

# Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003

F.J. de Abajo, J. García del Pozo y A. del Pino

**Objetivo.** Conocer la evolución de la oferta, el consumo y el patrón de utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España entre 1990 y 2003, así como sus repercusiones económicas.

**Diseño.** Estudio de utilización de medicamentos.

**Emplazamiento.** Sistema Nacional de Salud, ámbito extrahospitalario.

**Mediciones principales.** La información sobre el consumo de AINE en España se obtuvo de la base ALHAQUEM del Ministerio de Sanidad y Consumo, que contiene el número de envases que las oficinas de farmacia facturaron con cargo al Sistema Nacional de Salud. Los resultados se han expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD).

**Resultados.** El consumo de AINE en España se incrementó desde 23,67 DHD en 1990 a 45,82 DHD en 2003 (+ 93,6%). El ibuprofeno fue el AINE que experimentó el mayor incremento (15,33 DHD en 2003). El consumo de coxibs alcanzó un máximo de 7,74 DHD in 2001, pero descendió a 3,59 DHD en 2003 tras la introducción del visado. Durante el período de estudio, el porcentaje de uso de los AINE de bajo riesgo gastrointestinal aumentó del 29 al 59%. Para el conjunto de los AINE, los costes pasaron de 117 millones de euros en 1990 a 329 millones de euros en 2003.

**Conclusiones.** El consumo de AINE en España se ha duplicado en el período de estudio, en tanto que el coste se ha triplicado. El patrón de uso ha cambiado considerablemente y se ha observado un uso creciente de los AINE con mejor perfil gastrointestinal. El impacto de los inhibidores selectivos de la COX-2 ha sido moderado.

**Palabras clave:** Antiinflamatorios no esteroideos. Dosis diaria definida. Consumo. Coste.

TRENDS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS USE IN SPAIN, 1990 THROUGH 2003

**Objective.** To know the trends of supply, consumption and pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Spain from 1990 through 2003, as well as their costs.

**Desing.** Drug utilization study.

**Setting.** National Health System, outpatient setting.

**Main measurements.** Information on drug utilization was obtained from the ALHAQUEM database of the Spanish Ministry of Health, which contains the number of packages sold in community pharmacies and charged to the National Health System. Data were expressed in defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants per day (DHD).

**Results.** NSAIDs consumption in Spain increased from 23.67 DHD in 1990 to 45.82 DHD in 2003 (a 93.6% increase). Ibuprofen was the NSAID which showed the greatest increase (15.33 DHD in 2003). The consumption of coxibs reached a maximum of 7.74 DHD in 2001, but decreased to 3.59 DHD in 2003 once prior-authorisation programs were set up. Over the study period the share of NSAIDs use with a low gastrointestinal risk increased from 29% to 59%. Overall costs of NSAIDs increased from 117 million euros in 1990 to 329 million euros in 2003.

**Conclusions.** Over the study period the consumption of NSAIDs in Spain has increased twofold while costs increased threefold. The pattern of use has remarkably changed showing an increasing use of NSAIDs with a better gastrointestinal profile. The impact of coxibs marketing has been moderate.

**Key words:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Defined daily doses. Consumption. Costs.

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. España.

Correspondencia:  
F.J. de Abajo.  
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.  
Ctra. de Majadahonda a Pozuelo, km. 2. 28220 Majadahonda. Madrid. España.  
Correo electrónico: fabajo@agemed.es

Manuscrito recibido el 4 de noviembre de 2004.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 2 de marzo de 2005.

## Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en la práctica clínica. En los últimos años, la autorización de nuevas presentaciones galénicas y de un número importante de nuevos fármacos, como los COX-2 preferentes (meloxicam, nimesulida o nabumetona) o los inhibidores selectivos de la COX-2 o coxibs (celecoxib y rofecoxib), ha renovado de forma sustancial la oferta de AINE en España. Aunque en la segunda mitad de la década de los noventa se realizaron estudios de utilización de AINE en algunas áreas concretas de España<sup>1-4</sup>, no conocemos datos que reflejen la evolución del consumo en todo el Estado y en especial en los últimos años. En estos estudios se encontró una falta de adecuación entre la utilización y las evidencias científicas disponibles en aquel momento, así como en relación con la utilización de gastroprotectores<sup>1-4</sup>.

El principal objetivo de este trabajo ha sido conocer la evolución de la oferta, el consumo y los costes de AINE en España en los últimos 14 años. También se ha realizado una comparación regional para el último año. Se ha puesto una especial atención en la repercusión de los coxibs en el consumo y en los costes.

