



resumen

Objetivo: Revisar la información y las recomendaciones actuales sobre el riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). **Material y métodos:** Se ha realizado una búsqueda en PubMed actualizada a 30/06/2016 priorizando revisiones y metanálisis y se han recopilado las alertas publicadas por la AEMPS, EMA y FDA sobre los riesgos de los AINE y las recomendaciones de uso de los mismos. Se han extraído datos de utilización de AINE en Navarra a través de la información disponible de prescripción y facturación de medicamentos con receta médica de las bases de datos del Servicio Navarro de Salud. **Resultados y conclusiones:** Los efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales se relacionan con la dosis total diaria y pueden presentarse en tratamientos de menos de 15 días. Los AINE más adecuados son ibuprofeno y naproxeno, con o sin protección gástrica, según los factores de riesgo gastrointestinal del paciente. Está contraindicado el uso de COXIBs, diclofenaco, aceclofenaco, ibuprofeno (a dosis ≥ 2400 mg/d) y dexibuprofeno (a dosis ≥ 1.200 mg/d) en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (II-IV NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares requieren una consideración de su beneficio-riesgo antes de ser utilizados. El uso de celecoxib y etoricoxib en Navarra parece excesivo considerando sus contraindicaciones. Frente al riesgo gastrointestinal se puede prescribir gastroprotección, pero frente al cardiovascular no hay farmacoterapia concomitante que lo disminuya. Las asociaciones de AINE e inhibidor de la bomba de protones (IBP) se deben utilizar con precaución, ya que no todos los pacientes que necesitan un AINE tienen indicado el uso de un IBP. Además, las pautas posológicas de estas asociaciones pueden llevar a una dosificación incorrecta de alguno de sus principios activos.

Consideraciones de seguridad de los AINE

ISABEL ARANGUREN RUÍZ
Farmacéutica. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea

GABRIELA ELIZONDO RIVAS
Farmacéutica. Responsable de Farmacovigilancia.
Departamento de Salud. Gobierno de Navarra.

ANA AZPAREN ANDÍA
Farmacéutica. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea



Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antihiperécticas, ampliamente utilizados tanto por prescripción médica como por automedicación¹. Su mecanismo de acción lleva a efectos beneficiosos en numerosos cuadros clínicos y a efectos adversos que en ocasiones son graves y que quizá los consumidores habituales no conocen. En la tabla 1 se describe su clasificación², posología habitual y dosis máxima diaria.

