOC	-.0815	.1251	.4244	1	.5147	.0000	.9217	.7212	1.1779
SEPSIS	.2234	.6761	.1092	1	.7411	.0000	1.2503	.3323	4.7042
TROMBOEM	-.0138	.6484	.0005	1	.9831	.0000	.9863	.2767	3.5154
VALVULOP	.2734	.1380	3.9243	1	.0476	.0281	1.3144	1.0029	1.7226
CISQUE	.0186	.1359	.0188	1	.8909	.0000	1.0188	.7806	1.3297
MIOCARDI	-.1054	.1556	.4592	1	.4980	.0000	.8999	.6634	1.2208
ARRITMIA	.1836	.1245	2.1765	1	.1401	.0085	1.2016	.9415	1.5335
HTA	.0672	.1118	.3612	1	.5478	.0000	1.0695	.8590	1.3316
CARDIOT	-.1904	.1292	2.1696	1	.1408	-.0083	.8267	.6417	1.0650
ANTIAGRE	-.2280	.1299	3.0784	1	.0793	-.0211	.7961	.6171	1.0271
ANTIARR	.0241	.2285	.0112	1	.9159	.0000	1.0244	.6546	1.6031
ARAI	.5250	.2218	5.6038	1	.0179	.0385	1.6904	1.0945	2.6107
BETABLO	.0802	.1905	.1771	1	.6739	.0000	1.0835	.7458	1.5741
CALCIOA	.1612	.1374	1.3774	1	.2405	.0000	1.1749	.8976	1.5379
IECA	.1457	.1136	1.6455	1	.1996	.0000	1.1569	.9260	1.4454
ANTICOAG	-.0830	.1470	.3185	1	.5725	.0000	.9204	.6900	1.2277
TIAZIDA	-.2590	.2036	1.6189	1	.2032	.0000	.7718	.5179	1.1503
AHORRAK	-.2639	.1381	3.6501	1	.0561	-.0260	.7680	.5858	1.0069
ASA	-.0580	.1246	.2165	1	.6417	.0000	.9437	.7392	1.2047
ALFAAD	1.1490	.4765	5.8151	1	.0159	.0396	3.1550	1.2400	8.0274
NITRO	-.0529	.1445	.1343	1	.7141	.0000	.9484	.7146	1.2589
HIPOLI	.1268	.2637	.2311	1	.6307	.0000	1.1352	.6770	1.9035
KETOROL	-.5958	.9612	.3842	1	.5354	.0000	.5511	.0838	3.6260
Constant	10.2428	5.6683	3.2653	1	.0708				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
 KETOROL = exposición a ketorolaco

7.14 UTILIZACIÓN DE CLONIXINATO DE LISINA

El análisis del riesgo para clonixinato de lisina no alcanza significación estadística.

Distribución de exposición de consumo de clonixinato de lisina

	Exposición a clonixinato de lisina		Total
	No	Si	
Control			
Nº (porcentaje)	785 (99.6)	3 (0.4)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	980 (99.8)	2 (0.2)	982
Total (porcentaje)	1765 (99.7)	5 (0.3)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.66

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	0.53	0.09	3.20
OR ajustada para Caso/Control	0.52	0.07	3.77

Modelo de regresión logística multivariante para clonixinato de lisina

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1117	.1138	.9642	1	.3261	.0000	1.1182	.8947	1.3976
ANTECEDE	-1.6701	.7885	4.4860	1	.0342	-.0320	.1882	.0401	.8828
ANICCHTA	-7.6052	5.6038	1.8418	1	.1747	.0000	.0005	.0000	29.3154
NYHA			14.0845	3	.0028	.0577			
NYHA(1)	-.8752	.3802	5.2980	1	.0214	-.0368	.4168	.1978	.8781
NYHA(2)	-.5448	.3686	2.1845	1	.1394	-.0087	.5800	.2816	1.1944
NYHA(3)	-.3390	.3719	.8311	1	.3619	.0000	.7125	.3437	1.4767
INGICC	-.7831	.1279	37.4760	1	.0000	-.1208	.4570	.3556	.5872
ANEMIA	1.5060	.1894	63.2144	1	.0000	.1586	4.5086	3.1104	6.5354
EPOC	-.0852	.1251	.4637	1	.4959	.0000	.9183	.7186	1.1736
SEPSIS	.2227	.6760	.1085	1	.7418	.0000	1.2494	.3321	4.7000
TROMBOEM	-.0110	.6484	.0003	1	.9865	.0000	.9891	.2775	3.5249
VALVULOP	.2737	.1380	3.9324	1	.0474	.0282	1.3148	1.0032	1.7231
CISQUE	.0218	.1359	.0257	1	.8726	.0000	1.0220	.7831	1.3340
MIOCARDI	-.1051	.1556	.4563	1	.4994	.0000	.9002	.6636	1.2212
ARRITMIA	.1856	.1245	2.2219	1	.1361	.0096	1.2039	.9432	1.5367
HTA	.0642	.1118	.3296	1	.5659	.0000	1.0663	.8565	1.3276
CARDIOT	-.1920	.1293	2.2063	1	.1374	-.0092	.8253	.6406	1.0633
ANTIAGRE	-.2309	.1298	3.1628	1	.0753	-.0219	.7938	.6155	1.0239
ANTIARR	.0162	.2283	.0050	1	.9435	.0000	1.0163	.6496	1.5900
ARAI	.5251	.2218	5.6082	1	.0179	.0385	1.6907	1.0947	2.6111
BETABLO	.0780	.1906	.1677	1	.6822	.0000	1.0812	.7441	1.5708
CALCIOA	.1606	.1374	1.3668	1	.2424	.0000	1.1742	.8971	1.5370
IECA	.1453	.1136	1.6359	1	.2009	.0000	1.1563	.9256	1.4446
ANTICOAG	-.0830	.1470	.3191	1	.5721	.0000	.9203	.6899	1.2276
TIAZIDA	-.2607	.2036	1.6391	1	.2004	.0000	.7705	.5170	1.1484
AHORRAK	-.2623	.1382	3.6018	1	.0577	-.0257	.7693	.5868	1.0086
ASA	-.0611	.1245	.2410	1	.6235	.0000	.9407	.7370	1.2008
ALFAAD	1.1480	.4765	5.8056	1	.0160	.0396	3.1519	1.2388	8.0193
NITRO	-.0492	.1446	.1158	1	.7336	.0000	.9520	.7171	1.2638
HIPOLI	.1242	.2638	.2218	1	.6377	.0000	1.1323	.6752	1.8989
CLONIXLI	-.6596	1.0132	.4238	1	.5150	.0000	.5170	.0710	3.7670
Constant	10.2404	5.6687	3.2633	1	.0708				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
 CLONIXLI = exposición a clonixinato de lisina

7.15 UTILIZACIÓN DE AINES DISTINTOS DE AAS O METAMIZOL

El análisis del riesgo para el conjunto de AINEs diferentes a AAS o metamizol mostró una asociación estadísticamente significativa, con una OR bruta de 1.73 (IC 95 % 1.16-2.57) y ajustada de 1.39 (IC 95 % 0.89-2.18).

Distribución de la exposición de consumo de AINEs distintos de AAS o metamizol en casos y controles

	Exposición a AINEs distintos de AAS o metamizol		Total
	No	Si	
Control			
Nº (porcentaje)	750 (95.2)	38 (4.8)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	903 (92.0)	79 (8.0)	982
Total (porcentaje)	1653 (93.4)	117 (6.6)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.007

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.73	1.16	2.57
OR ajustada para Caso/Control	1.39	0.89	2.18

Modelo de regresión logística multivariante para AINEs distintos de AAS o metamizol

