

Prescripción de ibuprofeno y diclofenaco en pacientes con enfermedades cardiovasculares

Prescription of Ibuprofen and Diclofenac in Patients with Cardiovascular

Nuvia Pérez Cruz^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4882-487X>

María del Carmen Martínez Torres¹ <https://orcid.org/0000-0002-4313-7969>

Ivette Díaz Mato¹ <https://orcid.org/0000-0003-3199-4725>

Anayda Alfonso Hidalgo¹ <https://orcid.org/0000-0001-8105-493X>

Ariamna Torres Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-0091-9423>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Salvador Allende, Departamento de Clínicas. Cuba.

*Autor para la correspondencia: nuviapc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en el mundo y en Cuba y su tratamiento con fármacos cardiotóxicos resulta un agravante evitable en el aumento del riesgo cardiovascular. Diversos estudios han mostrado que los antiinflamatorios no esteroideos aumentan el riesgo cardiovascular.

Objetivo: Caracterizar la prescripción de ibuprofeno y diclofenaco en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Se realizó un estudio de utilización de medicamentos de tipo prescripción-indicación, con elementos de esquema terapéutico, descriptivo, de corte transversal. Se revisaron 130 historias clínicas de pacientes con enfermedades

cardiovasculares, de nueve consultorios del policlínico Santa Cruz en San Cristóbal, Artemisa, a los que les fue indicado ibuprofeno o diclofenaco, durante el período marzo a diciembre del 2020.

Resultados: Predominó el sexo femenino, media de edad de 64 años. La hipertensión arterial sin otra comorbilidad fue la enfermedad cardiovascular asociada más frecuente. El fármaco más prescrito fue el ibuprofeno, utilizado para tratar el dolor asociado a infecciones de la piel y tejidos blandos. El diclofenaco se utilizó para tratar la sacrolumbalgia. Predominó la asociación de ibuprofeno con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Conclusiones: Las combinaciones utilizadas disminuyen la eficacia antihipertensiva y aumentan el riesgo de efectos adversos cardiovasculares y renales. Aunque las indicaciones fueron correctas, en ambos casos pudo haberse utilizado otro analgésico con menor riesgo cardiovascular o terapia no farmacológica. El esquema terapéutico indicado fue mayoritariamente correcto, aunque se detectaron prescripciones irracionales de tipo excesiva que aumentan el riesgo de cardiotoxicidad y comprometen la eficacia analgésica del fármaco.

Palabras clave: cardiotoxicidad; diclofenaco; ibuprofeno; riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the first cause of morbimortality in the world and in Cuba and their treatment with cardiotoxic drugs results in an avoidable aggravation in the increase of cardiovascular risk. Several studies have shown that nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase cardiovascular risk.

Objective: To characterize the prescription of ibuprofen and diclofenac in patients with cardiovascular disease.

Methods: A descriptive, cross-sectional, descriptive, cross-sectional, prescription-indication type drug utilization study was performed. We reviewed 130 clinical histories of patients with cardiovascular diseases, from nine clinics of the Santa Cruz polyclinic in San Cristóbal, Artemisa, who were prescribed ibuprofen or diclofenac, during the period March to December 2020.

Results: Female sex predominated, average age was 64 years. Arterial hypertension without other comorbidity was the most frequent associated cardiovascular disease. The most prescribed drug was ibuprofen, used to treat pain associated with skin and soft tissue infections. Diclofenac was used to treat sacrolumbalgia. The association of ibuprofen with angiotensin-converting enzyme inhibitors predominated.

Conclusions: The combinations used decrease antihypertensive efficacy and increase the risk of cardiovascular and renal adverse effects. Although the indications were correct, in both cases another analgesic with lower cardiovascular risk or non-pharmacological therapy could have been used. The indicated therapeutic scheme was mostly correct, although irrational excessive prescriptions were detected, which increase the risk of cardiotoxicity and compromise the analgesic efficacy of the drug.

Keywords: cardiotoxicity; diclofenac; ibuprofen; cardiovascular risk.