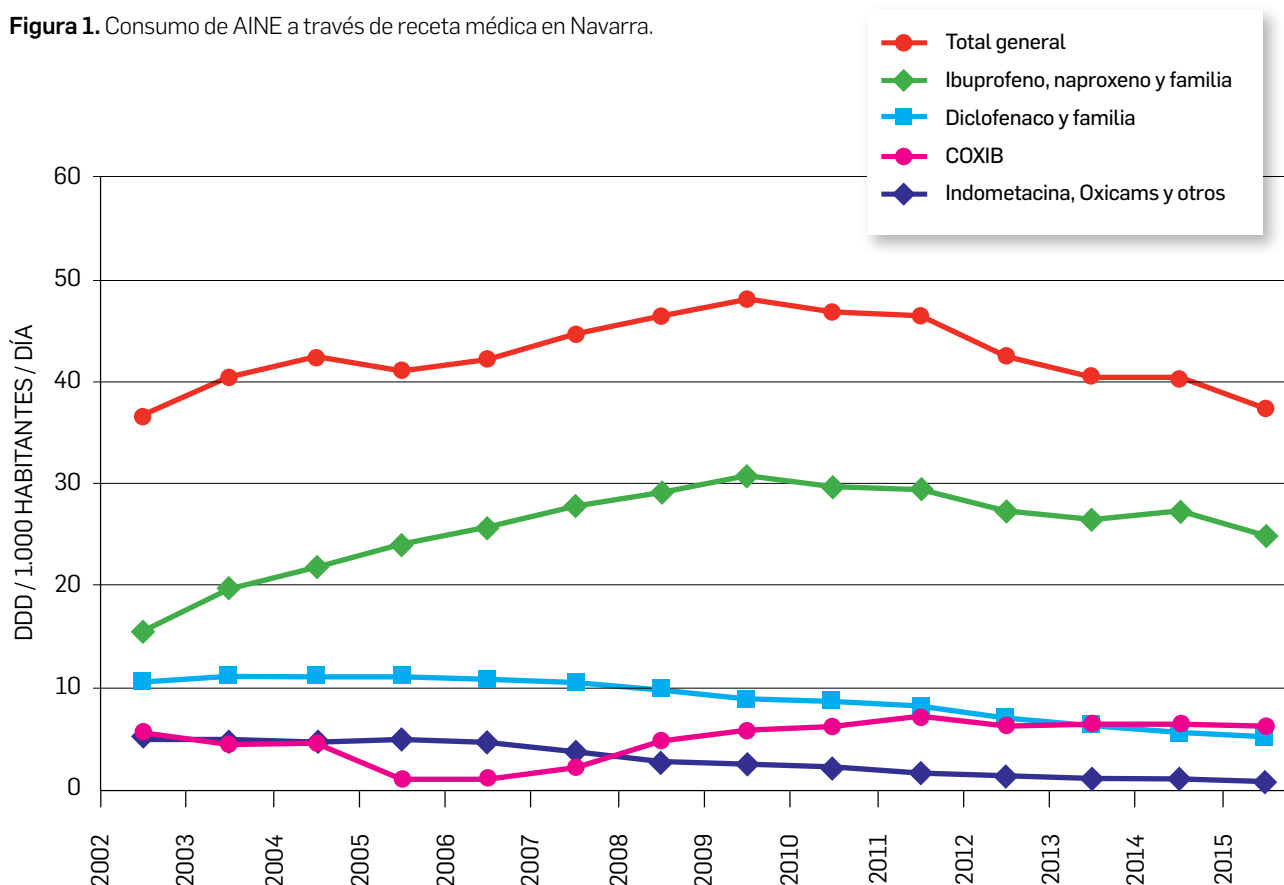
Los datos de automedicación con AINE son más escasos que los de consumo con receta médica. Hay datos de que más del 40% de los pacientes se automedica con AINE, en la mayoría de los casos (84%) para tratar el dolor, ya sea de cabeza, musculoesquelético o menstrual, aunque con escaso conocimiento de los efectos adversos que pueden conllevar^{4,5}.

En 2015 un estudio realizado en Portugal detectó que los principios activos más utilizados como automedicación eran el ibuprofeno y el diclofenaco y que la duración del tratamiento en más del 80% de los casos era de menos de una semana⁶.

La información sobre utilización de AINE con receta médica en España se recoge de un informe de la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicado en 2014⁷ que recopila los datos de utilización de AINE desde el año 2000 hasta el 2012. Este informe muestra un aumento de consumo de AINE de un 26,5% en el periodo analizado, siendo el más utilizado ibuprofeno y, en segundo lugar, el diclofenaco. El consumo de ibuprofeno y resto de fármacos de su familia en España se incrementó en un 143.7% en doce años y supuso en 2012 el 65,1% del total de AINE.

Tabla 1. Clasificación de los principales AINE, posología habitual y dosis máxima diaria.

Antiinflamatorios no esteroideos		Posología habitual ³	Dosis máxima por día ³
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	500 mg/4-6h	4 g
Propiónicos	Naproxeno	550-1.100 mg/d	1.100 mg
	Ibuprofeno	400-600 mg/6-8h	2.400 mg
	Ketoprofeno	50 mg/12-6h	200 mg
	Flurbiprofeno	8,75 mg/3-6 h	43,75 mg
	Dexibuprofeno	600-900 mg en 2-3 tomas	1.200 mg
	Dexketoprofeno	12,5 mg/4-6 h 25 mg/8h	75 mg
Acéticos	Aceclofenaco	100 mg/12h	200 mg
	Diclofenaco	50 mg/8-12h	150 mg
	Ketorolaco	10 mg/4-6h	40 mg
	Indometacina	25 mg/6-12h 75 mg/12-24h	200 mg
Oxicams	Meloxicam	7,5-15 mg/d	15 mg
	Piroxicam	10-20 mg/d	20 mg
	Lornoxicam	8-16 mg en 2-3 tomas	16 mg
	Tenoxicam	20 mg/d	40 mg
Antranílicos	Ácido mefenámico	500 mg/8h	1.500 mg
Inhibidores selectivos de la COX 2	Celecoxib	200 mg/24 h	400 mg
	Etoricoxib	30-120 mg/24h	60-120 mg
	Parecoxib	40 seguidos de 20-40 mg/6-12h	80 mg

Figura 1. Consumo de AINE a través de receta médica en Navarra.