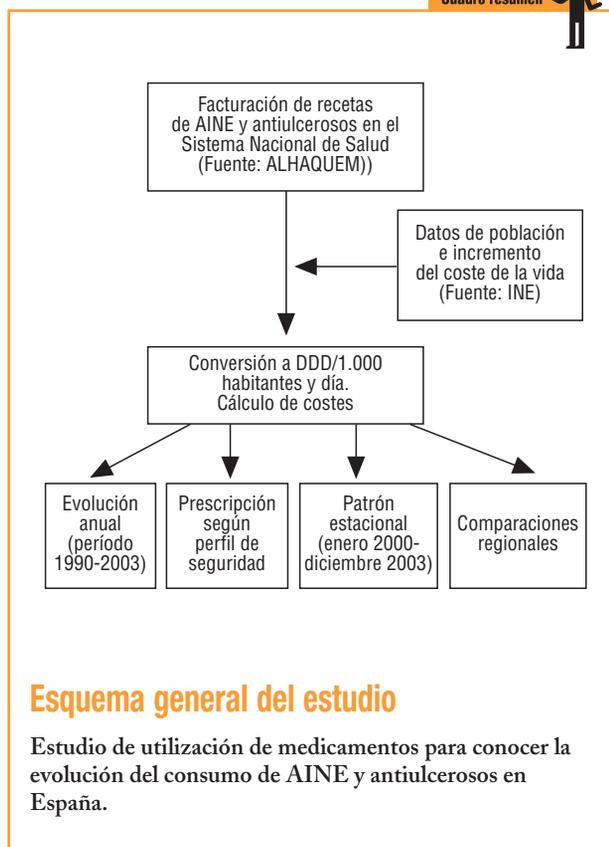
## Material y métodos

Se estudiaron todos los medicamentos pertenecientes al grupo M01A de la clasificación Anatómico-Terapéutica-Química de la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup> que tuvieran especialidades farmacéuticas en España para su administración sistémica durante el período 1990-2003 (apéndice 1). También se incluyeron la glucosamina, la diacereína y el condroitín sulfato debido a sus indicaciones como antiirreumáticos y a su clasificación dentro del grupo M01A, aunque no se han contabilizado en los totales de consumo y coste de AINE. Los principios activos estudiados se clasificaron como de duración de acción corta o larga en función de la posología recomendada por los titulares de autorización de comercialización de cada especialidad ( $\geq 3$  tomas a día y 1 o 2 tomas al día, respectivamente)<sup>6</sup>. También se examinó el consumo de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el de los antihistamínicos H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>) (apéndice 1).

Los datos de oferta y consumo se obtuvieron de la base de datos ALHAQUEM (antes ECOM) del Ministerio de Sanidad y Consumo, que contiene información sobre las dispensaciones realizadas en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud<sup>7</sup>. No se incluyen, por tanto, el consumo intrahospitalario, el consumo privado o a cargo de otras entidades aseguradoras, ni tampoco el consumo de medicamentos sin receta o excluidos de la financiación del Sistema Nacional de Salud. Se estima que el 99% de la población española está protegida, por lo que esta fuente se considera como una aproximación aceptable de la utilización real de medicamentos<sup>8</sup>.

Los datos se expresaron en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD), para lo cual se utilizaron los valores de las DDD propuestos por la OMS<sup>5,9</sup>. Para los AINE sin una DDD establecida y para las asociaciones en dosis fijas se uti-

Material y métodos  
Cuadro resumen



lizó como DDD la dosis recomendada por el laboratorio titular de la autorización. El número de habitantes se obtuvo de las proyecciones y estimaciones intercensales de población de hecho pu-

### APÉNDICE 1 Dosis diarias definidas utilizadas en este estudio expresadas en miligramos

Grupo M01A: ácido acetilsalicílico, 3.000; aceclofenaco, 200; acetaminofeno, 180; alclufenaco, 1.250; aloxiprina, 3000; ASL, 3.000; bencidamida, 150; benorilato, 3.000; benzpiperilona, 900; bucolome, 900; bufexamaco, 250; bumadizona, 400; butibufeno, 1.000; celecoxib, 200; condroitín sulfato, 800; dexibuprofeno, 800; dexketoprofeno, 75; diacereína, 100; diclofenaco, 100; difenpramida, 750; diflunisal, 750; droxicam, 20; epirizol, 300; etersalato, 3.000; feclobuzona, 600/750; fenbufeno, 600; fenilbutazona, 300; fenoprofeno, 1.200; fentiazaco, 200; feprazona, 400; flurbiprofeno, 200; fosfosal, 3.600; glucametacina, 280; glucosamina, 1.500; ibuprofeno, 1.200; ibuproxam, 1.200; indometacina, 100; isamfazona, 1.000; isonixina, 1.200; ketoprofeno, 150; ketorolaco, 30; lornoxicam, 12; meclofenamico, 300; mefenamico, 1.000; meloxicam, 15; morniflumato, 750; nabumetona, 1.000; naproxeno, 500; nifenazona, 500; niflumico, 750; nimesulida, 200; oxaceprol, 600; oxametacina, 300; oxifenbutazona, 300; oxipizona, 300; pinazona, 500; piroxeno, 600; piroxicam, 20; prenafero, 300; proglumetacina, 450; rofecoxib, 12,5; salsalato, 3.000; sulindaco, 400; suxibuzona, 500; tenoxicam, 20; tiaprofeno, 600; tolmetina, 700

Inhibidores bomba de protones: esomeprazol, 20; lansoprazol, 30; omeprazol, 20; pantoprazol, 40; rabeprazol, 20

Antihistamínicos H<sub>2</sub>: cimetidina, 800; ebrotidina, 400; famotidina, 40; nizatidina, 300; ranitidina, 300; ranitidina citrato bismuto, 800; roxatidina, 150

blicadas por el Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es))<sup>10</sup>. Para conocer la distribución regional, el consumo del año 2003 se desglosó por provincias y comunidades autónomas. Para tratar de detectar un posible patrón de uso estacional se estudió la utilización mensual de los AINE más consumidos para el período 2000-2003.

Se estimaron también los costes totales, tanto en euros corrientes del año considerado como en moneda constante, y se descontó el efecto de la inflación, para lo cual se utilizaron datos sobre el incremento del coste de la vida para el período considerado proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es))<sup>11</sup>. Los costes totales se calcularon multiplicando el número de envases de cada especialidad por el precio de cada una. Se calculó también el coste-tratamiento-día (CTD) de los principios activos más consumidos, dividiendo el coste total de cada uno entre su consumo expresado en DDD.

Para evaluar la adecuación del uso de AINE a las evidencias disponibles sobre su seguridad gastrointestinal se calculó un indicador a partir del propuesto por Vlahovic-Palcevski et al<sup>12</sup>, que consiste en la comparación entre la «utilización porcentual de fármacos de bajo riesgo gastrointestinal» y la «utilización porcentual de fármacos de alto riesgo gastrointestinal». Estos autores consideraron entre los primeros el ibuprofeno y el diclofenaco, y entre los segundos el ketoprofeno y el piroxicam. Esta clasificación está basada en los resultados de un metaanálisis de estudios epidemiológicos publicado por Henry et al<sup>13</sup> en 1996. Debido a que más recientemente se ha publicado otro metaanálisis<sup>14</sup>, así como un reanálisis de varios estudios realizados con una metodología similar<sup>15</sup> y dos estudios de casos y controles no incluidos en los anteriores (uno realizado con datos del Reino Unido<sup>16</sup> y otro en España<sup>17</sup>), pareció necesario actualizar el indicador. De acuerdo con estos estudios se podría añadir aceclofenaco al grupo de bajo riesgo y ketorolaco, indometacina y naproxeno al grupo de alto riesgo.