Recibido: 17/09/2022

Aprobado: 01/07/2023

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en el mundo y constituyen una de las causas más importantes de discapacidad y muerte prematura. Según estimaciones, cobran 17,9 millones de vidas cada año. Estas enfermedades constituyen un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos que incluyen cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares y cardiopatías reumáticas. Cuatro de cada cinco defunciones por enfermedades cardiovasculares se deben a cardiopatías coronarias y accidentes cerebrovasculares y una tercera parte de esas defunciones ocurren prematuramente en personas menores de 70 años.⁽¹⁾

En Cuba, las enfermedades del corazón constituyen la primera causa de muerte en ambos sexos. Las estadísticas cubanas muestran que las enfermedades cardiovasculares continúan en ascenso y se mantienen entre las primeras causas de fallecimiento a todas las edades, sobre todo después de los 40 años.⁽²⁾

El tratamiento con fármacos con potencial cardiotoxico resulta un agravante evitable en el aumento del riesgo cardiovascular global. Debido a ello, es necesario realizar un abordaje integral del riesgo cardiovascular con un adecuado control, no solo de cada factor de riesgo, sino también de los fármacos que se eligen para tratar otras enfermedades que coexisten en estos pacientes ya sea de forma aguda o crónica.

Desde la retirada del rofecoxib en 2004, diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas han mostrado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentan el riesgo cardiovascular. En este sentido, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) han revisado los datos disponibles, desde el 2004 hasta el 2015, sobre la seguridad cardiovascular de los AINE. Se ha evidenciado un mayor riesgo aterotrombótico con los COXIB, diclofenaco y aceclofenaco así como con ibuprofeno y dexibuprofeno a dosis altas (≥ 2400 mg/día de ibuprofeno o ≥ 1200 mg/día de dexibuprofeno) y se han establecido contraindicaciones de uso para estos AINE en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) clases II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), cardiopatía isquémica (CI), enfermedad cerebrovascular (ECV) o enfermedad arterial periférica (EAP). Además, se ha contraindicado el uso de etoricoxib en pacientes con hipertensión arterial (HTA) no controlada.⁽³⁾

Asimismo, la EMA, en sus revisiones del 2006 y 2012, advierte que, además de los COXIB, los AINE tradicionales (diclofenaco e ibuprofeno a dosis altas) están asociados a un incremento del riesgo de eventos tromboticos (principalmente infarto del miocardio). Naproxeno sería el AINE tradicional con menor riesgo de problemas cardiovasculares de tipo aterotrombótico.⁽⁴⁾

En una revisión en la base de datos de reportes de reacciones adversas VIGIACCESS, perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁽⁵⁾ se

encontró que los fármacos ibuprofeno y diclofenaco tienen numerosos reportes de reacciones adversas cardiovasculares: ibuprofeno 3360 (18 % en los últimos 3 años) y diclofenaco 3360 (27 % en los últimos 3 años).

Sin embargo, no solo se trata de un incremento del riesgo de eventos trombóticos, existen otros mecanismos de cardiotoxicidad implicados: alteración en el acople excitación-contracción, en la homeostasis del calcio, o en la función mitocondrial, así como modulación del gen *HERG* (*human ether-a-go-gorelated gene*, también llamado gen *KCNH2*, que codifica una proteína estructural del canal de potasio responsable de la corriente IKr de repolarización en fases 2 - 3 del potencial de acción), lo cual modifica las corrientes de potasio y desencadena arritmias ventriculares y muerte súbita. Los AINE provocan también daño de la función endotelial y de la función renal, que contribuyen a la hipertensión arterial.⁽⁶⁾

Lo anterior abre una interrogante sobre la relación entre la indicación y la prescripción de estos fármacos. Para analizar esta relación se precisa de herramientas como los estudios de utilización de medicamentos (EUM), específicamente del tipo prescripción-indicación, que permite, en este caso, describir la idoneidad del uso de fármacos con potencial cardiotóxico para determinadas indicaciones, teniendo en cuenta comorbilidades de tipo cardiovascular. Además de este dato, es necesario describir la dosis, el intervalo de dosis y la duración del tratamiento impuesto, lo que permitirá conocer el grado de cumplimiento del esquema terapéutico.⁽⁷⁾

El estudio tuvo como objetivo caracterizar la prescripción de ibuprofeno y diclofenaco en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal enmarcado dentro de los EUM de tipo prescripción-indicación, con elementos de esquema terapéutico.