La información sobre consumo de AINE en Navarra con receta médica desde el año 2000 hasta el 2015 se extrae de la facturación de recetas de las farmacias de la comunidad y se representa en la figura 1.

En Navarra el consumo de AINE aumentó entre 2002 y 2009 un 31%. A partir de entonces, fue disminuyendo hasta llegar en 2015 a cifras similares a las de 2002. Al igual que en el global de España, el ibuprofeno y los AINE de su familia son los más consumidos en el periodo analizado. Entre 2002 y 2015 su consumo aumentó un 61% y en 2015 suponía el 67% del total de AINE consumidos. Las fluctuaciones que se aprecian en el consumo general de AINE a lo largo del tiempo están en probable relación con las advertencias de seguridad publicadas por las agencias reguladoras.

En cuanto al número de pacientes tratados, en Navarra, aproximadamente el 14% de la población general y el 19% de los mayores de 64 años ha estado en tratamiento con un AINE en algún momento de los tres primeros meses del año 2016. De estos pacientes, se estima que el 4% en población general y más del 10% en mayores de 64 años ha estado en tratamiento continuo de AINE durante los tres meses analizados. Entre los pacientes que han utilizado el mismo AINE durante los tres meses analizados, los principios activos más utilizados son los detallados en la tabla 2.

En los tratamientos prolongados o incluso crónicos, el celecoxib es el más utilizado seguido de naproxeno e ibuprofeno, tanto en población general como en mayores de 64 años. En mayores, la proporción de tratados con inhibidores de la cicloxigenasa 2 (COXIB) es mayor que en la población general y el uso de ibuprofeno y naproxeno es menor. Mientras que el ibuprofeno es el AINE más utilizado en tratamientos puntuales, el celecoxib es el mayormente utilizado de forma crónica.

Se han analizado los datos de prescripción médica en atención primaria de Navarra a 31 de mayo de 2016. El 72,4% de las prescripciones crónicas en pacientes mayores son para patologías del aparato locomotor. El 3,1% son prescripciones relacionadas con el sistema nervioso central y el resto se asocia a otras patologías o problemas generales.

Al analizar por principios activos concretos, diclofenaco, aceclofenaco, naproxeno asociado a esomeprazol y COXIB se prescriben para el aparato locomotor entre un 76,8% y un 84,1%. El ibuprofeno y naproxeno, sin asociar con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), tienen un perfil de prescripción más variado que los otros AINE: el 60,6%-67,1% para patologías del aparato locomotor y un 4,4%-9,1% para las del sistema nervioso central como cefaleas o migrañas. Los datos concuerdan con que tanto ibuprofeno como naproxeno son moléculas ampliamente

Tabla 2. Principales AINE utilizados de forma crónica en Navarra.

	% Pacientes tratados con un solo AINE continuado 3 meses	
	POBLACIÓN GENERAL	MAYORES DE 64 AÑOS
Celecoxib	32,1%	41,8%
Naproxeno	27,3%	21,9%
Ibuprofeno	17,3%	13,0%
Etoricoxib	10,4%	10,8%
Diclofenaco	7,2%	6,5%
Aceclofenaco	1,6%	2,5%

prescritas, no sólo en problemas musculoesqueléticos sino también en signos, síntomas y patologías de otros sistemas o aparatos.