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.0996	.1139	.7639	1	.3821	.0000	1.1047	.8836	1.3811
ANTECEDE	-1.6256	.7920	4.2133	1	.0401	-.0302	.1968	.0417	.9292
ANICCHTA	-7.5910	5.6119	1.8297	1	.1762	.0000	.0005	.0000	30.2073
NYHA			14.2840	3	.0025	.0584			
NYHA(1)	-.8916	.3797	5.5133	1	.0189	-.0380	.4100	.1948	.8630
NYHA(2)	-.5520	.3679	2.2513	1	.1335	-.0102	.5758	.2800	1.1842
NYHA(3)	-.3529	.3712	.9041	1	.3417	.0000	.7026	.3395	1.4543
INGICC	-.7756	.1280	36.7308	1	.0000	-.1195	.4604	.3583	.5917
ANEMIA	1.4990	.1895	62.5544	1	.0000	.1578	4.4771	3.0880	6.4912
EPOC	-.0914	.1253	.5326	1	.4655	.0000	.9126	.7139	1.1666
SEPSIS	.2108	.6742	.0977	1	.7546	.0000	1.2346	.3293	4.6282
TROMBOEM	.0122	.6485	.0004	1	.9849	.0000	1.0123	.2840	3.6088
VALVULOP	.2707	.1381	3.8456	1	.0499	.0275	1.3109	1.0001	1.7183
CISQUE	.0162	.1359	.0143	1	.9049	.0000	1.0164	.7787	1.3265
MIOCARDI	-.1085	.1558	.4855	1	.4859	.0000	.8972	.6611	1.2175
ARRITMIA	.1909	.1246	2.3479	1	.1255	.0120	1.2104	.9481	1.5451
HTA	.0627	.1118	.3141	1	.5752	.0000	1.0647	.8551	1.3256
CARDIOT	-.1905	.1293	2.1709	1	.1406	-.0084	.8266	.6416	1.0649
ANTIAGRE	-.2243	.1299	2.9817	1	.0842	-.0201	.7991	.6194	1.0308
ANTIARR	.0188	.2284	.0068	1	.9344	.0000	1.0190	.6513	1.5942
ARAI	.5233	.2222	5.5469	1	.0185	.0382	1.6876	1.0918	2.6087
BETABLO	.0828	.1908	.1884	1	.6643	.0000	1.0863	.7474	1.5790
CALCIOA	.1598	.1374	1.3525	1	.2448	.0000	1.1733	.8963	1.5359
IECA	.1433	.1136	1.5891	1	.2075	.0000	1.1540	.9236	1.4419
ANTICOAG	-.0737	.1471	.2512	1	.6163	.0000	.9289	.6962	1.2394
TIAZIDA	-.2638	.2038	1.6764	1	.1954	.0000	.7681	.5152	1.1452
AHORRAK	-.2651	.1382	3.6812	1	.0550	-.0263	.7671	.5851	1.0057
ASA	-.0582	.1246	.2182	1	.6405	.0000	.9435	.7390	1.2045
ALFAAD	1.1660	.4764	5.9912	1	.0144	.0405	3.2090	1.2615	8.1630
NITRO	-.0454	.1445	.0985	1	.7537	.0000	.9557	.7199	1.2686
HIPOLI	.1078	.2641	.1666	1	.6832	.0000	1.1138	.6638	1.8688
NOASNODI	.3320	.2278	2.1237	1	.1450	.0071	1.3937	.8918	2.1782
Constant	10.1708	5.6771	3.2097	1	.0732				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
NOASNODI = exposición a AINEs distintos de AAS o metamizol

7.16 UTILIZACIÓN DE OTROS AINES

El análisis del riesgo para otros AINEs diferentes a los referidos previamente no alcanza significación estadística.

Distribución de exposición de consumo de otros AINEs de casos y controles

	Exposición a otros AINEs		Total
	No	Si	
Control			
Nº (porcentaje)	780 (99.0)	8 (1.0)	788
Caso			
Nº (porcentaje)	970 (98.8)	12 (1.2)	982
Total (porcentaje)	1750 (98.9)	20 (1.1)	1770

Prueba exacta de Fisher: 0.82

	Valor	IC 95% (límite inf)	IC 95% (límite sup)
OR cruda para Caso/Control	1.21	0.49	3.00
OR ajustada para Caso/Control	1.22	0.46	3.20

Modelo de regresión logística multivariante para otros AINEs

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.1088	.1137	.9155	1	.3387	.0000	1.1149	.8922	1.3933
ANTECEDE	-1.6732	.7885	4.5024	1	.0338	-.0321	.1876	.0400	.8801
ANICCHTA	-7.6079	5.6046	1.8427	1	.1746	.0000	.0005	.0000	29.2783
NYHA			13.9687	3	.0029	.0572			
NYHA (1)	-.8786	.3803	5.3387	1	.0209	-.0370	.4154	.1971	.8752
NYHA (2)	-.5473	.3686	2.2050	1	.1376	-.0092	.5785	.2809	1.1914
NYHA (3)	-.3459	.3719	.8651	1	.3523	.0000	.7076	.3414	1.4666
INGICC	-.7849	.1280	37.6039	1	.0000	-.1210	.4561	.3549	.5862
ANEMIA	1.5057	.1895	63.1457	1	.0000	.1585	4.5073	3.1091	6.5344
EPOC	-.0833	.1251	.4431	1	.5056	.0000	.9201	.7201	1.1758
SEPSIS	.2278	.6760	.1136	1	.7361	.0000	1.2558	.3338	4.7241
TROMBOEM	-.0089	.6484	.0002	1	.9890	.0000	.9911	.2781	3.5321
VALVULOP	.2736	.1380	3.9308	1	.0474	.0282	1.3146	1.0031	1.7229
CISQUE	.0176	.1361	.0168	1	.8969	.0000	1.0178	.7795	1.3289
MIOCARDI	-.1025	.1555	.4343	1	.5099	.0000	.9026	.6654	1.2243
ARRITMIA	.1832	.1244	2.1667	1	.1410	.0083	1.2010	.9411	1.5327
HTA	.0656	.1118	.3443	1	.5573	.0000	1.0678	.8577	1.3294
CARDIOT	-.1897	.1293	2.1533	1	.1423	-.0079	.8272	.6421	1.0657
ANTIAGRE	-.2297	.1299	3.1280	1	.0770	-.0215	.7948	.6161	1.0252
ANTIARR	.0187	.2282	.0067	1	.9349	.0000	1.0188	.6514	1.5935
ARAI	.5230	.2219	5.5524	1	.0185	.0382	1.6870	1.0920	2.6063
BETABLO	.0812	.1906	.1818	1	.6698	.0000	1.0846	.7466	1.5757
CALCIOA	.1620	.1373	1.3906	1	.2383	.0000	1.1758	.8983	1.5390
IECA	.1441	.1136	1.6100	1	.2045	.0000	1.1550	.9245	1.4429
ANTICOAG	-.0808	.1471	.3022	1	.5825	.0000	.9223	.6914	1.2305
TIAZIDA	-.2565	.2036	1.5877	1	.2076	.0000	.7738	.5192	1.1531
AHORRAK	-.2651	.1381	3.6846	1	.0549	-.0263	.7671	.5852	1.0056
ASA	-.0605	.1245	.2364	1	.6268	.0000	.9412	.7374	1.2015
ALFAAD	1.1523	.4765	5.8471	1	.0156	.0398	3.1654	1.2440	8.0546
NITRO	-.0502	.1445	.1207	1	.7283	.0000	.9510	.7165	1.2624
HIPOLI	.1239	.2638	.2204	1	.6387	.0000	1.1319	.6749	1.8982
OTROS	.1977	.4931	.1607	1	.6885	.0000	1.2186	.4636	3.2031
Constant	10.2480	5.6694	3.2674	1	.0707				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs
OTROS = Exposición a otros AINEs

7.17 EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE DOSIS E INTENSIDAD DE RIESGO

Se analizó la posible influencia de la dosis de AINE recibida en el riesgo de desencadenamiento de ICC o agravamiento de la condición previa. Se dividió a los pacientes que habían consumido estos fármacos en tres categorías, según hubieran consumido un número de dosis diarias definidas (DDDs) superior o inferior a la mediana de consumo, o bien este número fuese desconocido. El riesgo aumentó en los pacientes que en las tres semanas previas al ingreso se situaron por encima de la mediana de consumo respecto a los pacientes que recibieron un número de DDDs por debajo de dicha mediana. La OR cruda para el primer grupo fue de 1.97 (IC 95 % 1.26-3.08) frente a 1.47 (IC 95 % 0.96-2.24) del segundo. Las OR ajustadas de ambos grupos se mantuvieron bastante estables. El análisis del riesgo en el subgrupo con número desconocido de DDDs no alcanzó significación estadística.