El grupo de estudio estuvo constituido por 130 pacientes con enfermedades cardiovasculares que recibieron tratamiento con ibuprofeno o diclofenaco, y que

pertenecían a nueve consultorios del médico de la familia (CMF) del área de salud correspondiente al Policlínico Santa Cruz, municipio San Cristóbal, provincia Artemisa, durante el período marzo a diciembre del 2020.

Las variables medidas fueron:

- Demográficas: edad, sexo.
- Fármacos ibuprofeno o diclofenaco con su forma farmacéutica y esquema terapéutico: dosis total diaria, intervalo de dosis y duración del tratamiento.
- Indicaciones para las que se prescribieron ibuprofeno o diclofenaco.
- Enfermedades cardiovasculares asociadas: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias, otras.
- Tratamiento farmacológico de las enfermedades cardiovasculares asociadas.
- Los datos se tomaron de las historias clínicas (HC) de los pacientes, que se encontraban en los CMF. Esta información fue registrada en la ficha de recogida de datos y posteriormente en una base de datos en Microsoft Excel 2016. Como medida de comparación de las indicaciones y el esquema terapéutico, se tomó la información reflejada en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para la edad se calculó la media como medida de tendencia central. Los resultados se expresan en tablas.

La investigación, sustentada en el conocimiento de la bibliografía científica, fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas Salvador Allende.

Resultados

Se revisaron 130 historias clínicas de pacientes con enfermedades cardiovasculares que tuvieron prescripción de al menos uno de los fármacos en estudio. De ellos 78 mujeres y 52 hombres, con una media de edad de 64 años. Entre las enfermedades que motivaron la prescripción estuvieron en primer lugar, la sacrolumbalgia para el diclofenaco y el dolor asociado a las infecciones de la piel y los tejidos blandos para el ibuprofeno (tabla 1).

Tabla 1 - AINE prescrito a los pacientes con enfermedades cardiovasculares y sus indicaciones

AINE	FA/FR*	Indicaciones	FA/FR**
Diclofenaco	19 (14,6 %)	Sacrolumbalgia	19 (100 %)
Ibuprofeno	111 (85,3 %)	Dolor asociado a infecciones de piel y tejidos blandos	35 (31,5 %)
		Sacrolumbalgia	31 (27,9 %)
		Otitis	23 (20,7 %)
		Dolor musculoesquelético	18 (16,2 %)
		Artritis gotosa	4 (3,6 %)

FA: Frecuencias absolutas; FR: Frecuencias relativas (%).

*Los porcentos se calculan de acuerdo al total de casos (n = 130).

**Los porcentos se calculan de acuerdo al total por fármaco.

La tabla 2 muestra las enfermedades cardiovasculares asociadas y su tratamiento.

Tabla 2 - Enfermedad cardiovascular asociada y su tratamiento

AINE	Enfermedad cardiovascular asociada FA/FR	Tratamiento de la enfermedad cardiovascular FA/FR	FA/FR
Diclofenaco n = 19	HTA 15 (78,9 %)	enalapril + hidroclorotiazida	10 (52,6 %)
		enalapril + nifedipino	3 (15,7 %)