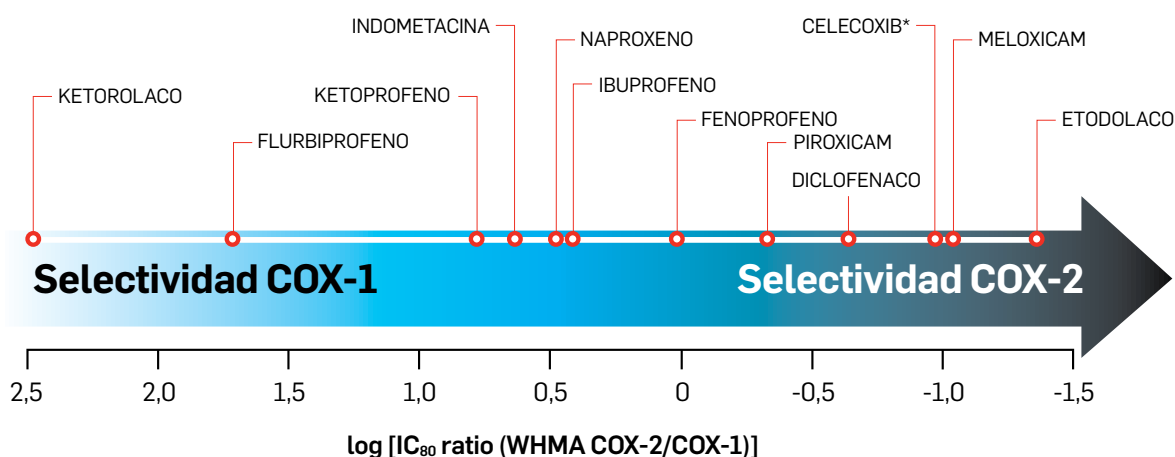
Mecanismo acción

Los AINE actúan inhibiendo la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX). La inhibición de estas enzimas afecta a funciones fisiológicas gastrointestinales, cardiovasculares y renales, de forma que los mismos mecanismos de acción responsables de los efectos beneficiosos también generan diferentes riesgos.

Existen dos isoformas principales de COX: la COX1, presente en la mayoría de los tejidos, mucosa gástrica y

plaquetas y, la COX2, inducida en tejidos como el endotelio vascular o las articulaciones durante la inflamación^{8,9}. La analgesia se debe principalmente a la inhibición de la COX2, pero esta inhibición conlleva riesgos cardiovasculares dado que la COX2 genera prostaglandina I2 (PGI2) con actividad cardioprotectora de vasodilatación y anti-agregación. Por otra parte, la COX1 genera tromboxanos, con carácter agregante plaquetario y vasoconstrictor¹⁰. La inhibición de la COX1 se asocia a disminución de la agregación plaquetaria y a mayor toxicidad gastrointestinal⁸. En los siguientes apartados se tratan los riesgos y las advertencias de seguridad de las agencias reguladoras sobre distintos AINE.

La selectividad relativa por las isoformas COX atribuida a algunos AINE se ha representado en variedad de gráficos o figuras como la que se recoge a continuación¹¹:



IC80 = NSAID concentración necesaria de fármaco para inhibir el 80% de la actividad enzimática de la COX.
WHMA = "William Harvey human modified whole blood assay".
(*) Inhibidor selectivo COX-2.

Efectos adversos de AINE

Los efectos adversos más importantes y conocidos de los AINE son los que conllevan riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y renales, aunque también pueden ocasionar otros problemas como hepatotoxicidad¹² o reacciones de hipersensibilidad graves¹³.

Riesgo gastrointestinal

Numerosos estudios han evaluado la toxicidad gastrointestinal de los AINE¹⁴, siendo la hemorragia digestiva alta (HDA) el efecto indeseable grave más frecuente descrito¹⁵, su riesgo aumenta cuanto mayor es la dosis empleada. En un estudio realizado en 2004 en España e Italia¹⁶, la incidencia de HDA fue de 4 casos por 10.000 individuos-año. Los resultados indicaban que el 38% de los casos, eran atribuibles a los AINE. En dicho estudio se confirmaron los riesgos elevados de HDA asociados a ketorolaco, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y ácido acetilsalicílico, incluso utilizados a dosis bajas.

Otros AINE como el dexketoprofeno, meloxicam y rofecoxib (fármaco retirado) presentaban un riesgo moderado, mientras que el uso de aceclofenaco, ibuprofeno y diclofenaco, a dosis bajas, se asoció a un riesgo bajo de HDA. El empleo de celecoxib se relacionó con un bajo riesgo, pero esta información hay que tomarla con cautela pues en el estudio había muy pocos pacientes en tratamiento con este fármaco¹⁶.