Modelo de regresión logística con dosis

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
PDESCO	.2028	.2765	.5381	1	.4632	.0000	1.2248	.7124	2.1057
P0_50	.3854	.2158	3.1900	1	.0741	.0221	1.4702	.9632	2.2440
P50_100	.6788	.2281	8.8520	1	.0029	.0531	1.9715	1.2606	3.0831
Constant	.1582	.0515	9.4539	1	.0021				

Codificación:

- pdesco: número de DDDs en tres semanas previas desconocido
- p0_50 número de DDDs en tres semanas previas por debajo de la mediana de consumo (en pacientes con consumo)

- p50_100 número DDDs en tres semanas previas igual o superior a la mediana de consumo (en pacientes con consumo)

Modelo de regresión logística con dosis y otras variables de ajuste

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.0843	.1145	.5420	1	.4616	.0000	1.0879	.8693	1.3615
ANTECEDE	-1.6392	.7930	4.2732	1	.0387	-.0306	.1941	.0410	.9185
ANICCHTA	-7.5972	5.5968	1.8426	1	.1747	.0000	.0005	.0000	29.1477
NYHA			14.3789	3	.0024	.0587			
NYHA(1)	-.9096	.3798	5.7372	1	.0166	-.0392	.4027	.1913	.8476
NYHA(2)	-.5707	.3679	2.4069	1	.1208	-.0129	.5651	.2748	1.1622
NYHA(3)	-.3709	.3712	.9983	1	.3177	.0000	.6901	.3334	1.4286
INGICC	-.7695	.1281	36.1092	1	.0000	-.1184	.4632	.3604	.5954
ANEMIA	1.4994	.1897	62.4863	1	.0000	.1577	4.4790	3.0883	6.4959
EPOC	-.1011	.1255	.6479	1	.4209	.0000	.9039	.7067	1.1560
SEPSIS	.2515	.6743	.1391	1	.7092	.0000	1.2860	.3430	4.8219
TROMBOEM	.0213	.6515	.0011	1	.9739	.0000	1.0215	.2849	3.6626
VALVULOP	.2772	.1383	4.0161	1	.0451	.0288	1.3194	1.0061	1.7302
CISQUE	.0095	.1361	.0049	1	.9441	.0000	1.0096	.7732	1.3182
MIOCARDI	-.1106	.1562	.5016	1	.4788	.0000	.8953	.6592	1.2159
ARRITMIA	.2007	.1248	2.5834	1	.1080	.0155	1.2222	.9569	1.5610
HTA	.0670	.1122	.3565	1	.5505	.0000	1.0693	.8582	1.3322
CARDIOT	-.1965	.1295	2.3006	1	.1293	-.0111	.8216	.6374	1.0591
ANTIAGRE	-.2118	.1302	2.6452	1	.1039	-.0163	.8091	.6268	1.0444
ANTIARR	.0227	.2286	.0099	1	.9209	.0000	1.0230	.6536	1.6012
ARAI	.5368	.2234	5.7751	1	.0163	.0394	1.7105	1.1041	2.6500
BETABLO	.0848	.1915	.1959	1	.6581	.0000	1.0885	.7478	1.5843
CALCIOA	.1601	.1377	1.3520	1	.2449	.0000	1.1736	.8960	1.5372
IECA	.1422	.1139	1.5583	1	.2119	.0000	1.1528	.9221	1.4412
ANTICOAG	-.0586	.1476	.1580	1	.6910	.0000	.9430	.7062	1.2593
TIAZIDA	-.2694	.2046	1.7342	1	.1879	.0000	.7638	.5115	1.1406
AHORRAK	-.2689	.1384	3.7760	1	.0520	-.0270	.7642	.5827	1.0023
ASA	-.0563	.1248	.2037	1	.6518	.0000	.9452	.7401	1.2072
ALFAAD	1.1824	.4769	6.1460	1	.0132	.0413	3.2621	1.2809	8.3074
NITRO	-.0490	.1446	.1146	1	.7350	.0000	.9522	.7172	1.2642
HIPOLI	.0900	.2657	.1146	1	.7349	.0000	1.0941	.6499	1.8419
PDESCO	.0661	.3020	.0479	1	.8267	.0000	1.0683	.5911	1.9309
P0_50	.2591	.2375	1.1908	1	.2752	.0000	1.2958	.8136	2.0638
P50_100	.6168	.2520	5.9906	1	.0144	.0405	1.8530	1.1308	3.0366
Constant	10.1780	5.6623	3.2310	1	.0723				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs y anterior

7.18 EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE MOMENTO DE LA ÚLTIMA DOSIS ANTES DEL INGRESO Y EL RIESGO

Se analizó también la relación entre el momento en que el paciente recibió la última dosis antes del ingreso y el riesgo de desarrollar ICC. Se establecieron cuatro subgrupos para evaluar el riesgo en las tres semanas previas al ingreso: 1-2 días, 3-7 días y 8-21 días antes del mismo, y tiempo desconocido. El grupo que presentó una mayor asociación fue el de los pacientes que recibieron la última dosis del fármaco entre 3 y 7 días antes del ingreso, cuya OR cruda fue de 2.03 (IC 95 % 1.17-3.50) y la ajustada de 1.75 (IC 95 % 0.94-3.25). Los pacientes que tomaron la última dosis de AINE 1-2 días antes del ingreso también presentaron unas ORs significativas, siendo la cruda de 1.66 (IC 95 % 1.16-2.38) y la ajustada de 1.43 (IC 95 % 0.97-2.14). La asociación fue menor y estadísticamente no significativa en los pacientes que recibieron la última dosis más de una semana antes del ingreso y en los que se desconocía el momento de dicha dosis.

Modelo de regresión logística con el tiempo desde la última dosis

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SUSDESCO	-.0914	.3631	.0634	1	.8011	.0000	.9126	.4480	1.8592
SUS1_2	.5060	.1833	7.6223	1	.0058	.0481	1.6586	1.1581	2.3755
SUS3_7	.7058	.2784	6.4275	1	.0112	.0427	2.0254	1.1737	3.4951
SUS8_21	.2495	.5296	.2219	1	.6376	.0000	1.2833	.4546	3.6233
Constant	.1560	.0515	9.1661	1	.0025				

Codificación:

- susdesco: días desde última administración desconocido
- sus1_2: consumo los dos días anteriores al ingreso
- sus3_7: última administración entre 3 y 7 días anteriores al ingreso
- sus8_21: última administración en la 2ª o 3ª semanas previas al ingreso

Modelo de regresión logística con el tiempo desde la última dosis y otras variables de ajuste.

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
SEXO	.0857	.1144	.5608	1	.4539	.0000	1.0895	.8706	1.3634
ANTECEDE	-1.6089	.7961	4.0845	1	.0433	-.0293	.2001	.0420	.9526
ANICHTA	-7.5794	5.6029	1.8300	1	.1761	.0000	.0005	.0000	30.0258
NYHA			14.4339	3	.0024	.0589			
NYHA(1)	-.9203	.3807	5.8455	1	.0156	-.0398	.3984	.1889	.8401
NYHA(2)	-.5745	.3685	2.4304	1	.1190	-.0133	.5630	.2734	1.1593
NYHA(3)	-.3819	.3720	1.0540	1	.3046	.0000	.6826	.3293	1.4151
INGICC	-.7723	.1283	36.2566	1	.0000	-.1187	.4620	.3593	.5940
ANEMIA	1.5081	.1896	63.2578	1	.0000	.1587	4.5183	3.1158	6.5520
EPOC	-.0965	.1256	.5905	1	.4422	.0000	.9080	.7099	1.1614
SEPSIS	.2195	.6747	.1058	1	.7449	.0000	1.2455	.3319	4.6732
TROMBOEM	-.0045	.6553	.0000	1	.9946	.0000	.9955	.2756	3.5965
VALVULOP	.2754	.1385	3.9528	1	.0468	.0283	1.3171	1.0039	1.7280
CISQUE	.0144	.1360	.0112	1	.9158	.0000	1.0145	.7771	1.3243
MIOCARDI	-.1237	.1564	.6254	1	.4290	.0000	.8836	.6503	1.2007
ARRITMIA	.1931	.1248	2.3926	1	.1219	.0127	1.2130	.9497	1.5493
HTA	.0675	.1122	.3617	1	.5476	.0000	1.0698	.8586	1.3329
CARDIOT	-.1872	.1296	2.0876	1	.1485	-.0060	.8293	.6433	1.0690
ANTIAGRE	-.2154	.1303	2.7320	1	.0984	-.0173	.8062	.6245	1.0408
ANTIARR	.0152	.2285	.0044	1	.9470	.0000	1.0153	.6488	1.5889
ARAI	.5105	.2231	5.2356	1	.0221	.0365	1.6661	1.0760	2.5798
BETABLO	.0804	.1916	.1762	1	.6746	.0000	1.0838	.7445	1.5777
CALCIOA	.1616	.1378	1.3748	1	.2410	.0000	1.1754	.8972	1.5398
IECA	.1446	.1140	1.6084	1	.2047	.0000	1.1556	.9241	1.4451
ANTICOAG	-.0559	.1477	.1432	1	.7051	.0000	.9456	.7079	1.2631
TIAZIDA	-.2611	.2045	1.6306	1	.2016	.0000	.7702	.5159	1.1499
AHORRAK	-.2626	.1384	3.5998	1	.0578	-.0256	.7691	.5863	1.0087
ASA	-.0531	.1249	.1806	1	.6709	.0000	.9483	.7424	1.2113
ALFAAD	1.1742	.4772	6.0534	1	.0139	.0408	3.2355	1.2697	8.2445
NITRO	-.0499	.1446	.1191	1	.7300	.0000	.9513	.7165	1.2630
HIPOLI	.1031	.2656	.1506	1	.6980	.0000	1.1086	.6586	1.8659
SUSDESCO	-.0903	.3861	.0547	1	.8151	.0000	.9137	.4287	1.9472
SUS1_2	.3636	.2017	3.2503	1	.0714	.0227	1.4385	.9688	2.1358
SUS3_7	.5606	.3159	3.1491	1	.0760	.0217	1.7517	.9431	3.2534
SUS8_21	.2369	.5614	.1781	1	.6730	.0000	1.2673	.4217	3.8081
Constant	10.1354	5.6687	3.1968	1	.0738				

Codificación de variables igual que en modelo global de AINEs y anterior

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio nos indican que existe un aumento del riesgo de ingreso por ICC en pacientes que ingirieron AINEs en algún momento durante las tres semanas previas al ingreso respecto a aquellos que no lo hicieron. Además, este aumento parece ir en relación con la dosis recibida y el momento de la última administración. Todo ello, en general, sería congruente con los resultados de otros estudios publicados en los últimos años (Van den Ouweland et al, 1988; Heerdink et al, 1998; Page et al, 2000; Merlo et al, 2001; Feenstra et al, 2002).