(un 5,5% de incremento), debido fundamentalmente a la introducción de especialidades farmacéuticas genéricas o con nombre DCI (el 14,8% de las especialidades en 2003). El consumo de AINE en España fue de 23,67 DHD en 1990 y de 45,82 en 2003, lo que representó un 93,6% de incremento. Se distinguen claramente dos fases: una primera que llega hasta 1998 y en la que se crece a razón de 0,96 DHD por año de media, y una segunda a partir de 1998 donde se crece a razón de 2,89 DHD de media. Un patrón bifásico similar y coincidente en el tiempo se observa también para el consumo de los inhibidores de la bomba de protones: hasta 1998 el crecimiento medio anual fue 1,82 DHD, mientras que a partir de ese año se crece a razón de 6,45 DHD (fig. 1). La evolución de consumo de AINE por subgrupos farmacológicos se presenta en la figura 2. Los que más aumentaron su consumo fueron los derivados arilpropiónicos (+ 272%) y arilacéticos (+ 85%). En 2003, estos subgrupos representaron, respectivamente, un 50,4 y un 26,3% del consumo total. El uso de coxibs registró un notable crecimiento desde su introducción hasta el año 2001, cuando alcanzan un máximo de 7,74 DHD (el 18,4% del consumo total en ese año), pero después descendió fuertemente hasta las 3,59 DHD del año 2003 (representando el 7,8% del consumo total en ese año).

Durante el período de estudio, los fármacos con mayores incrementos en el consumo fueron ibuprofeno (14,99 DHD), aceclofenaco (3,54 DHD), naproxeno (2,23 DHD), rofecoxib (máximo de 4,56 DHD en 2001) y celecoxib (máximo de 3,18 DHD en 2001). Los principios

## Resultados

En el año 1990 había 46 AINE disponibles en el mercado español. Durante el período de estudio dejaron de comercializarse 23 principios activos (alclofenaco, aloxiprina, benorilato, benzpiperilona, bumadizona, butibufeno, droxicam, etersalato, fenbufeno, fentiazaco, glucametacina, ibuproxam, isamfazona, nifenazona, nimesulida, oxametacina, oxipizona, pinazona, piproxeno, prenafero, salsalato, suxibuzona y tiaprofeno) y se autorizaron 10 (aceclofenaco, celecoxib, dexibuprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, meloxicam, nabumetona, nimesulida y rofecoxib), dejando la cifra final en 33 principios activos en el año 2003. A pesar de este descenso en el número de principios activos, el número de especialidades farmacéuticas aumentó de 308 a 325

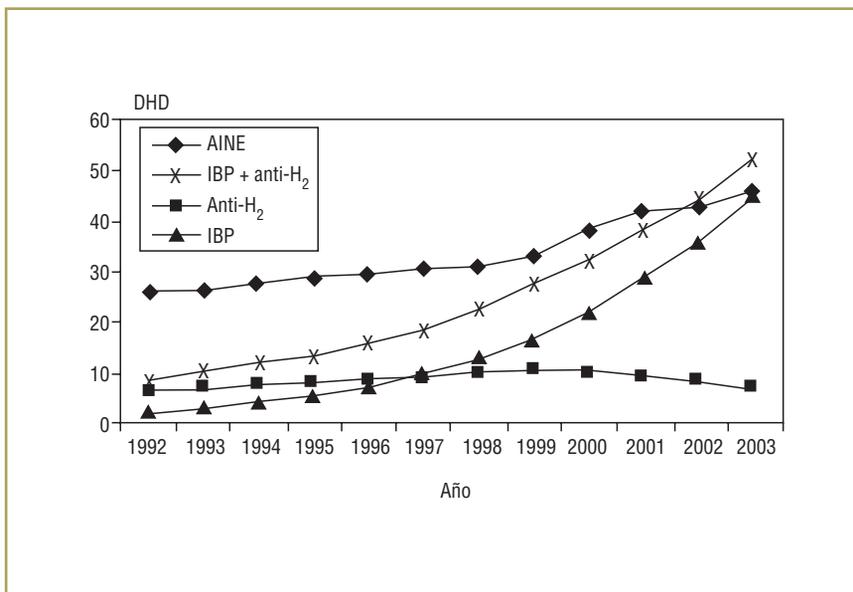


FIGURA 1

Evolución del consumo de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y de anti-H<sub>2</sub> en España.

**TABLA 1**  
**1** Evolución del consumo de los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados en España durante el período 1990-2003