(14,6 %)		hidroclorotiazida + enalapril + nifedipino	2 (10,5 %)
	HTA + CI 3 (15,7 %)	propranolol + captopril	3 (15,7 %)
	HTA + IC 1 (5,2 %)	espironolactona + atenolol + hidroclorotiazida+ enalapril	1(5,2 %)
Ibuprofeno n = 111 (85,3 %)	HTA 25 (22,5 %)	Enalapril	25 (22,5 %)
	HTA + IC 6 (5,4 %)	espironolactona + atenolol + digoxina+ enalapril	4 (3,6 %)
		espironolactona + atenolol	2 (1,8 %)
	HTA + CI 4 (3,6 %)	amlodipino + enalapril	4 (3,6 %)
	HTA 23 (20,7 %)	Enalapril	1 (0,9 %)
		Hidroclorotiazida	9 (8,1 %)
		Nifedipino	9 (8,1 %)
		Captopril	4 (3,6 %)
	HTA + IC + CI 8 (7,2 %)	espironolactona + atenolol + enalapril	6 (5,4 %)
		espironolactona + carvedilol + enalapril+ digoxina	2 (1,8 %)
	HTA 21 (18,9 %)	Enalapril	2 (1,8 %)
		hidroclorotiazida + amlodipino	8 (7,2 %)
		enalapril + amlodipino	4 (3,6 %)
		hidroclorotiazida + nifedipino	1 (0,9 %)
		captopril + hidroclorotiazida	6 (5,4 %)
	HTA + IC 2 (1,8 %)	espironolactona + atenolol + enalapril	2 (1,8 %)
	HTA 3 (2,7 %)	Hidroclorotiazida + nifedipino	2 (1,8 %)
		captopril + hidroclorotiazida	1 (0,9 %)
	HTA + CI 7 (6,3 %)	Amlodipino + enalapril	1 (0,9 %)
		propranolol + nitrosorbide	6 (5,4 %)
	HTA + IC 8 (7,2 %)	carvedilol + hidroclorotiazida + espironolactona+ enalapril	7 (6,3 %)
		atenolol + hidroclorotiazida + enalapril	1 (0,9 %)
	HTA 1 (0,9 %)	captopril + hidroclorotiazida	1 (0,9 %)

	HTA + IC 3 (2,7 %)	atenolol + hidroclorotiazida + enalapril	2 (1,8 %)
		espironolactona + atenolol + hidroclorotiazida+ enalapril	1(0,9 %)

FA: Frecuencias absolutas; FR: Frecuencias relativas (%).
 Los porcentajes se calculan de acuerdo al total por fármaco.

La tabla 3 muestra un resumen de las asociaciones de los AINE con los antihipertensivos.

Tabla 3 - Asociaciones entre AINE de estudio y grupos de antihipertensivos

Asociaciones de grupos de fármacos	Ibuprofeno FA/FR	Diclofenaco FA/FR	Total FA/FR
AINE + IECA	69 (53 %)	19 (14,6 %)	88(67,9 %)
AINE + DT	39 (30 %)	13(10 %)	52 (40 %)
AINE + BB	33(25,3 %)	4 (3 %)	37 (28,4 %)
AINE + BCC	29 (22,3 %)	5 (3,8 %)	34 (26,1 %)
AINE + DT + IECA	19 (14,6 %)	13 (10 %)	32 (26,1 %)
AINE + Espironolactona	18 (13,8 %)	1 (0,7 %)	19 (14,6 %)

BB: Betabloqueadores; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; DT: Diuréticos tiazídicos; BCC: Bloqueadores canales de calcio; FA: Frecuencias absolutas; FR: Frecuencias relativas (%).
 Los porcentajes se calculan de acuerdo al total de casos.

La tabla 4 muestra la forma farmacéutica y el esquema terapéutico para los fármacos en estudio.

Tabla 4 - Forma farmacéutica y esquema terapéutico ibuprofeno y diclofenaco

Fármaco	Forma farmacéutica	FA/FR	Dosis total diaria	Intervalo de dosis	Duración del tratamiento	FA/FR
Ibuprofeno n = 111	Tabletas 400 mg	111 (100 %)	¿?*	A demanda	Sin duración definida	12 (10,8 %)
			800 mg	Cada 12 h	10 días	11 (9,9 %)
			1,2 g	Cada 8 h	7 días	68 (61,2 %)

			1,6 g	Cada 6 h	7 días	20 (18 %)
Diclofenaco n = 19	Tabletas 50 mg	3 (15,7 %)	¿?*	A demanda	Sin duración definida	2 (10,5 %)
			150 mg	Cada 8h	3 días	1 (5,2 %)
	Ámpulas 75 mg	16 (84,2 %)	150 mg	Cada 12 h	5 días	14 (73,6 %)
			225 mg	Cada 8 horas	7 días	2 (10,5 %)

FA: Frecuencias absolutas; FR: Frecuencias relativas (%).

Los porcentos se calculan de acuerdo al total por fármaco.

*No se puede calcular.