Un gran número de personas obtiene alivio sintomático de sus cuadros dolorosos agudos, crónicos o recurrentes gracias a los AINEs. Como ocurre con cualquier medicación, hay que tener en cuenta la ecuación beneficio/riesgo, y adaptar a ella las necesidades de cada paciente. Los efectos adversos de los AINEs a nivel GI se conocen desde hace mucho tiempo y han sido investigados en profundidad a lo largo de los años. No obstante, por sus propiedades farmacológicas, este grupo de fármacos puede potencialmente provocar efectos adversos cardiovasculares, sobre todo en ciertos grupos de pacientes como ancianos, cardiopatas, hipertensos o pacientes con fallo renal. El tamaño de la población expuesta a los AINEs y el hecho de que ésta englobe a pacientes que, además de poder presentar cuadros como los mencionados previamente, van a requerir analgesia debido a

enfermedades concomitantes, hace que las implicaciones cardiovasculares del uso de analgésicos sean consideradas por algunos autores como potencialmente más serias para la salud pública que las ya ampliamente estudiadas a nivel GI (Hillis, 2002).

Se sabe que los efectos adversos cardiovasculares de los AINEs se producen por el bloqueo de la síntesis de PGs, lo que en individuos que presentan ciertas condiciones clínicas (deshidratación, ascitis, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, etc) que cursan con hipoperfusión renal puede provocar una alteración de la homeostasis cardiovascular (Whelton et al, 1991; Brater, 1999). El descubrimiento de las dos isoformas de la COX hizo pensar que el bloqueo selectivo de la COX-2 no sólo aportaría beneficios a nivel GI respecto a los AINEs clásicos, sino que también podría reducir al menos en parte los potenciales efectos adversos de estos fármacos sobre el equilibrio hemodinámico. De momento no se conoce con precisión qué papel tendrían los inhibidores de la COX-2 en la descompensación de la ICC o en otros procesos cardiovasculares.

Con este estudio se ha pretendido aportar una nueva prueba a la evidencia científica disponible hasta el momento sobre la capacidad que tiene los AINEs de provocar un desequilibrio en la homeostasis cardiovascular de pacientes susceptibles. La mayor parte de los pacientes de nuestro estudio presentaban antecedentes de ICC u otras enfermedades cardiovasculares, por lo que es plausible que la

administración de AINEs en estos pacientes, cuyo equilibrio cardiovascular es más dependiente de PGs, pudiera causar el efecto adverso que buscábamos evaluar. Asimismo se ha pretendido determinar la contribución individual de cada AINE al desencadenamiento de episodios de ICC. A pesar de haberse valorado en algún estudio parámetros como la influencia de la vida media de los AINEs en el desencadenamiento de episodios de ICC (Page et al, 2000), hasta ahora no se había intentado evaluar la influencia de cada AINE por separado, incluyendo los inhibidores la COX-2 comercializados hasta el momento.

Por otro lado, hasta el momento no se ha publicado ningún estudio epidemiológico que muestre la relación entre el consumo de AINEs y el desarrollo de ICC en España, por lo que este estudio es con toda probabilidad el primero de estas características y tamaño en nuestro país.

Nuestro estudio se llevó a cabo en 10 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, que cubren las áreas 1-9 y 13, lo que incluye gran parte de la capital y otras poblaciones como Móstoles, Alcalá de Henares y Leganés. Este hecho probablemente nos haya permitido, aunque la recogida no haya sido homogénea, evitar sesgos en cuanto a las características demográficas de la población, ya que los pacientes provinieron tanto de áreas con edad media alta como de áreas de población más joven. De hecho, la edad media de los pacientes de

nuestro estudio fue de 77.8 ± 10.2 años, la cual es muy similar a la presentada en varios estudios observacionales sobre ICC llevados a cabo en nuestro país y publicados recientemente (Grupo de Trabajo de IC de la SEMI, 2002; Ramos et al, 2000; Vila et al, 2000). Asimismo, la edad de los pacientes de nuestro estudio no difiere prácticamente respecto a estudios similares realizados en otros países (Page et al, 2000). Por el contrario, sí existen diferencias en cuanto a la distribución por sexo entre nuestros pacientes y lo que suele ser habitual en esta enfermedad, ya que en nuestro estudio presenta un mayor número de pacientes de sexo masculino (en proporción de 3 a 2) (Tabla 1 de Resultados), mientras que en la mayoría de los estudios la proporción de mujeres es superior (Grupo de Trabajo de IC de la SEMI, 2002; Ramos et al, 2000; Heerdink et al, 1998; Page, 2000; Feenstra, 2002). No creemos que este hecho tenga relevancia en los resultados del estudio o en las conclusiones que se puedan extraer de ellos, ya que no se han descrito diferencias en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos de la ICC o la influencia de los AINEs sobre el equilibrio hemodinámico en función del sexo.

La etiología de la ICC varía dependiendo de los estudios. En nuestro caso, el mayor porcentaje correspondió a la cardiopatía hipertensiva, lo que coincide con lo publicado por el Grupo de Trabajo de IC de la SEMI. Siguieron en frecuencia la cardiopatía isquémica, las enfermedades valvulares y la miocardiopatía (Tabla 4 de Resultados). En cuanto a los factores desencadenantes, las arritmias fueron el factor que apareció

con mayor frecuencia, de forma similar en ambos grupos, seguidas por la EPOC y anemia. La sepsis y el TEP prácticamente no tienen peso en el total (Tabla 5 de Resultados). Tanto la EPOC como las arritmias aparecen como factores desencadenantes más frecuentes en un estudio observacional en España (Ramos et al, 2000), con lo que la distribución de estos factores en nuestro estudio se asemeja a lo ya descrito por otros autores en nuestro entorno.

La distribución del uso de medicación entre los pacientes de nuestro estudio es bastante similar a la que presentan los pacientes en el estudio del Grupo de Trabajo de IC de la SEMI antes del ingreso, con porcentajes similares en cuanto a la utilización de cardiotónicos, ARA-II, β -bloqueantes, IECAs, anticoagulantes orales y diuréticos. Existe cierta diferencia en cuanto al uso de nitratos (20.6 % en nuestro estudio por 28.8 % en el de la SEMI), y no existen datos para comparar el resto de los grupos de fármacos que establecimos. No obstante, no parece que exista una diferencia significativa en cuanto al uso de fármacos entre ambos estudios, lo cuál nos lleva a pensar que estamos ante una población “tipo” o representativa de ICC en cuanto a sus tratamientos.

En nuestro estudio hemos encontrado cierta diferencia en cuanto al uso de medicación cardiovascular entre ambos grupos. Los pacientes pertenecientes al grupo control presentaron una mayor frecuencia de uso de cardiotónicos, antiagregantes, IECAs, anticoagulantes orales, tiazidas, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos de asa y nitratos,

mientras que los casos sólo destacaron sobre los controles en el uso de bloqueantes α -adrenérgicos y ARA-II. En el resto de las medicaciones contempladas, no existió una diferencia importante (Tabla 6 de Resultados). Es probable que esta distribución de los tratamientos sea debida a la exigencia que se planteó a los pacientes del grupo de controles de haber presentado antecedentes de ICC, y no así para los casos, entre los que habría individuos sin antecedentes de procesos cardiovasculares que no estarían recibiendo tratamiento alguno de este tipo en el momento del ingreso.

El uso global de AINEs fue, en conjunto, más frecuente entre los casos que entre los controles (16.8 % frente a 11.3 % respectivamente). Esta asociación fue estadísticamente significativa, y se mantuvo bastante estable una vez ajustada para los posibles factores de confusión que se establecieron (historia previa, factores desencadenantes y medicación cardiovascular), con una OR de 1.4 (IC 95 % 1.03-1.90). También se encontraron asociaciones significativas para AAS a dosis no antiagregante, para el grupo de AINEs diferentes a AAS, para el grupo de AINEs distintos a AAS y metamizol o para el grupo de AINEs diferentes a metamizol. El análisis del riesgo específico para el resto de los AINEs no alcanzó significación estadística por no haber alcanzado un número de pacientes suficiente, por lo que no podemos establecer conclusiones sobre el riesgo individual de la mayoría de los AINEs analizados. De todas formas, en algunos de ellos, como aceclofenaco,

indometacina, piroxicam o rofecoxib, destaca la tendencia del riesgo a ser superior.