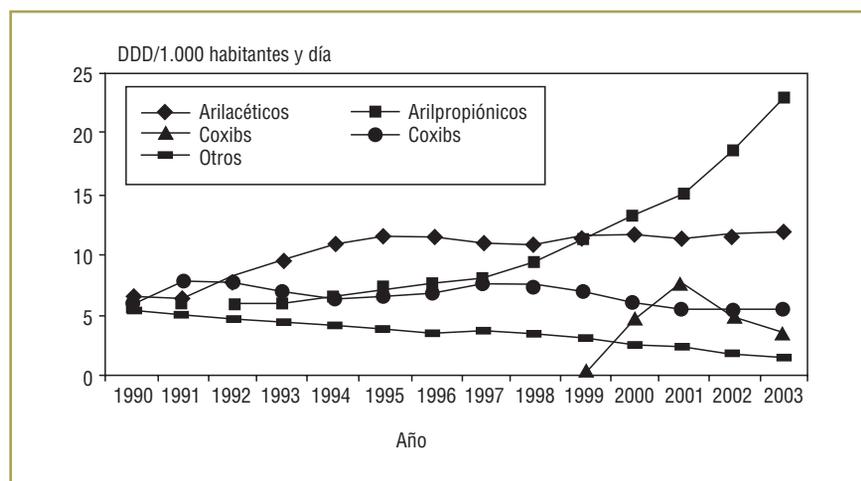
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Ibuprofeno	0,33	0,34	0,39	0,48	0,60	1,12	1,51	2,06	3,13	4,71	6,31	8,33	11,21	15,33
Diclofenaco	6,48	6,37	6,74	6,35	6,31	6,39	6,36	6,39	6,60	7,69	7,96	7,70	7,73	7,92*
Naproxeno	3,74	3,77	3,73	3,84	4,40	4,58	4,79	4,89	5,12	5,56	5,79	5,68	5,80	5,97
Aceclofenaco	-	0,03	0,86	2,55	3,09	3,28	3,31	3,25	3,28	3,13	3,13	3,16	3,41	3,54
Piroxicam	4,95	4,28	4,08	3,69	3,81	4,51	5,17	4,77	4,69	4,46	3,94	3,29	3,02	2,81
Rofecoxib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,89	4,56	2,78	2,21
Meloxicam	-	-	-	-	-	0,01	0,21	1,90	2,01	1,87	1,62	1,38	1,51	1,70
Celecoxib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,81	3,18	1,93	1,38
Indometacina	1,86	1,82	1,93	1,83	1,79	1,73	1,68	1,56	1,47	1,37	1,24	1,11	1,02	1,00
Dexibuprofeno	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,17	0,93	0,87
Lornoxicam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	0,28	0,54	0,73	0,82
Dexketoprofeno	-	-	-	-	-	0,01	0,13	0,35	0,47	0,54	0,59	0,59	0,59	0,65
Ketorolaco	-	0,01	0,47	0,62	0,49	0,44	0,39	0,35	0,38	0,37	0,36	0,37	0,41	0,47
Ketoprofeno	1,35	1,05	0,86	0,73	0,85	0,86	0,83	0,60	0,49	0,39	0,31	0,25	0,21	0,19
Nabumetona	-	-	-	0,03	1,11	1,64	1,48	1,02	0,74	0,52	0,32	0,21	0,16	0,14
Nimesulida	-	-	-	-	-	-	-	0,46	0,64	0,85	0,56	0,47	0,15	-
Droxicam	0,25	1,49	1,41	1,16	0,78	0,03	-	-	-	-	-	-	-	-
Otros	4,71	5,94	5,83	5,30	4,63	4,59	3,97	2,89	2,36	1,98	1,52	1,15	0,99	0,83
Total	23,67	25,09	26,29	26,59	27,86	29,18	29,81	30,48	31,35	33,45	38,63	42,13	42,59	45,82

\*El 21,2% del diclofenaco consumido en 2003 se utilizó en asociación con misoprostol.

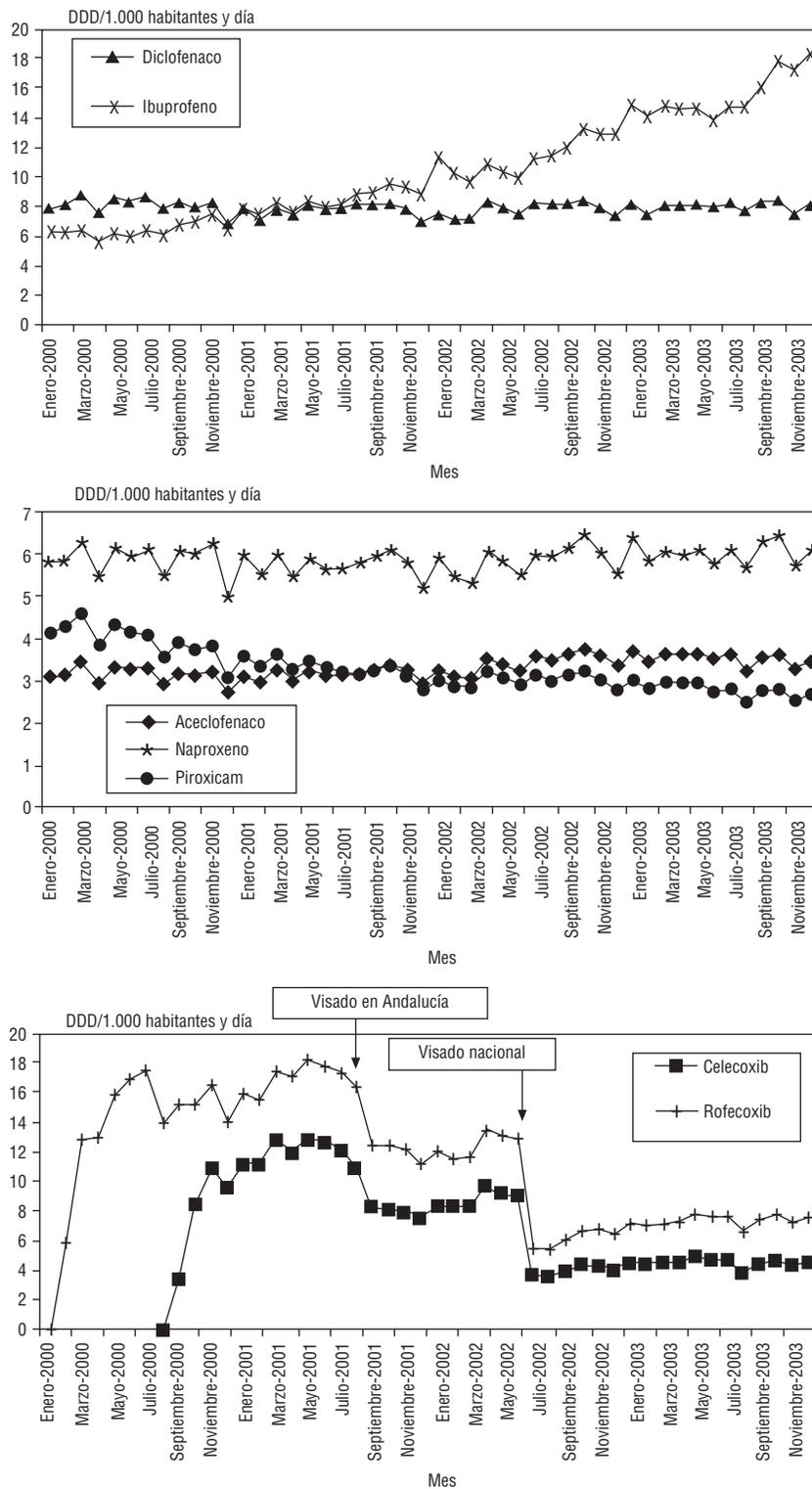
activos que más disminuyeron su consumo fueron piroxicam (-2,14 DHD), nabumetona (-1,50 DHD desde 1995), ketoprofeno (-1,16 DHD) y acetilsalicilato de lisina (-1,10 DHD). La evolución del consumo de los principios activos más relevantes se presenta en la tabla 1. En