Discusión

La media de edad en el estudio refleja que se trata de pacientes de la tercera edad en los cuales son frecuentes las enfermedades cardiovasculares.

El predominio del sexo femenino coincide con lo reportado en la literatura,^(8,9) pues tras la llegada de la menopausia, el riesgo cardiovascular de la mujer se iguala al del hombre. Enfermedades como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada, las valvulopatías, la prolongación del intervalo QT y las *torsades de pointes*, son más frecuentes en las mujeres.

El AINE más prescrito fue el ibuprofeno (tabla 1) y la hipertensión arterial sin otra comorbilidad fue la enfermedad cardiovascular más frecuente en el estudio (tabla 2).

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular mayor y los fármacos con que se trata muchas veces tienen interacciones con antimicrobianos, AINE y otros.

Es conocido que los AINE pueden incrementar las cifras tensionales y disminuir el efecto de todos los antihipertensivos provocando un mal control de la tensión arterial, aunque la cuantificación de este incremento es controvertida. Este efecto se ha atribuido a la disminución del flujo renal y de la filtración glomerular y a la retención de sodio y agua que producen los AINE.⁽³⁾

Además de este “efecto directo”, como se explicaba anteriormente, el riesgo cardiovascular global de los AINE abarca otros aspectos y es motivo de preocupación.

Las asociaciones que predominaron, para ambos fármacos, fueron de AINE + IECA y AINE + DT, seguidas de AINE + BB en el caso del ibuprofeno y AINE + BCC en el caso del diclofenaco (tabla 3).

Los AINE y los IECA tienen un mecanismo opuesto sobre la síntesis de prostaglandinas de acción vasodilatadora, de manera que mientras los AINE inhiben la síntesis, los IECA la aumentan, y aumentan también las bradicininas y el óxido nítrico, lo cual disminuye la eficacia antihipertensiva de los IECA cuando se administran concomitantemente con AINE. Esta interacción tiene más importancia con IECA con grupo sulfidrilo, como captopril y enalapril.⁽¹⁰⁾

Más allá de la disminución del efecto antihipertensivo, la asociación de AINE con IECA aumenta el riesgo de hiperpotasemia, angioedema y de insuficiencia renal y esto aumenta aún más con el uso concomitante de diuréticos.⁽¹¹⁾

Como se muestra en la tabla 3, la combinación diuréticotiazídico + IECA+ AINE se utilizó en poco más de un cuarto de los casos. Esta combinación de fármacos se conoce como triple *whammy* o triple sacudida, en la cual se daña la función renal por la suma de tres mecanismos: los AINE inhiben la secreción de prostaglandinas, las cuales dilatan la arteriola aferente, los IECA inhiben el aumento de la secreción de renina que activaría la angiotensina con vasoconstricción en la arteriola eferente e inhiben la reabsorción de sodio y el reflejo de la sed, y por último, el diurético disminuye el volumen plasmático; todo lo cual redundaría en una disminución del filtrado glomerular y aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda hasta en un 66 %.^(11,12)

En el caso de la combinación con DT, es conocido que los AINE, además de disminuir la eficacia antihipertensiva de los diuréticos, pueden llevar a una hiponatremia al disminuir la excreción de agua y potenciar el efecto de la hormona antidiurética (HAD o por sus siglas en inglés ADH). Esto, aunque es raro en caso de

uso exclusivo de AINE, no lo es tanto en aquellos pacientes que consumen simultáneamente AINE y diuréticos.⁽¹³⁾

A la combinación de BB con AINE, además de la común reducción del efecto antihipertensivo por disminución en la síntesis de prostaglandinas, se añade una reducción de la densidad de los receptores betaadrenérgicos, lo que probablemente sea el mecanismo más relevante en cuanto a pérdida de eficacia del antihipertensivo.⁽¹⁴⁾