El menor riesgo gastrointestinal de los COXIB parece que sólo se observa en los primeros 6 meses de tratamiento aproximadamente. En un ensayo con celecoxib, se comprobó que a los 12 meses de tratamiento el riesgo gastrointestinal asociado a este fármaco era similar al de ibuprofeno o diclofenaco¹⁷. En pacientes con artritis y antecedentes de úlcera gastrointestinal se vio que el uso de COXIB o de diclofenaco con omeprazol tenía resultados similares en cuanto a prevenir un sangrado gástrico recurrente¹⁸.

Como factores de riesgo gastrointestinal que conllevan indicación de profilaxis de gastropatía se consideran los siguientes¹⁵:

- Edad >60 años (más marcado a partir de 70 años).
- Historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.
- Uso concomitante de anticoagulantes o corticoides.
- Dosis alta de un AINE (más del doble de la habitual).
- Terapia dual con ácido acetil salicílico (AAS) y clopidogrel.
- Presencia de dispepsia o enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Los pacientes con varios de estos factores tienen mayor riesgo de padecer un evento gastrointestinal inducido por AINE (hasta un 9% superior, después de seis meses de exposición a los AINE).

La selección adecuada del AINE depende del perfil de seguridad del fármaco y de los factores de riesgo del paciente

La AEMPS advirtió concretamente sobre el riesgo gastrointestinal de piroxicam y de ketorolaco en 2007. Respecto al piroxicam, se observó que presentaba mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves respecto a otros AINE. Por ello, se determinó que la relación beneficio-riesgo sólo era favorable en pacientes con artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, pero nunca como primera línea ni en mayores de 80 años y considerando la gastroprotección. A partir del 1 de septiembre de 2007, en España el piroxicam pasó a ser de Diagnóstico Hospitalario¹⁹ (con la excepción de las presentaciones de uso tópico).

El ketorolaco pasó a ser de uso hospitalario en 2008 por el aumento de riesgo de complicaciones graves como úlcera péptica y daño renal agudo²⁰. Tan solo se mantiene la indicación de ketorolaco por vía oral para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio²¹. En solución inyectable, además de la indicación anterior se acepta su uso en el dolor de cólico nefrítico²². La utilización de este fármaco en indicaciones más allá de las autorizadas genera riesgos innecesarios en los pacientes.

Riesgo cardiovascular

Infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus

A excepción del AAS, los AINE aumentan el riesgo cardiovascular^{14,23,24}, incrementan el riesgo de IAM^{25,26}, ictus²⁵, insuficiencia cardíaca y su descompensación^{25,27} y fibrilación auricular^{26,27,28}. El riesgo aumenta con la dosis de AINE y la duración del tratamiento. No parece haber un periodo de latencia de riesgo¹⁴, ya que en tratamientos cortos (dentro del primer mes) también se ha visto aumento del riesgo^{24,29,30}.

En 2004 se suspendió la comercialización de rofecoxib³¹ debido al aumento de la incidencia de episodios cardiovasculares graves (especialmente IAM e ictus) asociado a su uso. Un ensayo³² sobre pacientes con artritis reumatoide que comparó rofecoxib con naproxeno, mostró una incidencia cuatro veces mayor de IAM con rofecoxib.

Posteriormente, se vio que el tratamiento prolongado con rofecoxib comparado con placebo para la prevención de recurrencia de pólipos neoplásicos colorrectales incrementaba el riesgo de IAM e ictus³³.

Con respecto a celecoxib, un ensayo en la prevención de adenomas fue suspendido anticipadamente al detectar un incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y muerte, tanto en pacientes que recibieron 400 mg/d como 800 mg/d³⁴.

Además, la AEMPS emitió una nota de seguridad informando de la aparición de reacciones adversas cardiovasculares y dermatológicas graves asociadas al uso de parecoxib y de valdecoxib (principio activo no comercializado en España)³⁵. Posteriormente se han publicado más estudios frente a placebo que confirmaban la asociación de los inhibidores de la COX-2 con incrementos significativos de IAM (Rate Ratio = 1,86; 1,33-2,59) y de eventos vasculares graves (IAM, ictus o muerte vascular) (Rate Ratio = 1,42; 1,13-1,78)³⁶.