otro orden de cosas, es llamativo el incremento experimentado por la glucosamina, cuyo consumo se situaba en 3,92 DHD en 2003. Para este mismo año, el de diacereína fue 0,12 DHD y el de condroitinsulfato de 0,37 DHD. El consumo de AINE en forma de especialidades farmacéuticas genéricas alcanzó el 18,3% del consumo del año 2003. Al margen de pequeñas fluctuaciones, no se observó un patrón estacional claro en la utilización de AINE (fig. 3). Durante el período estudiado, el crecimiento en el consumo ha sido superior para los fármacos de acción corta (+ 15,23 DHD; + 146,4%), a expensas sobre todo de ibuprofeno de liberación normal frente a los de duración de acción larga (+ 6,91 DHD; + 52,14%). El consumo de AINE por vía rectal y parenteral pasó de representar un 23,8% del consumo en 1990 (el 22,1 y el 1,7%, respectivamente) a tan sólo el 2,4% en 2003 (el 1,9 y el 0,5%, respectivamente).

Las diferencias regionales fueron muy ostensibles. Las provincias con



**FIGURA 2** Evolución del consumo de antiinflamatorios no esteroideos en España por subgrupos farmacológicos, 1990-2003.



**FIGURA 3**

Evolución mensual del consumo de los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados en España. Período de enero 2000 a diciembre de 2003. En julio de 2001 y en julio de 2002 se introdujo el visado para los coxibs en Andalucía y en el resto de España, respectivamente.

**TABLA 2** Evolución del coste de los antiinflamatorios no esteroideos que supusieron más del 85% de los costes en 2003. Datos en miles de euros corrientes

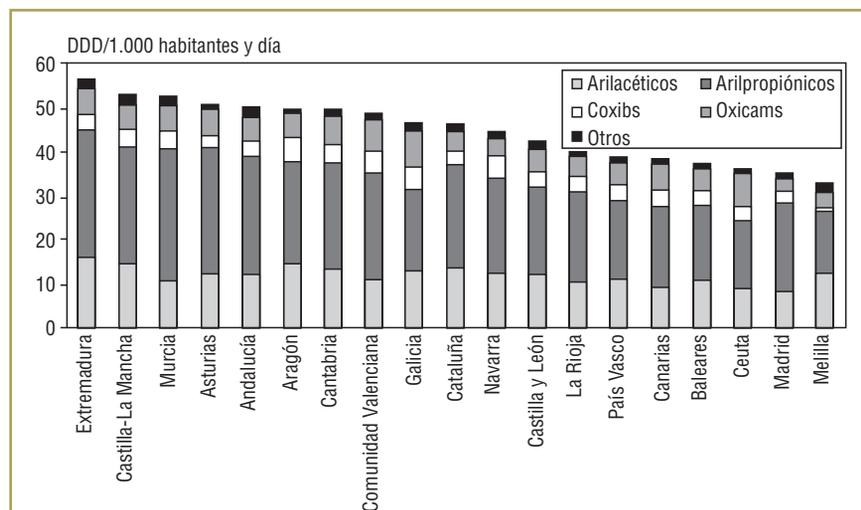
	1990	1995	1999	2000	2001	2002	2003	CTD 2003 (€)
Ibuprofeno	1.444	7.270	33.216	42.381	54.355	71.693	97.949	0,43
Diclofenaco	33.275	29.826	34.733	37.008	35.896	38.778	40.355	0,34
Aceclofenaco	0	35.097	32.378	31.792	32.255	34.959	36.360	0,69
Celecoxib	0	0	0	15.928	63.171	38.715	27.696	1,35
Rofecoxib	0	0	0	59.569	62.175	36.194	27.617	0,84 <sup>a</sup>
Naproxeno	13.865	16.591	19.575	20.009	19.451	19.771	20.389	0,23 <sup>b</sup>
Meloxicam	0	72	19.092	15.667	13.406	14.689	16.648	0,66
Piroxicam	27.990	24.819	23.885	20.362	17.046	15.442	14.336	0,34
Total	116.926	176.685	209.079	283.374	338.377	317.561	329.283	0,48

<sup>a</sup>La dosis diaria definida es de 12,5 mg. Si la dosis diaria utilizada de rofecoxib fuese la dosis por forma farmacéutica de la presentación correspondiente, el coste del tratamiento al día sería de 1,56 €.

<sup>b</sup>La dosis diaria definida es de 500 mg. Si la dosis diaria utilizada de naproxeno fuese de 1.000 mg, el coste del tratamiento al día sería de 0,46€.

mayor consumo en 2003 fueron Badajoz (58,85 DHD), Cuenca (58,20 DHD) y Teruel (58,03 DHD). Las de menor consumo fueron Soria (32,85 DHD), Melilla (33,09 DHD) y Burgos (35,14 DHD). Por comunidades autónomas, las de mayor consumo fueron Extremadura (56,50 DHD) y Castilla-La Mancha (53,09 DHD), mientras las de menor consumo fueron Melilla (33,09 DHD) y Madrid (35,40 DHD) (fig. 4).