Con respecto a los BCC, es conocido que todos los miembros del grupo, excepto diltiazem, interaccionan con los AINE. Cuando estos grupos se administran de forma conjunta pueden aparecer hematomas y aumentar el tiempo de sangramiento, puesto que ambos tienen acción antiagregante plaquetaria. Este efecto es más evidente con la combinación verapamilo/aspirina. No obstante, estudios experimentales⁽¹⁵⁾ reportan que la agregación plaquetaria inducida *ex vivo* por ADP, colágeno y adrenalina, a diferentes concentraciones, son inhibidas significativamente por amlodipino y que tanto amlodipino como nifedipino pueden inhibir la agregación plaquetaria por disminución del calcio citosólico, elemento fundamental en el proceso de agregación, y aumentar de forma importante el riesgo de sangrado. Este efecto se potenciaría con el uso conjunto de AINE.⁽¹⁶⁾

El ibuprofeno se utilizó mayoritariamente para tratar el dolor asociado a infecciones de la piel y tejidos blandos, seguido de la sacrolumbalgia y la otitis (tabla 1).

Con respecto a la primera indicación, en 2020 la Agencia Francesa para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM, por sus siglas en francés) presentó un reporte motivado por la aparición de infecciones bacterianas tras períodos muy cortos de tratamiento con AINE (2 - 3 días) y encontró una posible asociación con el uso de ibuprofeno y ketoprofeno, particularmente en piel y otros tejidos blandos como los pleuropulmonares y neurológicos, predominantemente en niños y adultos jóvenes.⁽¹⁷⁾

Con anterioridad se había reportado mayor riesgo de sufrir infecciones necrosantes importantes de los tejidos blandos (fascitis necrosantes) en pacientes con varicela que consumían AINE.⁽¹⁸⁾

Estas alertas sanitarias al parecer no fueron tomadas en cuenta. En estos casos, el ibuprofeno pudo ser sustituido por naproxeno, AINE presente en el CBM y con mejor relación beneficio-riesgo desde el punto de vista cardiovascular,⁽³⁾ sobre todo si se toma en consideración que un poco más de la mitad de los pacientes presentaban HTA sin otra comorbilidad cardiovascular, y el resto HTA +CI, HTA +IC e HTA +CI+IC. Un metaanálisis publicado en Cochrane,⁽¹⁹⁾ basado en una revisión de 33 ensayos clínicos, concluye que los AINE fueron eficaces en reducir el dolor y alcanzar la mejoría general percibida por el paciente con sacrolumbalgia. Al comparar la efectividad de distintos tipos de AINE (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2) no encontraron diferencias.

Teniendo en cuenta la asociación con enfermedades cardiovasculares, en estos casos el uso de terapia no farmacológica y el uso de naproxeno en lugar de ibuprofeno, podrían haber constituido mejores opciones. La otitis media generalmente es una infección autolimitada que en la mayoría de los casos no precisa tratamiento con antimicrobianos y cuyo dolor puede tratarse con paracetamol, fármaco con menor riesgo cardiovascular.⁽²⁰⁾ El ibuprofeno se utilizó en dosis, intervalos y duración correctas en la mayor parte de los casos (tabla 4), por cuanto estos parámetros no excedieron los 2400 mg/día con los que pueden presentarse eventos cardiovasculares.⁽⁴⁾ Sin embargo, en una pequeña proporción, se pautó la dosis en intervalos de 12 h, lo que compromete la eficacia analgésica del fármaco al no lograrse concentraciones plasmáticas suficientes, y por un período de 10 días que excede la duración recomendada y puede considerarse una prescripción irracional de tipo excesiva y contribuye a la cardiotoxicidad. En otra pequeña proporción se utilizó a demanda y por un período de administración indefinido, lo que deja a criterio del paciente su uso y puede significar menor eficacia analgésica, en caso de utilizar dosis bajas en intervalos alargados, o mayor riesgo de toxicidad, en caso de usar dosis altas por períodos prolongados.