Este aumento del riesgo de ingreso por ICC (descompensación de una condición previa o aparición de un primer episodio) es congruente con los resultados de diversos estudios publicados previamente en otros países (Van den Ouweland et al, 1988; Heerdink et al, 1998; Page et al, 2000; Merlo et al, 2001; Feenstra et al, 2002).

En todos ellos, aunque con diferentes metodologías, se estableció que existía un aumento de riesgo de desarrollo de ICC en los pacientes que habían consumido AINEs poco tiempo antes del ingreso. El estudio de Van den Ouweland et al es difícilmente comparable al nuestro, ya que se basó en entrevistas a médicos y en una revisión de historias clínicas de pacientes con ICC para encontrar enfermedades reumáticas y tratamientos concomitantes con AINEs. Pocos médicos respondieron a la encuesta, en la que pudo existir un sesgo de memoria importante por parte de los mismos, y tan sólo se revisaron 600 historias clínicas, encontrándose pocos pacientes en los que se dieran a la vez enfermedades reumáticas e ICC que no tuvieran otras causas posibles de ICC, por lo que difícilmente pueden extraerse conclusiones de dicho estudio.

Tampoco siguió una metodología similar el de Heerdink et al, en el que se revisaron las prescripciones de una serie de ciudades medianas para comparar el número de ingresos entre los pacientes que estuvieron

expuestos a diuréticos y AINEs y los que sólo tomaron diuréticos. No obstante se encontró que existía un aumento de riesgo entre los pacientes que tomaron AINEs, y que ese riesgo era mayor en el primer mes y entre los pacientes con uso importante de diuréticos de asa.

El diseño del estudio de Page et al, en Australia, es más similar al nuestro, ya que se trata también de un estudio de casos y controles, aunque existen ciertas diferencias importantes. En dicho estudio se reclutaron 365 casos y 658 controles, y se excluyó a los individuos que presentaban antecedentes de ICC, ya que lo que se buscaba valorar era el riesgo de ingresar por vez primera por esta patología. Para nuestro estudio no se pudo conseguir un número tan alto de controles como de casos, aunque el número total de pacientes fue bastante superior y no se excluyó a los pacientes con antecedentes de ICC, sino que se estableció como condición para los controles. Los criterios de revisión de los datos de los pacientes reclutados fueron algo distintos, ya que en el estudio australiano se revisaron, además de los datos de la historia, las pruebas radiológicas, y la decisión final sobre los pacientes acerca de los cuales se tenían dudas corrió a cargo del investigador principal. En nuestro estudio, esa decisión no corrió a cargo de una sola persona, sino que fueron varios los investigadores que revisaron todos los datos recogidos por los distintos hospitales. En el estudio australiano se valora también, de forma específica, la importancia de la dosis recibida y la vida media del AINE en la aparición de ICC, cosa esta última que nosotros no hemos contemplado. Sus conclusiones son que en

pacientes con antecedentes de cardiopatía, los AINEs, especialmente los de vida media más prolongada y a dosis altas, incrementan en riesgo de ingreso hospitalario por un primer episodio de ICC. En nuestro estudio se valoró la influencia de la dosis de AINE recibida por los pacientes, y se pudo observar que los pacientes que recibieron un número de DDDs superior a la mediana de consumo presentaron un riesgo de ingreso por ICC mayor que aquellos que recibieron un número de DDDs por debajo de esa mediana, lo cual apuntaría a un cierto efecto dosis-respuesta que contribuiría a dar soporte a una relación de causalidad y estaría de acuerdo con lo apuntado por el estudio australiano. En dicho estudio, los autores toman como referencia el consumo de AINEs en la semana previa al ingreso, mientras que nosotros fijamos ese plazo en tres semanas. Al analizar los datos obtenidos, encontramos relevantes las diferencias de riesgo respecto a la temporalidad del consumo de AINEs. Los mayores estimadores obtenidos con un consumo próximo apoyan la hipótesis sobre la fisiopatología de la descompensación cardiocirculatoria, ya que el tiempo de latencia es razonable. No creemos que esta diferencia al fijar la horquilla de tiempo sobre la que estimar el efecto de los AINEs tenga una influencia importante sobre los resultados puesto que, de hecho, el mayor aumento de riesgo se produce con el último consumo entre tres y siete días antes del ingreso, lo cual coincide con el periodo de tiempo fijado por Page et al.

El estudio de Merlo et al, llevado a cabo en Suecia, es de tipo ecológico, y en él se buscó valorar el impacto de la utilización de AINEs, tanto

prescripciones como venta libre, sobre la hospitalización por ICC en todo el país. Se analizó el consumo de AINEs durante 4 años (1989-93) y los ingresos por ICC en 1993 en la práctica totalidad de municipios del país. Se observó un leve aumento del riesgo de ingreso por ICC por cada incremento de una desviación estándar en la utilización de AINEs, que una vez ajustado por factores socioeconómicos, latitud, uso de fármacos, edad y sexo fue de 1.07 (IC 95 % 1.04-1.10). Este aumento no es especialmente llamativo, y es importante destacar que en el análisis que se hizo por separado para AAS, tanto a dosis antiinflamatoria como antiagregante, ese pequeño incremento del riesgo desapareció una vez ajustado por factores de confusión. Estos resultados contrastan con lo que hemos podido observar en nuestro estudio, en el que el AAS a dosis antiinflamatorias se asocia a un aumento significativo del riesgo de ingreso por ICC (casi el doble) una vez realizado el ajuste para posibles factores de confusión.

Ya que el AAS es funcionalmente un AINE, podemos esperar que se comporte exactamente igual que otros fármacos de este grupo, e incluso presente una duración de acción mayor ya que su efecto se prolonga durante todo el periodo vital de la plaqueta, y no depende de su vida media. Por ello pensamos que es plausible desde el punto de vista farmacológico que exista un aumento de riesgo al menos similar al de otros AINEs. No hemos llevado a cabo un análisis del riesgo para el AAS a dosis profilácticas, por lo que no podemos formular conclusiones al

respecto de si este tratamiento podría tener influencia o no en el riesgo de descompensación de ICC en pacientes cardiopatas.

En el estudio sueco se contemplaron tanto los nuevos casos de ICC como las exacerbaciones tras un año al menos; en nuestro estudio se fijó el plazo mínimo de reingreso en tres semanas. Estimamos que dicho periodo de tiempo es suficiente para que un paciente con enfermedad compensada pueda presentar una recidiva de ICC que pudiera ser debida a la acción de los AINEs sobre la homeostasis circulatoria.

El estudio llevado a cabo por Feenstra et al forma parte del estudio Rotterdam, llevado a cabo en Holanda a partir de una cohorte de más de 7000 pacientes para valorar prevalencia, incidencia y otros aspectos de enfermedades neurológicas, oftálmicas, cardiovasculares y del aparato locomotor. Estos investigadores plantearon la hipótesis de que la ingesta de AINEs no precipitaría un primer episodio de ICC en pacientes sin disfunción ventricular, pero sí podría exacerbar cuadros preexistentes de ICC.

Realizaron dos análisis, con un primer periodo en el que siguieron a los pacientes hasta que presentaron un primer cuadro de ICC, fallecieron o finalizó el periodo de seguimiento y un segundo en el que se siguió a los pacientes que habían presentado un primer episodio de ICC hasta que presentaron otro o hasta el final del estudio. En ambos periodos se calculó la exposición a AINEs u otros fármacos según el registro de

prescripciones en las farmacias del área de estudio. El análisis del riesgo relativo es concluyente en cuanto que es mucho mayor para pacientes que ya han presentado un episodio de ICC que para los que no presentan antecedentes de este tipo. Por tanto, concluyen los autores que los AINEs tendrían un papel más importante en la recurrencia de ICC que sobre la aparición de primeros episodios de la misma. El diseño de este estudio es muy diferente al nuestro, ya que al participar en un estudio muy amplio, con muchos pacientes y medios, pudo plantearse un estudio de cohortes bien diseñado con el que los autores han podido comprobar su hipótesis inicial.