La utilización porcentual de AINE de bajo riesgo gastrointestinal ha aumentado notablemente durante el período de estudio (del 29 al 59%), mientras que disminuye la utilización de los de alto riesgo (del 50 al 23%).



**FIGURA 4** Consumo de antiinflamatorios no esteroideos y patrón de uso en las diferentes comunidades autónomas en el año 2003.

Para el conjunto de los AINE estudiados, los costes en moneda corriente pasaron de 116.926.413 € en 1990 a 329.283.442 € en 2003, lo que supone un incremento de un 182% en todo el período, destacándose el crecimiento a partir de 2000 y su moderación desde 2002. En moneda constante, no obstante, los costes aumentaron un 77,1%. En la tabla 2 se presenta la evolución de los costes de los AINE más utilizados en España. Los coxibs contribuyeron con un 16,8% a los costes de los AINE en el año 2003, después de haber alcanzado un máximo porcentual de 37,0% en el 2001. El coste tratamiento-día medio de todos los AINE pasó de 0,35 € en 1990 a 0,48 € en 2003, lo que supuso un incremento de un 38,4%. No obstante, descontando el efecto de la inflación, el CTD medio disminuyó un 13,1% durante el período estudiado.

## Discusión

Los hallazgos más relevantes del presente estudio son los siguientes: *a)* la oferta de principios activos ha descendido notablemente durante el período de estudio a pesar de la introducción de nuevos AINE; *b)* el consumo de AINE se ha duplicado durante el período de estudio, en tanto que los costes en moneda corriente se han triplicado; *c)* el mayor incremento del consumo se observa a partir de 1998 e ibuprofeno es el medicamento que más contribuye a éste; *d)* el consumo de inhibidores de la bomba de protones ha seguido un curso paralelo al de los AINE; *e)* durante el período de estudio se ha observado una tendencia muy nítida hacia un mayor uso de AINE con un mejor perfil de toxicidad gastrointestinal en detrimento de los de peor perfil; *f)* después de un fuerte incremento inicial, el uso de los coxibs se mantuvo en valores moderados, tanto en consumo como en coste. Un número considerable de AINE ha desaparecido del mercado durante el período de estudio, algunos de ellos por razones de seguridad, como droxicam<sup>18</sup> y nimesulida<sup>19</sup>, ambos asociados a hepatotoxicidad, pero en



**Lo conocido sobre el tema**

- Los AINE constituyen uno de los grupos farmacológicos más utilizados.
- En estudios previos se sugería una falta de adecuación entre el uso de AINE y la evidencia científica disponible.
- En los últimos años se han introducido nuevos AINE que han podido modificar de modo sustancial el patrón de uso de estos medicamentos.

**Qué aporta este estudio**

- El consumo de AINE en España se ha duplicado en los últimos 14 años, en tanto que el coste se ha triplicado.
- El incremento del uso de AINE ha sido paralelo al aumento del consumo de inhibidores de la bomba de protones.
- Se ha observado un uso creciente de los AINE con mejor perfil de toxicidad gastrointestinal.

su mayoría por razones aparentemente comerciales. El número de especialidades farmacéuticas, no obstante, ha aumentado debido a las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG). En 2003, una de cada 5 especialidades de AINE prescritas lo eran en forma de EFG.

El importante incremento del consumo de AINE en España podría explicarse en cierta medida por el aumento del número de pacientes susceptibles de recibir estos tratamientos como consecuencia del envejecimiento de la población general. No obstante, los datos ofrecidos en este trabajo sugieren que el fuerte incremento observado a partir de 1998 se debería a la influencia ejercida por el uso creciente de inhibidores de la bomba de protones. El incremento en el uso de este grupo y el de AINE discurre de forma totalmente paralela y en ambos el punto de inflexión es el año 1998, cuando se demuestra de manera definitiva la eficacia de omeprazol en la prevención de las complicaciones gastrointestinales asociadas al uso de AINE<sup>20,21</sup>. En 1999 se autorizó en España la indicación de profilaxis de lesiones gastrointestinales producidas por AINE para el omeprazol. Nuestra hipótesis es que el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y, tal vez también, el tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* habrían ampliado el sector de población candidata a recibir AINE, en el que se incluiría a los pacientes con riesgos gastrointestinales a los que antes, por prudencia, no se les prescribirían.

La introducción de los nuevos AINE, en teoría menos gastrolesivos, como los inhibidores de la COX-2 preferentes o selectivos ha contribuido también al incremento observado, pero en menor medida de lo esperado. De hecho, la mayor parte del incremento se debe a ibuprofeno. La ausencia de un patrón estacional, por otra parte, parece indicar que el uso de los AINE de prescripción para el tratamiento de procesos infecciosos que cursan con fiebre e inflamación, y cuya mayor prevalencia tiene lugar en los meses de invierno, no representa un consumo relevante. Esta ausencia de patrón estacional tampoco está en línea con la creencia extendida de un empeoramiento de los síntomas dolorosos de los procesos reumáticos durante los meses fríos y húmedos.

La evolución del uso de los coxibs merece especial consideración ya que, después de un crecimiento extraordinario en los años 2000 y 2001, en que llegaron a alcanzar una cuota del 18% del consumo total, descendieron en más de un 54% en los años siguientes. Esto se debe a dos factores que se han retroalimentado. Por un lado, sus ventajas gastrointestinales han sido objeto de controversia<sup>22-24</sup>, al tiempo que se han generado importantes dudas sobre su seguridad cardiovascular, en especial de rofecoxib, lo que obligó a modificar la ficha técnica del producto<sup>25</sup>. Por otro lado, el importante impacto económico que supuso su introducción llevó a las administraciones sanitarias a adoptar medidas restrictivas en su uso (requerimiento de visado por la inspección), primero en Andalucía, desde julio de 2001, y después en todo el Estado a partir de julio de 2002. Aunque nuevos estudios observacionales<sup>26</sup> y experimentales<sup>27</sup> parecen confirmar un mejor perfil de seguridad gastrointestinal de los coxibs respecto a los AINE tradicionales, esta ventaja desaparece cuando se trata simultáneamente con ácido acetilsalicílico en dosis bajas<sup>27</sup>, hecho que podría explicar los resultados contradictorios encontrados en otros estudios<sup>17</sup> y que hace difícil apreciar una ventaja relevante que justifique su mayor coste<sup>28</sup>. Durante la redacción de este trabajo, el titular de la autorización de rofecoxib anunciaba la retirada del medicamento a raíz de los datos de un ensayo clínico que confirmaba el perfil cardiovascular adverso del medicamento, circunstancia que podría ser compartida en mayor o menor medida por otros medicamentos del grupo<sup>29</sup>.