Algunos estudios que comparaban los COXIB con algunos de los AINE tradicionales no encontraron diferencias en IAM, ictus o muerte vascular. Sin embargo, se observó que los COXIB aumentan el riesgo de IAM respecto a naproxeno³⁶.

En un metanálisis se comprobó que varios AINE aumentaban el riesgo de eventos cardiovasculares (principalmente IAM y muerte súbita cardiovascular) con respecto a no tomarlos. La razón de riesgos (RR) para los distintos AINE evaluados fue la siguiente: diclofenaco, RR = 1,40 (IC95% 1,19 a 1,65); meloxicam, RR = 1,24 (IC95% 1,06 a 1,45); indometacina, RR = 1,36 (IC95% 1,15 a 1,61)³⁰.

En una revisión sistemática de los efectos vasculares y gastrointestinales de diferentes AINE frente a placebo se observó que los COXIB, el diclofenaco y posiblemente el ibuprofeno a altas dosis presentaban un aumento de riesgo vascular similar. Esto se debía principalmente al incremento de eventos coronarios graves (IAM y muerte por enfermedad coronaria). La razón de riesgos (RR) de eventos vasculares graves para los distintos AINE evaluados fue la siguiente: COXIB, RR = 1,37 (IC95% 1,14-1,66); diclofenaco, RR = 1,41 (IC95% 1,12-1,78). Los resultados con ibuprofeno no fueron estadísticamente significativos, RR = 1,44 (IC95% 0,89-2,33), aunque sí aumentó la incidencia de eventos coronarios graves, RR = 2,22 (IC95% 1,10-4,48). Es destacable que no se observó ningún incremento de riesgo de eventos vasculares graves con naproxeno, RR = 0,93 (IC95% 0,69-1,27). La incidencia de muertes de origen vascular aumentó significativamente con el uso de COXIB y diclofenaco. En el caso del ibuprofeno no se observaron diferencias estadísticamente significativas y con el naproxeno tampoco se encontraron diferencias²⁵.

En otra revisión sistemática se publicaron resultados concordantes con los anteriores³⁷. El naproxeno, aun a altas dosis, parece tener menos riesgo²⁵.

Se debe usar la dosis menor eficaz, durante el menor tiempo posible y revisar periódicamente la necesidad del tratamiento

Elevación de presión arterial

Todos los AINE elevan la presión arterial al producir retención de sodio y agua³⁸. El aumento promedio es de 3/2 mmHg con variaciones considerables^{39,40}. Estos efectos pueden contribuir al incremento del riesgo cardiovascular de los inhibidores de la COX2⁴¹. La EMA emitió un informe y una nota sobre el riesgo de elevación de la PA con etoricoxib contraindicando su uso en pacientes con hipertensión arterial mal controlada, sobre todo a dosis de 90 mg, y aconsejando el control periódico de las cifras de tensión^{42,43}. El etoricoxib se asocia a efectos más frecuentes y graves en la presión arterial que otros coxibs y AINE, sobre todo a altas dosis⁴⁴.

En pacientes con patología cardiovascular previa

El uso de AINE incrementa el riesgo de muerte y hospitalización por IAM e insuficiencia cardiaca de forma dependiente de la dosis entre tres y cinco veces⁴⁵. En pacientes postinfartados, el diclofenaco, ibuprofeno y celecoxib se han asociado a aumento de riesgo de recurrencia de IAM y muerte^{30,46}. Un estudio realizado en Dinamarca mostró que el tratamiento de 7 a 14 días con la mayoría de los AINE se relacionaba con un mayor riesgo de IAM recurrente y muerte en pacientes con IAM previo⁴⁷. En caso de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad coronaria, los COXIB son considerados como la última opción de tratamiento por la *American Heart Association*⁴⁸.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la guía europea de insuficiencia cardiaca recomienda no utilizar AINE, incluyendo COXIB, por aumentar el riesgo de empeoramiento y de hospitalización por dicha patología⁴⁹.

Se ha observado un aumento del riesgo de ictus asociado al empleo de diclofenaco y aceclofenaco, especialmente a altas dosis y en tratamientos largos, sin que el uso concomitante de AAS modifique este efecto. No se ha observado un incremento de riesgo de ictus con ibuprofeno o naproxeno⁵⁰.