El diclofenaco se utilizó en la totalidad de los casos para tratar la sacrolumbalgia (tabla1); una gran mayoría de estos pacientes padecían HTA y proporciones más pequeñas padecían de HTA y cardiopatía isquémica e HTA e insuficiencia cardíaca. La EMA recomienda que "Los pacientes que tienen cardiopatías subyacentes o problemas circulatorios graves, como insuficiencia cardíaca, enfermedad del corazón o que hayan sufrido con anterioridad un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular (ACV), no deberían utilizar diclofenaco".⁽⁴⁾

En el caso de la sacrolumbalgia, aunque los AINE son considerados como fármacos de primera línea para tratar esta afección, el uso de terapia no farmacológica y el uso de naproxeno en lugar de diclofenaco, podrían haber constituido mejores opciones.⁽²¹⁾

El diclofenaco se utilizó mayoritariamente en ampulas, a dosis, intervalos y duración correctas (tabla 4). En una pequeña proporción de casos, se utilizaron tabletas de 50 mg, forma farmacéutica que no está incluida en el CBM y que probablemente provenga de donaciones al sistema de salud cubano o de gestiones personales de los pacientes. En una pequeña proporción de casos se prescribió a demanda y sin duración definida, algo similar a lo ocurrido con ibuprofeno y con idénticas consecuencias. En otra pequeña proporción se prescribieron dosis de 225 mg en ampulas, en tratamiento que se prolongó a 7 días, lo cual se considera también una prescripción irracional de tipo excesiva. Estos parámetros caen en el intervalo de riesgo cardiovascular determinado por las agencias internacionales de medicamentos⁽⁴⁾ y resulta injustificable en estos pacientes con enfermedades cardiovasculares asociadas.

Predominó la prescripción de ibuprofeno en pacientes con hipertensión arterial tratados con IECA, combinación que disminuye la eficacia antihipertensiva del hipotensor y aumenta el riesgo de efectos adversos cardiovasculares y renales.

Aunque las indicaciones fueron correctas para ibuprofeno y diclofenaco, en ambos casos pudo haberse utilizado otro analgésico con menor riesgo cardiovascular o terapia no farmacológica.

El esquema terapéutico indicado fue mayoritariamente correcto para los dos fármacos. Sin embargo, se detectaron prescripciones irracionales de tipo excesiva y prescripciones a demanda y sin duración definida en ambos casos, lo que aumenta el riesgo de cardiotoxicidad y compromete la eficacia analgésica del fármaco.

Se recomienda extender el estudio a otras áreas de salud y realizar estudios de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas provocadas por estos fármacos cardiotóxicos en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Referencias bibliográficas

1. Rivera Ledesma E, Bauta León L, González Hidalgo JA, Arcia Chávez N, Valerino Meriño I, Placencia Oropeza E. The category of risk for cardiovascular disease. Rev Cubana Med Gen Integr. 2017 [acceso 01/03/2021];33(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252017000400004&lng=es
2. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. 2021 [acceso 20/04/2021]:192. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
3. Información farmacoterapéutica. Aspectos de seguridad de los AINE. Riesgo cardiovascular y renal-triple Whammy. INFAC; 2021 [acceso 04/02/2022];29(4):32. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2021/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-29-n-4_AINE-seguridad.pdf
4. Agencia Europea del Medicamento. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Madrid: AEMPS; 2012 [acceso 08/12/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh_fv_15-2012/
5. Organización Mundial de la Salud. VIGIACCESS.; Upsala Monitoring Center: WHO; 2022 [acceso 15/05/2022]. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
6. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Gircz Z, Görbe A, Pacher P, et al. Definition of

hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *European Heart Journal*. 2019 [acceso 21/06/2022];40:1771-7. Disponible en: <https://acortar.link/nHV4I3> .

7. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003 [acceso 04/02/2021]. Disponible en: https://cursoextensoao.usp.br/pluginfile.php/46665/mod_resource/content/1/fundamentos%20metodológicos%20de%20EUM

8. Artucio C, Giamb Bruno M, Duro I, Michelis V, Korytnicki D, Barranco D. Enfermedad cardiovascular en la mujer. Cómo la perciben, qué conocen y qué conductas de prevención adoptan las mujeres. *Rev. Urug. Cardiol*. 2017 [acceso 16/02/2022];32(1):13-22. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202017000100013&lng=es&nrm=iso

9. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedades cardiovasculares en la mujer: ¿por qué ahora? *Rev Esp Cardiol*. 2016 [acceso 14/04/2021];59(3):259-63. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-enfermedades-cardiovasculares-mujer-por-que-articulo-13086083>

10. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Aten Primaria*. 2014 [acceso 16/03/2022];46(9):464-47. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021265671400050X>.