Distintos estudios coinciden en identificar diferencias entre los distintos AINE clásicos respecto al riesgo de complicaciones gastrointestinales, en particular hemorragia digestiva<sup>13-17</sup>. Así, se considera que ibuprofeno es el AINE con menor riesgo de lesión gastrointestinal, seguido de cerca por diclofenaco. Un estudio reciente ha sugerido que el aceclofenaco, un producto de síntesis española, podría tener un riesgo de hemorragia digestiva similar o incluso mejor que ibuprofeno<sup>17</sup>. Los diferentes estudios también coinciden en señalar a azapropazona (un medicamento que no ha estado disponible en España), tolmetina (prácticamente en desuso), ketoprofeno, piroxicam y ke-

torolaco entre los que presentan el riesgo más elevado<sup>13-17</sup>. Algunos de ellos señalan también a indometacina y naproxeno con un riesgo superior a la media<sup>15,17</sup>, de ahí que los incluyéramos entre los de alto riesgo en nuestro indicador. La situación de naproxeno es particularmente interesante porque se mantiene como el tercer AINE más consumido, con un crecimiento sostenido en los últimos años, probablemente debido a que es uno de los AINE más baratos y también a que ha sido clasificado entre los medicamentos de bajo riesgo gastrointestinal por algunas guías<sup>30</sup>; es poco probable que su mejor perfil cardiovascular, identificado en estudios recientes, haya contado a favor de su selección por parte de los médicos durante estos años<sup>31-33</sup>. A pesar de que las diferencias en el riesgo de complicaciones gastrointestinales entre los distintos AINE aparecen claras en los estudios, se sigue discutiendo en qué medida podrían explicarse por las dosis utilizadas de cada uno de ellos. Lo que resulta evidente es que el riesgo es dependiente de la dosis y que las diferencias se reducen cuando se utilizan dosis elevadas<sup>11-13,15</sup>. Al margen de estas incertidumbres, cabe decir que la evolución observada en España en la utilización de AINE respecto a su perfil de riesgo gastrointestinal es coherente con las evidencias científicas disponibles. Por otra parte, también habría que empezar a tener en cuenta el riesgo cardiovascular, ya que podría haber diferencias relevantes entre los AINE tradicionales<sup>31-33</sup>.

Nuestros datos son coherentes con los proporcionados por otros estudios publicados, si se tiene en cuenta el período de estudio. En general, estos estudios, realizados entre 1994 y 1998<sup>1-4</sup>, reflejaban una elevada prescripción de AINE de alto riesgo gastrointestinal (piroxicam y naproxeno) y una baja prescripción de ibuprofeno, así como el uso de «protectores gástricos» de dudosa eficacia. Nuestro trabajo aporta una perspectiva temporal y geográfica más amplia y, de alguna manera, pone de manifiesto un cambio relevante en el patrón de uso de AINE, al que probablemente han contribuido trabajos como los referidos.

Un dato sorprendente es la enorme variabilidad regional en el consumo global de AINE en España, hallazgo que ha sido encontrado para otros grupos de medicamentos estudiados<sup>8,34</sup>. En cambio, el patrón de uso es bastante similar. Entre los factores que explican estas diferencias podría encontrarse, además de los distintos hábitos de prescripción de los médicos, el diferente perfil sociodemográfico de las poblaciones y también una diferente proporción de consumo por receta privada o dispensación sin receta, sesgo atribuible a la fuente de información utilizada, como se comentará más adelante. Aunque las diferencias en la proporción de ancianos aparecen de inmediato como una posible explicación, no parece muy convincente, ya que algunas de las provincias con mayor porcentaje de población > 65 años, como Soria (26,8%) y Teruel (27,0%) (www.ine.es; datos del 2001) son dos de las provincias con menor y mayor consumo de AINE, respectivamente. De la

misma manera, comunidades autónomas como La Rioja y Castilla-La Mancha tienen el mismo porcentaje de población > 65 años, mientras que la utilización es mucho mayor en Castilla-La Mancha que en La Rioja. Nuestro grupo ha observado también diferencias regionales importantes en relación con otros medicamentos<sup>8,34</sup>, lo que nos ha dado pie a iniciar una línea de trabajo para tratar de identificar las variables demográficas, sociales, sanitarias y económicas que pudieran explicarlas.

Los costes totales de los AINE, con cargo a la Seguridad Social, han experimentado un incremento notable y han duplicando los del consumo. Esta desproporción es imputable a la utilización de los nuevos AINE más caros, y sobre todo, de los coxibs. Este grupo representaba en 2003 el 7,8% del consumo y, sin embargo, contribuía con el 16,8% al gasto total de AINE. El descenso en la utilización de coxibs observado en los años 2002 y 2003 tras las intervenciones comentadas es, por otra parte, una de las causas del descenso de los costes asociados a la utilización de AINE registrado durante el año 2002. Debe señalarse, no obstante, que cuando se ajusta por la inflación, el incremento del gasto es ligeramente inferior al del consumo.