Advertencias y recomendaciones de la AEMPS y EMA

Desde el año 2004 hasta el 2015, la EMA y la AEMPS han publicado notas e informes de seguridad referidas a los AINE que se resumen a continuación:

Los COXIB incrementan el riesgo aterotrombótico^{34,43} (IAM, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos). La incidencia puede aumentar en unos 3 casos de episodios aterotrombóticos por cada 1.000 pacientes y año de tratamiento. En caso de antecedentes de enfermedad cardiovascular el riesgo absoluto es mayor⁵¹.

El diclofenaco a dosis de 150 mg/d se ha asociado con un riesgo de episodios aterotrombóticos comparable al de algunos COXIB⁵¹.

El aceclofenaco se metaboliza a diclofenaco y tiene un perfil de riesgo trombótico similar a este último⁵².

El ibuprofeno a dosis de 2.400 mg/d (máxima autorizada) puede asociarse con aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Para dosis de 1.200 mg/d (o inferiores) no se ha demostrado incremento del riesgo^{51,53}.

El dexibuprofeno es el enantiómero activo del ibuprofeno. La dosis de 1.200 mg de dexibuprofeno equivale a 2.400 mg de ibuprofeno y las recomendaciones sobre riesgo cardiovascular para dexibuprofeno 1.200 mg son las mismas que las de ibuprofeno a 2.400 mg⁵⁴.

Algunos estudios farmacodinámicos indican que el ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario del AAS. Aunque los datos epidemiológicos disponibles no sugieren que tal interacción resulte clínicamente significativa, no puede excluirse la posibilidad de que el efecto cardioprotector del AAS se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno⁵⁴.

El naproxeno a dosis de 1.000 mg/d parece tener menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los COXIB. Aunque, por otra parte, el naproxeno tiene mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno^{51,53}.

Los datos sobre otros AINE son muy limitados o inexistentes y no puede excluirse que conlleven un aumento de riesgo aterotrombótico^{51,53}.

Las recomendaciones dadas por la AEMPS para ibuprofeno a dosis \geq 2.400 mg/d, dexibuprofeno a dosis \geq 1.200 mg/d, diclofenaco⁵⁵, aceclofenaco⁵² y COXIB⁴³ son:

- No usar en patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (II-IV NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular.
- Usar tras considerar el balance beneficio-riesgo si hay factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico).

En pacientes mayores, el uso de AINE puede estar contraindicado o limitado por la comorbilidad y fármacos concomitantes

Las notas e informes de seguridad sobre AINE de la EMA y la AEMPS concluyen^{51,53-55}:

- El balance global beneficio-riesgo es positivo siempre que se utilicen en las condiciones autorizadas.
- Siempre deben utilizarse a las dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible.
- La prescripción debe realizarse sobre la base de perfiles globales de seguridad de cada medicamento, de acuerdo con la información de su ficha técnica y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.
- No se recomienda cambiar un AINE por otro sin que el médico considere detalladamente el cambio según la seguridad del fármaco y las preferencias del paciente.

Elección del AINE según la situación clínica basal

A continuación se relacionan los AINE más adecuados en distintas situaciones clínicas habituales:

- Riesgo cardiovascular: ibuprofeno (hasta 1200 mg/d) o naproxeno (hasta 1000 mg /d)³⁷.
- Riesgo gastrointestinal: ibuprofeno + IBP como primera opción y como alternativas, diclofenaco + IBP o COXIB con o sin IBP⁵⁶.
- Bajo riesgo gastrointestinal y alto cardiovascular: naproxeno⁵⁶.
- Alto riesgo gastrointestinal y bajo cardiovascular: COXIB u otro AINE + IBP^{15,56}.
- Riesgos cardiovascular y gastrointestinal altos: evitar los AINE todo lo posible^{56,57}.