11. Leache L, Celaya MC, Alzueta N, Echeverría A, Saiz LC, Erviti J, et al. Effect of “triple whammy” combination in hospitalization due to acute kidney injury: a protocol of a nested case control study. *Rev. OFIL·ILAPHAR*. 2021 [acceso 19/08/2022]. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/effect-of-triple-whammy-combination-in-hospitalization-due-to-acute-kidney-injury-a-protocol-of-a-nested-case-control-study/>

12. Kunitsu Y, Hira D, Morikochi A, Ueda T, Isono T, Morita S. Time until onset of

acute kidney injury by combination therapy with “Triple Whammy” drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event Report database. PLoS ONE. 2022;17(2):e0263682. DOI: [10.1371/journal.pone.0263682](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263682)

13. Chinchilla Escobar E, Pérez Madrid H, Jiménez Ospina L, Cabrera Rojas D, Palacín Bernal N, Sepúlveda Barbosa G, *et al.* Trastornos electrolíticos inducidos por fármacos y sustancias tóxicas. Editora Médica Colombiana. 2021;25(1):366. DOI: [10.36384/01232576.352](https://doi.org/10.36384/01232576.352)

14. Abellán Alemán J. Antihipertensivos. Interés de sus interacciones con otros fármacos en atención primaria. Med Integral. 2002;39(9):399-407.

15. Sosa Canache B, Hernández Hernández R, Armas Hernández MJ, Armas Padilla MC, Carvajal AR, Cammarata R, *et al.* Cilazapril y amlodipina: valoración de la eficacia antihipertensiva y función plaquetaria. Boletín Médico de Postgrado. 2004 [acceso 25/06/2021];20(4):9. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/71504222.pdf>

16. Gómez Gómez B, Rodríguez Weber FL, Díaz Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. Med Int Méx. 2018;34(2):244-63. DOI: [10.24245/mim.v34i2.1908](https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908)

17. Poma Chávez MA, GutarraMendez J. ¿Infecciones bacterianas inducidas por AINE´s? Rev. Fac. Med. Hum. 2020 [acceso 08/12/2021];20(2):341-2. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n2/2308-0531-rfmh-20-02-341.pdf>

18. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information. 2019 [acceso 15/03/2022]. Disponible en: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>

19. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane database of systematic reviews. 2018. DOI: [10.1002/14651858.CD000396.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000396.pub3)

20. Limb CJ, Lustig LR, Klein JO. Acute otitis media in adults. UpToDate; 2017 [acceso 20/04/2022]. Disponible en: <https://n9.cl/es>

21. Carpio R, Goicochea Lugo S, Chávez J, Santayana N, Collins A, Robles J, *et al.*

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de lumbalgia aguda y subaguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). An Fac med. 2018;79(4):351-9.

DOI: [10.15381/anales.v79i4.15643](https://doi.org/10.15381/anales.v79i4.15643)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Nuvia Pérez Cruz, María del Carmen Martínez Torres.

Curación de datos: Nuvia Pérez Cruz, Ivette Díaz Mato.

Análisis formal: Nuvia Pérez Cruz, Ivette Díaz Mato, María del Carmen Martínez Torres, Anayda Alfonso Hidalgo, Ariamna Torres Hernández.

Investigación: Nuvia Pérez Cruz, Ivette Díaz Mato, María del Carmen Martínez Torres, Anayda Alfonso Hidalgo, Ariamna Torres Hernández.

Metodología: Nuvia Pérez Cruz, María del Carmen Martínez Torres.

Recursos: Ariamna Torres Hernández, Anayda Alfonso Hidalgo.

Software: Nuvia Pérez Cruz.

Supervisión: Nuvia Pérez Cruz, Ivette Díaz Mato.

Validación: Nuvia Pérez Cruz, María del Carmen Martínez.

Visualización: Nuvia Pérez Cruz, Ivette Díaz Mato.

Redacción - borrador original: Nuvia Pérez Cruz, Ivette Díaz Mato, María del Carmen Martínez Torres.

Redacción - revisión y edición: Nuvia Pérez Cruz, Ivette Díaz Mato, María del Carmen Martínez Torres.