De este modo, parece claro que el riesgo potencial de los AINEs en cuanto a la descompensación del equilibrio cardiocirculatorio es más importante, y debe ser tenido en cuenta, en los pacientes con antecedentes de ICC. Se excluyó del análisis a los pacientes que tenían ICC prevalente al inicio del estudio, y a otros que sin esos antecedentes presentaban en el estudio ecocardiográfico una fracción de acortamiento menor del 30 %. Tan sólo se pudo disponer de datos ecocardiográficos de algo menos de un tercio de los participantes en el estudio, por lo que aunque la selección a partir de las historias clínicas y esos datos pudo ser más o menos adecuada, no se puede descartar que una serie de pacientes pudiera tener una disfunción ventricular que no había sido diagnosticada hasta ese momento. De todos modos, este hecho iría a favor de la conclusión de los investigadores, ya que en ese

caso estaríamos sobreestimando el riesgo de presentación del primer episodio.

El estudio que hemos llevado a cabo tiene una serie de limitaciones que asumimos desde el principio, y que no creemos que invaliden las conclusiones a las que hemos podido llegar, que como hemos comentado previamente, son congruentes con lo publicado hasta la fecha.

El diseño de nuestro estudio, de tipo casos y controles, no es el más adecuado para valorar una condición que, como la ICC, es crónica. El establecimiento de una relación temporal adecuada entre la descompensación de la ICC y la exposición al supuesto factor causal (AINEs) es complicado en esta situación, ya que a menudo no se puede fijar con exactitud qué día es el que se puede considerar como primero (índice) del episodio de ICC. Al igual que se hizo en estudios similares, decidimos tomar como día índice el día de ingreso hospitalario (Page et al, 2000).

Por otra parte, al ser un proceso crónico, y teniendo en cuenta que todos los pacientes del grupo control presentaban antecedentes de ICC, es posible, como ya han planteado otros autores, que hayan podido existir intervenciones médicas previas que hayan reducido o suspendido el uso de AINEs en determinados pacientes, evitando así un factor

potencial de descompensación (Page et al, 2000). Esta circunstancia nos llevaría, en todo caso, a una infraestimación del riesgo.

Nuestro estudio no fue diseñado con la intención de discriminar entre primer ingreso por ICC y recurrencias de la misma. Puede argumentarse que nuestro grupo de controles tenía unas características distintas al de los casos, debido a que a los pacientes de este último grupo no se les exigió que presentaran antecedentes de ICC como se hizo con los controles. Un número importante de casos ingresó por vez primera debido a esta patología. No obstante, muchos de los pacientes sin antecedentes registrados sí presentaban enfermedades cardiovasculares que son causa de ICC como HTA, valvulopatías o cardiopatía isquémica. Es probable que estos pacientes presentaran grados variables de disfunción ventricular o incluso síntomas leves de ICC que pudieran haber pasado desapercibidos o no hubieran motivado su ingreso con anterioridad, lo que habría provocado que el paciente hubiera sido asignado incorrectamente a un grupo de pacientes sin antecedentes de ICC. Esta circunstancia convertiría a estos pacientes en un grupo de riesgo similar a los ya diagnosticados de ICC. Se ha comprobado que los pacientes con antecedentes de cardiopatía que reciben AINEs presentan un riesgo mayor de ingresar por un primer episodio de ICC que aquellos que no presentan una historia clínica similar (Page et al, 2000; Feenstra et al, 2002). La única manera de evitar un sesgo de selección en pacientes sin ICC es mediante la realización de una exploración ecocardiográfica a todos los pacientes

que vayan a participar en el estudio, lo cual no es siempre posible, como hemos señalado acerca de algún estudio previo, bien por problemas de tiempo o de logística.

En un cierto número de pacientes con disfunción ventricular no diagnosticada, el tratamiento con AINEs pudo desencadenar un episodio de ICC por la alteración del equilibrio hemodinámico. Es importante reseñar que muchos de los pacientes de ambos grupos recibían fármacos similares, tuvieran o no antecedentes de ICC, para enfermedades tales como HTA y/o arritmias. Se ha observado, tanto experimentalmente como en estudios clínicos, que los AINEs interfieren con medicaciones de varias clases, como diuréticos o IECAs, y que el riesgo de ICC aumenta en los pacientes que toman a la vez alguno de estos fármacos y AINEs. Hay que contemplar, por tanto, la posibilidad de que sea la falta de efecto terapéutico de la medicación cardiovascular lo que precipite el episodio de ICC, y no sólo el potencial efecto de los AINEs sobre el equilibrio cardiocirculatorio (Herchuelz et al, 1989; Nawarskas et al, 1998). No se planteó el estudio para valorar específicamente la interacción de los AINEs con fármacos cardiovasculares, aunque se contempló en el análisis de los datos. Sin embargo, fueron los pacientes de grupo control los que seguían con más frecuencia tratamiento con diuréticos de cualquier tipo, así como con IECAs, por lo que no podemos confirmar la hipótesis anterior.

Se intentó minimizar los posibles sesgos al seleccionar a los pacientes, revisando minuciosamente la historia clínica y el informe de Urgencias, y se excluyó a los pacientes sobre los que se pudiera tener dudas sobre su diagnóstico o su clasificación en uno u otro grupo, especialmente en el caso de los controles, cuya ubicación en su grupo correspondiente se llevó a cabo en función de la ausencia de signos de ICC. Se decidió seleccionar a los casos y los controles entre los pacientes que ingresaban a través del servicio de Urgencias de cada hospital con la idea de favorecer la comparabilidad entre los grupos para la mayoría de las variables distintas a la propia descompensación de la ICC, especialmente en lo que respecta al posible consumo de AINEs.

En alguno de los estudios citados previamente (Page et al, 2000) se recogió un consumo de AINEs llamativamente alto entre los casos de ICC (29.5 %), lo cual ha sido criticado por otros autores que piensan que esa cifra plantea dudas en cuanto si pudo existir un sesgo de memoria importante o bien una comorbilidad significativa. El consumo de AINEs en general que hemos encontrado entre los pacientes de nuestro estudio parece razonable y ajustado a las características de los pacientes, teniendo en cuenta que muchos de ellos, de hecho, presentaban pluripatología. El consumo de inhibidores de COX-2 fue bajo entre los pacientes de este estudio, por lo que se obtuvieron estimadores de riesgo muy imprecisos que no nos han permitido llegar a conclusiones de ningún tipo sobre el riesgo individual tanto de rofecoxib como de celecoxib.

Aún no se ha determinado con seguridad cuál es el perfil de efectos adversos de los inhibidores de la COX-2, a pesar de existir estudios que apuntan a un aumento de riesgo de presentación de procesos cardiovasculares en pacientes que reciben rofecoxib frente a otros AINEs y de que en otros se haya podido observar que celecoxib a dosis supraterapéuticas parece producir menos edemas, alteraciones renales e hipertensión cuando se compara con otros AINES clásicos (Bombardier et al, 2000; Mukherjee et al, 2001; Silverstein et al, 2000; Whelton et al, 2000). No obstante, según algunos autores parece que no existirían grandes diferencias entre los AINES clásicos y los inhibidores de COX-2 en cuanto a la inhibición de PGs a nivel renal, dado que es precisamente esa enzima la que juega un papel más importante en la eliminación de agua y sodio por parte del riñón (Whelton et al, 2000; Brater et al, 2001). Sería necesario, por tanto, llevar a cabo más estudios a gran escala para definir cuál sería el modo óptimo de utilización de celecoxib y rofecoxib en los paciente que presentan especial riesgo de desarrollar efectos adversos cardiovasculares.

Los resultados de nuestro estudio confirman que el tratamiento con AINEs puede asociarse potencialmente al desarrollo de ICC en pacientes especialmente predispuestos. Existe discrepancia entre diversos autores sobre si los AINEs estarían asociados al aumento de riesgo de ingresar por primera vez con el diagnóstico de ICC (Page et al, 2000; Feenstra et al, 2002). En cualquier caso es importante tener presente el riesgo potencial que presentan estos fármacos en los pacientes cardiópatas, ya

que son ampliamente utilizados en todo el mundo, particularmente por los pacientes ancianos. Este grupo de pacientes es el que presenta con mayor frecuencia patologías cardiovasculares, patologías degenerativas articulares y dolores crónicos.

Según la evidencia científica disponible no existen todavía unas normas o patrones de uso de AINEs en pacientes cardiopatas o con antecedentes de ICC, pero parece claro que hay que extremar las precauciones en estos pacientes ante la decisión de pautar tratamiento con estos fármacos. Aún no conocemos bien los efectos adversos cardiovasculares de los inhibidores de COX-2, aunque dados los resultados de algunos estudios en los que no se encuentran diferencias en cuanto al efecto negativo sobre la homeostasis de agua y sodio respecto a los AINEs clásicos, parece razonable recomendar la misma cautela en su prescripción a los pacientes con antecedentes de ICC. Los inhibidores de la COX-2 figuran en la actualidad entre los fármacos más prescritos y vendidos en el mundo, tras una campaña de marketing muy agresiva por parte de la industria farmacéutica, que ha depositado grandes esperanzas en estos fármacos. Cualquier evidencia de que rofecoxib y celecoxib puedan tener la misma influencia negativa que los AINEs clásicos sobre el equilibrio cardiocirculatorio puede, por tanto, afectar a una población bastante numerosa (aunque entre los pacientes de nuestro estudio el consumo no haya sido tan alto como esperábamos). Por otro lado, un uso adecuado de estos fármacos podría

reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los grupos de riesgo.