La fuente de información utilizada presenta algunas limitaciones que conviene señalar. En primer lugar, no se incluyen las prescripciones realizadas para los beneficiarios de ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas), MUFACE (Mutualidad de Funcionarios Civiles del Estado) o MUGEJU (Mutualidad General Judicial), ni datos de otras mutualidades o de venta directa sin receta médica para especialidades que la requieren; tampoco contiene el consumo hospitalario o de especialidades no incluidas en la prestación farmacéutica, lo que podría ser especialmente importante en el caso de los AINE, ya que hay varios principios activos que pueden ser adquiridos sin receta médica (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno) y hay un elevado porcentaje de automedicación y consumo fuera del Sistema Nacional de Salud<sup>35</sup>. Por tanto, los datos ofrecidos infraestiman el uso real de AINE en España. En segundo lugar, se ha utilizado como unidad de medida la DDD, valor que no necesariamente refleja la dosis diaria prescrita o consumida, aunque normalmente debería aproximarse a ella; para algunos medicamentos, el uso de la DDD podría inducir a equívocos. Por ejemplo, la DDD de naproxeno es 500 mg; sin embargo, según nuestros datos, el 94% del consumo se produce con las presentaciones de 500/550 mg por forma farmacéutica, lo que sugiere que la dosis diaria utilizada pudiera estar por encima de la DDD, dado que la ficha técnica del medicamento recomienda 2 tomas diarias; si el 50% de los pacientes que utilizan naproxeno lo hiciera en dosis diarias de 1 g (500 mg, 2 veces al día), el consumo de naproxeno sería un 25% menor del estimado y, en cambio, el CTD un 33% superior. Para rofecoxib, la DDD es de 12,5 mg; sin embargo, el 93% del consumo durante 2003 se produjo con la presentación de

25 mg; si todos los pacientes que utilizan la presentación de 25 mg tomaran 1 comprimido al día, el consumo de rofecoxib sería un 47% inferior al estimado (pasaría de 2,21 a 1,18 DHD) y el CTD un 86% superior (pasaría de 0,84 a 1,56 €) (es interesante destacar que, a partir de 2004, la DDD aceptada por la OMS para rofecoxib es de 25 mg). En tercer lugar, los datos utilizados no permiten conocer el cumplimiento de los tratamientos; el término consumo se utiliza, pues, formalmente, como adquisición de un producto y en ningún momento se presupone que todo lo dispensado es realmente consumido. En último lugar, en el presente trabajo no se han incluido otros principios activos clasificados en otros subgrupos terapéuticos y que podrían ser utilizados en algunas de las indicaciones de los AINE, como paracetamol o metamizol.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer a D. Manuel Montero su generosa colaboración en la extracción de los datos utilizados para el presente trabajo.

## Bibliografía

- Romo C, Martín MJ, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Uso racional de antiinflamatorios no esteroideos en atención primaria. *Aten Primaria*. 1998;22:177-80.
- Faixedas MT, García JA, Faixedas D, Farré M. Consumo de antiinflamatorios no esteroideos en las áreas básicas de salud (ABS) de la región sanitaria de Gerona durante 1997. *Aten Primaria*. 2000;26:131-3.
- Burrull M, Madríguez R, Gregori A, Busquets E. Antiinflamatorios no esteroideos y protección gastrointestinal: ¿prescripción adecuada en atención primaria? *Aten Primaria*. 1996;18:507-10.
- Sánchez Casado JI, Larrabe J, Oscar J, Ojer D, Ruiz Tamayo R, Bilbao J, et al. Prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotectores. Adecuación a criterios de calidad en atención primaria. *Aten Primaria*. 1997;20:127-32.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances. Jan 2001. Oslo: WHO CCDSM; 2001.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Catálogos de Especialidades Farmacéuticas 1990-2003. Madrid: CGCOF;1990-2003.
- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías Técnicas n.º 9. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1989.
- Lázaro E, Madurga M, De Abajo FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:561-8.
- Capellà D. Descriptive tools and analysis. En: Dukes MNG, editor. *Drug utilization studies. Methods and uses WHO Regional Publications. European Series n.º 45*. Copenhagen: World Health Organization; 1993. p. 57-78.
- Web site del Instituto Nacional de Estadística [accedido Dic 2003]. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/ipc.htm>.
- Web site del Instituto Nacional de Estadística [accedido May 2003]. Disponible en: <http://www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie>.
- Vlahovic-Palcevski V, Wettermark B, Bergman U. Quality of non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in Croatia (Rijeka) and Sweden (Stockholm). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:209-14.
- Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996; 312:1563-6.
- Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160:2093-9.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:320-6.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12:570-6.
- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27:411-20.
- Droxicam and hepatotoxicity: suspension of marketing authorizations recommended. *Pharmaceut Newsl*. 1995;2:1.
- Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre nimesulida. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Ref: 2002/03, 6 de mayo de 2002 [accedido Dic 2003]. Disponible en: <http://www.agemed.es/Index.htm>.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:719-26.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:727-34.
- Lanas A. Efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:237-8.
- Pedros C, Cereza G, Laporte JR. Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:415-7.
- Jones R. Efficacy and safety of COX 2 inhibitors. *BMJ*. 2002;325:607-8.
- Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano relativa a riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Ref: 2001/09. 3 de septiembre de 2001 [accedido Dic 2003]. Disponible en: <http://www.agemed.es/Index.htm>.
- Lanas A, García-Rodríguez LA. The use of coxibs does not increase the risk of upper gastrointestinal bleeding in common clinical practice. *Gastroenterology*. 2003;124:A93.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TAR-

- GET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:665-74.
28. Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet*. 2004;364:639-40.
  29. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2005/05. 18 de febrero de 2005 [accedido Feb 2005]. Disponible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI\\_2005-5.pdf](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-5.pdf).
  30. INSALUD. Indicadores de calidad en la prescripción farmacológica. Madrid: INSALUD; 1994.
  31. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:675-84.
  32. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:2021-9.
  33. García Rodríguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, González-Pérez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*. 2004;109:3000-6.
  34. García del Pozo J, De Abajo FJ, Carvajal A, Montero D, Mardurga M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:379-87.
  35. Gil J, Ponce A, Herreros I, Sanz T, Bártulos A, Morales P. Estudio sobre la calidad de la automedicación en infección respiratoria aguda de la población demandante en un centro de salud urbano. *Aten Primaria*. 1999;24:332-6.