Por último, creemos que sería recomendable llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes para poder estimar de forma más precisa la contribución individual de cada AINE, incluyendo los inhibidores de COX-2, al desarrollo de ICC en pacientes susceptibles.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- ❖ Existe un aumento del riesgo de ingreso por ICC para los pacientes que tomaron AINEs en algún momento durante las tres semanas previas al ingreso hospitalario respecto a aquellos que no lo hicieron.
- ❖ El aumento de riesgo observado parece estar en relación con la dosis y con el momento de la última administración del fármaco. Se observó mayor riesgo en los pacientes que tomaron dosis totales de AINE más altas (situados por encima de la mediana de consumo) y en los que tomaron el fármaco durante la semana previa al ingreso.
- ❖ El mayor riesgo individual correspondió a AAS a dosis antiinflamatorias. No se pudieron encontrar diferencias significativas en cuanto al riesgo para algunos fármacos, entre los cuales están los inhibidores selectivos de COX-2, ya que el consumo de los mismos por parte de los pacientes incluidos en el estudio ha sido más bajo de lo esperado.
- ❖ El consumo de AINEs es muy frecuente, especialmente en los grupos de edad en los que la prevalencia de ICC es más alta. El uso racional de estos agentes terapéuticos en dichos grupos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo de

desarrollo de ICC, podría traducirse en una disminución significativa del número de ingresos por dicha patología.

- ❖ Son necesarios más estudios, con mayor número de pacientes, para poder estimar de forma precisa la contribución individual de cada AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2, al desarrollo de ICC en pacientes susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abdelhafiz AH. Heart failure in older people: causes, diagnosis and treatment. *Age Ageing* 2002; 31(1): 29-36.

Adelizzi RA. Clinical implications of NSAID pharmacokinetics: special populations, special considerations. *J Am Osteopath Assoc* 1994; 94(5): 396-98, 401-3.

Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf* 2002; 25(7): 537-44.

Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(2): 419-25.

Appel GB. COX-2 inhibitors and the kidney. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(Suppl 25): S37-40.

Bolli R, Shinmura K, Tang X, Kodani E, Xuan Y, Guo Y et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55(3): 506.

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.

Brater C. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase -2-selective inhibition. *Am J Med* 1999; 107(6A): 65S-71S.

Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol* 2001; 21(1): 1-15.

Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102(4): 14-23.

Braunwald E. Heart failure. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edition. McGraw-Hill, 2001; 1318-29.

Brooks P, Day R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs- Differences and similarities. *N Eng J Med* 1991; 324(24): 1716-25.

Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104(3A): 9S-13S.

Cannon PJ. Prostaglandins in congestive heart failure and the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1986; 81(Suppl 2B): 123-32.

Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001; 110(3A): 28S-32S.

Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002; 296: 539-41.

Cleland JG, Bulpitt CJ, Falk RH, Findlay IN, Oakley CM, Murray G et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215-19.

Clemett D, Goa K. Celecoxib. A review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000; 59(4): 957-80.

Colville-Nash PR, Gilroy DW. Potential adverse effects of cyclooxygenase-2 inhibition: evidence from animal models of inflammation. *BioDrugs* 2001; 15(1): 1-9.

Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med* 1986; 16(4): 537-46.

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.

Day R, Quinn D, Williams K, Handel M, Brooks P. Connective tissue and bone disorders. Rheumatic disorders. En: Carruthers SG, Hoffman B, Melmon KL, Nierenberg DW, editors. *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology*. 4th edition. McGraw-Hill, 2000; 645-702.

Delmas PD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function. *Br J Rheumatol* 1995; 34(Suppl 1): 25-28.

Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 985-94.

Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz S, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the rennin-angiotensin system and hyponatremia. *N Eng J Med* 1984; 310(6): 347-52.

Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardello FM, Ferrenbach S, Dubois RN. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107(4): 1183-88.

Everts B, Wahrborg P, Hedner T. COX-2-specific inhibitors. The emergence of a new class of analgesic and anti-inflammatory drugs. *Clin Rheumatol* 2000; 19(5): 331-43.

FDA Advisory Committee. Cardiovascular safety review of rofecoxib. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration, 2001.

Feenstra J, Grobbee D, Mosterd A, Stricker B. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Safety* 1997; 17(3): 166-80.

Feenstra J, Heerdink E, Grobbee D, Stricker B. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure. *Arch Intern Med* 2002; 162: 265-70.

Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*; 345(6): 433-442.

Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110 (7A): 37S-46S.

Freston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med* 1999; 107(6A): 78S-89S.

Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk of serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-96.

Garnett WR. Clinical implication of drug interactions with coxibs. *Pharmacotherapy* 2001; 21(10): 1223-32.

Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990; 150(4): 769-73.

Girgis L, Brooks P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Differential use in older patients. *Drugs Aging* 1994; 4(2): 101-12.

Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5): 488-96.

Grupo de trabajo de insuficiencia cardiaca de la Sociedad Española de Medicina Interna. La insuficiencia cardiaca en los servicios de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin* 2002; 118(16): 605-10.

Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F, Guazzi M, Santambrogio G, Rossi M et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63(1): 79-86.

Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *JAMA* 1994; 272: 781-86.

Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89(6A): 10D-17D.

Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase-2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43(2): 370-77.

Heerdink E, Leufkens H, Herings R, Ottervanger J, Stricker B, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1108-12.

Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Result of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 85-90.

Henry DA. Side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988; 2(2): 425-54.

Herchuelz A, Derenne F, Deger F, Juvent M, Van Ganse E, Staroukine M, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and loop diuretics: modulation by sodium balance. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248(3): 1175-81.

Herings RM, Klungel OH. An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced gastrointestinal events in the Netherlands. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(6): 655-65.

Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J med* 2001; 110(Suppl 3A): 20S-27S.

Hillis WS. Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications. *Am J Ther* 2002; 9(3): 259-69.

Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88(1): 107-15.

Insel P. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A, editors. Goodman & Gillman. The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. McGraw-Hill, 1996; 617-657.

Johnson AG, Nguyen TV, Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994; 121: 289-300.

Johnson AG, Quinn D, Day R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Med J Aust 1995; 163: 155-58.

Jong P, Vowinkel E, Liu P, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalised for heart failure. Arch Intern Med 2002; 1689-94.

Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs 1997; 53(4): 563-82.

Kaplan-Machlis B, Storyk B. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. Ann Pharmacother 1999; 33: 979-88.

Komers R, Anderson S, Epstein M. Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. AM J Kidney Dis 2001; 38(6): 1145-57.

Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-88.

Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao P, Quan H et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.

Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002; 8(3): 149-54.

Lipsky PE. The clinical potential of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 1999; 106(5B): 51S-57S.

MacDonald TM. Epidemiology and pharmacoeconomic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology* 2000; 39(Suppl 2): 13-20.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid Measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347(3): 161-67.

McCarthy DM. Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1999; 107(6A): 37S-47S.

McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002a; 106(4): 416-22.

McCullough PA, Philbin EF, Sperus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol*, 2002b; 39(1): 60-69.

McMurray JJ, Stewart S. Heart failure. *Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure*. *Heart* 2000; 83: 596-602.

Merlo J, Broms K, Lindblad U, Björk-Linné A, Liedholm H, Östergren PO et al. Association of outpatient utilisation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalised heart failure in the entire Swedish population. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 71-75

Mitchell JA, Warner TD. Cyclooxygenase-2 inhibitors: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1121-32.

Montoto C, Agudo P, Casado O, Contreras E, Conté P. Reingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca en un hospital general. *An Med Interna* 2000; 17(2): 71-74.

Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-27.

Mukherjee D, Nissen S, Topol E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-59.

Nawarskas J, spinler S. Does aspirin interfere with the therapeutic efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or congestive heart failure? *Pharmacotherapy* 1998; 18(5): 1041-52.

Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997; 79(2): 115-19.

Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 777-84.

Pepper G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New perspectives on a familiar drug class. *Nursing Clinics North America*, 2000; 223-44.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341(10): 709-17.

Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993; 153: 477-84.

Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2002; 162: 1111-15.

Ramos V, Pita S, De la Iglesia F, Pellicer C, Nicolás R, Diz-Lois F et al. Etiología, características clínicas, causa desencadenante, tipo de disfunción ventricular, estancia media y mortalidad de 305 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. An Med Interna 2000; 17(1): 19-24.

Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic and renal function in men. JAMA 2001; 286: 315-321.

Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. N Eng J Med 1995; 333: 1190-95.

Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. Eur Heart J 1997; 18: 1771-79.

Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JR, del Rey J. Variación geográfica en las hospitalizaciones y en la mortalidad por insuficiencia cardiaca congestiva en España, 1980-1993. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 776-82.

Schnitzer TJ. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors : are they safe? Am J Med 2001a; 110(1A): 46S-49S.

Schnitzer TJ. Osteoarthritis management : the role of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. Clin Ther 2001b; 23: 313-26.

Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. Am J Pathol 1999; 155(4): 1281-91.

Schrier RW, Abdallah JG, Weinberger HH, Abraham WT. Therapy of heart failure. Kidney Int 2000; 57(4): 1418-25.

Schwartz JI, Malice MP, Lasseter KC, Holmes GB, Gottesdiener KM, Brune K. Effect of rofecoxib, celecoxib and naproxen on blood pressure and urinary sodium excretion in elderly volunteers. EULAR 2001, European Congress of Rheumatology; June 13-16, 2001; Prague, Czech Republic.

Shimp LA. Safety issues in the pharmacologic management of chronic pain in the elderly. Pharmacotherapy 1998; 18(6): 1313-22.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomised controlled trial. JAMA 2000; 284 (10): 1247-55.

Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomised controlled trial. JAMA 1999; 282: 1921-28.

Simon LS. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Rheumatol 1996; 8(3): 169-75.

Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2002; 162: 1099-1104.

Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter J. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. Neurology 1997; 48: 626-32.

Stichtenoth DO, Frolich JC. COX-2 and the kidneys. Curr Pharm Des 2000; 6(17): 1737-53.

Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. Phil Trans Roy Soc 1763; 53: 195-200.

Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomised, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 133(1): 1-9.

Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-36.

Terpening CM. Mediators of chronic heart failure: how drugs work. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1066-74.

Van den Ouweland FA, Gribnau F, Meyboom R. Congestive heart failure due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Age and ageing* 1988; 17: 8-16.

Vane JR, Botting R. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104(3A): 2S-8S.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-235.

Vila MT, Doce MJ, Pita S, Viana C. Estudio de los casos de insuficiencia cardiaca que han requerido ingreso hospitalario. *Aten Primaria* 2000; 25: 78-81.

Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(12): 1290-95.

Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-1110.

Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Eng J Med* 2001; 345(23): 1689-97.

Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(Suppl 1); S53-58.

Wexler DJ, Chen J, Smith GL, Radford MJ, Yaari S, Bradford D et al. Predictors of costs of caring for elderly patients discharged with heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 350-57.

Whelton A, Hamilton C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.

Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower E, Isakson P, Verburg K, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1465-70.

Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B): 13S-24S.

Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000; 7(2): 63-74.

Woodhouse KW, Wynne H. the pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. Clin Pharmacokinet 1987; 12(2): 111-22.

Zhao SZ, Reynolds MW, Lefkowitz J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database. Clin Ther 2001; 23: 1478-1491.

ANEXO

Esta hoja será separada del CRD una vez finalizado el estudio

Espacio reservado para la pegatina de
Identificación del paciente

Apellido 1: ___ _____

Apellido 2: ___ _____

Nombre : ___ _____

Código de paciente:	A1,A2, N / Centro* / nº paciente
CASO:	___ ___ / ___ ___ / 1 ___
CONTROL:	___ ___ / ___ ___ / 0 ___

Fecha de inclusión: ___ / ___ / _____

Nº HªC.H.: _____

Fecha de nacimiento: ___ / ___ / ___

Provincia de Residencia:

Madrid

Toledo

Otra: _____

Teléfono:

91 _____

925 _____

Codigos de centro:

01. H. Ramón y Cajal

02. C. Puerta de Hierro

03. H. Clínico San Carlos

04. H. La Paz

05. H de la Princesa

06. H. Gregorio Marañón

07. H 12 de Octubre

08. H. Principe de Asturias. Alcalá de H

09. H. Universitario de Getafe

10. H. Severo Ochoa

11. Complejo Hospitalario de Móstoles

12. H. general de Toledo

13. Fundación Jimenez Diaz

<u>Datos ingreso actual:</u>	
Fecha de la entrevista: ___ / ___ / ___	
Fecha de ingreso: ___ / ___ / ___ Hora de ingreso: ___ : ___	
Motivo de ingreso:	CIE-9-MC
1	
2	
3	
4	
Diagnóstico principal:	CIE-9-MC
1	
Otros diagnósticos	CIE-9-MC

<u>Datos Demográficos:</u>	
Edad (años) : ___	Peso (Kg): ___, __
Sexo : <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M	Talla (m): __, ___
	IMC (Kg/m2): ___

<u>Hábitos de Consumo:</u>					
- TABACO:					
<input type="checkbox"/> Desconocido					
<input type="checkbox"/> No ha fumado nunca					
<input type="checkbox"/> Exfumador.	Tiempo sin fumar (años):	<input type="checkbox"/> NSNC	<input type="checkbox"/> <1	<input type="checkbox"/> 1-5	<input type="checkbox"/> >5
<input type="checkbox"/> Fumador.	(cigarillos/día):	<input type="checkbox"/> NSNC	<input type="checkbox"/> 1-10	<input type="checkbox"/> 10-20	<input type="checkbox"/> >20
-ALCOHOL:					
<input type="checkbox"/> Desconocido					
<input type="checkbox"/> No bebedor					
<input type="checkbox"/> Exbebedor .	Tiempo sin beber (años):	<input type="checkbox"/> NSNC	<input type="checkbox"/> <1	<input type="checkbox"/> ≥1	
<input type="checkbox"/> Bebedor:		nº vasos/semana	gr. etanol/semana		
<input type="checkbox"/> Cerveza(10 gr. etanol/vaso 250 ml)					
<input type="checkbox"/> Vino (9,6 gr. etanol/vaso 100 ml)					
<input type="checkbox"/> Licores(16 gr. etanol/copa 50 ml)					
	Total:	gr. etanol/semana			
	<input type="checkbox"/> Desconocido				
Grado de bebedor (gr. etanol/semana):					
<input type="checkbox"/> < 140	<input type="checkbox"/> 140-280	<input type="checkbox"/> 280-560	<input type="checkbox"/> > 560	<input type="checkbox"/> NSNC	

Antecedentes Personales Relevantes distintos de ICC o HTA	
¿Tiene antecedentes clínicos relevantes distintos de ICC o HTA?: [] No [] Si: (Continúe)	
Enfermedad cardiovascular (distinta de ICC o HTA)	CIE-9-MC
1	
2	
3	
4	
Enfermedad respiratoria	CIE-9-MC
1	
2	
3	
Enfermedad Gastrointestinal:	CIE-9-MC
1	
2	
3	
Enfermedad renal/urinaria:	CIE-9-MC
1	
2	
3	
Enfermedad reumatológica:	CIE-9-MC
1	
2	
Otra enfermedad arterial:	CIE-9-MC
1	
2	
Enfermedad del tiroides:	CIE-9-MC
1	
Otras:	CIE-9-MC
1	
2	
3	

Antecedentes personales relevantes sobre ICC o HTA	
¿Tiene antecedentes personales de ICC o HTA?: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si: (continúe)	
Enfermedad cardiovascular relacionada con ICC o HTA	CIE-MC9
1	
2	
3	
4	
Grado de ICC (NYHA) situación basal: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	
¿Ha tenido ingresos previos por ICC?: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si:	
¿cuántos?: _____	Fecha de alta último ingreso por ICC: ___/___/___
Tratamiento para la ICC (hasta el momento del ingreso):	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si: (continúe)	
<i>Indique fármaco (DCI)/Dosis/Duración ttº</i>	<i>Código:</i>
IECA	
ARA-II	
Calcioantagonistas	
Betabloqueantes	
Diuréticos	
Cardiotónicos	
Antiarrítmicos	
Hipoglucemiantes/insulina	
Antiagregantes (señale AAS si es en dosis antiagregantes)	
Anticoagulantes	
Otros fármacos	

Tratamiento para la HTA (hasta el momento del ingreso): (sólo aquellos que no hayan sido indicados ya) [] No [] Si: (continúe)	
<i>Indique fármaco (DCI)</i>	<i>Código:</i>

<u>Datos de enfermedad actual:</u>			
Factores precipitantes de descompensación ICC: [] No [] Si (continúe)			
Anemia	[] No	[] Si	Hb: ___g/dl
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	[] No	[] Si	pO2: ___mmHg (al ingreso)
Sepsis	[] No	[] Si	
Tromboembolismo pulmonar	[] No	[] Si	
<u>Causas de ICC:</u> (especifique) (empeoramiento o nuevo diagnóstico)			
Valvulopatía:			
Cardiopatía isquémica:			
Miocardiopatía:			
Arritmias:			
Hipertensión arterial:			
Otras:			

<u>Exposición a AINEs:</u> [] No [] Si (Rellenar hoja de anamnesis farmacológica)