En España existe comercializada una combinación de AINE e IBP en la misma forma farmacéutica. Se trata de la asociación de naproxeno/esomeprazol (500/20 mg) con pauta habitual recomendada de un comprimido cada 12 horas⁵⁸. Merece la pena realizar algunas consideraciones respecto al uso de esta presentación. Por una parte, el uso de un IBP junto a un fármaco gastrolesivo (AINE, anticoagulantes, antiagregantes, corticoides orales) únicamente se encuentra recomendado en pacientes con antecedentes previos de patología gastrointestinal o con distintos factores de riesgo asociados (edad avanzada, comorbilidades graves, tratamientos crónicos a dosis

elevadas). Por otra parte, la pauta recomendada de esta combinación dobla la dosis diaria habitual necesaria de esomeprazol de 20 mg⁵⁹, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos ocasionados por el IBP. En los últimos años se han descrito efectos secundarios potencialmente graves relacionados con la administración continuada y a largo plazo de los IBP, entre los que destacan la hipomagnesemia, riesgo de fracturas, infecciones entéricas (ej: *C. difficile*), peritonitis bacteriana espontánea, neumonías nosocomiales y comunitarias, déficit de hierro y de vitamina B12, complicaciones en pacientes cirróticos, nefritis intersticial aguda o enfermedad renal crónica^{60,61}.

Riesgo renal

Los AINE pueden alterar la función renal por inhibición de la COX1 que regula la filtración glomerular y de la COX2 que interviene en la excreción de agua y sal. Los usuarios de AINE tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar fallo renal agudo que los no usuarios. Parece que a dosis altas hay más riesgo relativo, RR = 3,4 (IC95% 1,6-7,0) que a dosis bajas o medias, RR = 2,5 (IC95% 1,2-5,4)⁸. Se ha estimado que un 8% de los pacientes con insuficiencia renal subaguda padece nefropatía por AINE⁶⁴.

Los síndromes renales causados por los AINE incluyen retención de sodio, edema, aumento de la PA, aumento de peso, fallo cardiaco congestivo, hipercalcemia e insuficiencia renal aguda. Dentro de los factores de riesgo de alteración renal por AINE se incluyen la disfunción hepática severa, disfunción renal, síndrome nefrótico, edad avanzada, diabetes, hipertensión y fallo cardiaco congestivo¹⁴. El riesgo de fallo renal agudo se duplica con el tratamiento con cualquier AINE, Rate Ratio (RR) = 2,05 (IC95% 1,61-2,60). Con naproxeno se observó un RR = 2,42 (IC95% 1,52-3,85) y con celecoxib, RR = 1,54 (IC95% 1,14-2,09)⁶². El ibuprofeno parece estar asociado a bajo riesgo a dosis habituales, aunque aumenta a dosis altas. La Odds Ratio (OR) asociada con las dosis de ibuprofeno \leq 1.200 mg/d, 1.200-2.400 mg/d y \geq 2400 mg/d fueron, respectivamente, 0,94 (IC95% 0,58-1,51); 1,89 (IC95% 1,34-2,67) y 2,32 (IC95% 1,45-3,71) (p tendencia = 0,009)⁶³.

En principio, en pacientes con riesgo renal se debería evitar el uso de AINE⁶⁴ y en caso de necesitar tratamiento, parece que el ibuprofeno a dosis de 1200 mg al día tendría menos riesgo¹⁴.

Interacciones a tener en cuenta

Los AINE se usan con frecuencia de forma crónica en pacientes que cuentan con diversas patologías concomitantes y co-medicación. Esta circunstancia da lugar a que puedan producirse interacciones más o menos importantes a tener en cuenta. A continuación se recopilan algunas de estas interacciones de AINE con otros grupos farmacológicos¹⁴.

Antihipertensivos

Los AINE pueden aumentar la presión sanguínea por la inhibición de prostaglandinas renales y por el aumento de la retención de líquido, disminuyendo la eficacia de los antihipertensivos. En concreto, pueden dar lugar a aumentos de presión aún mayores con los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)¹⁴. Por otra parte, la prescripción concomitante de un IECA o un ARA II junto con un diurético y un AINE (incluidos los inhibidores de la COX2), se conoce como "triple whammy"⁶⁵. Esta asociación de fármacos se ha visto que incrementa el riesgo de fallo renal un 30% (Rate Ratio = 1,31; IC95% 1,12-1,53), siendo este aumento de riesgo aún mayor (82%) en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento (Rate Ratio = 1,82; IC95% 1,35-2,46)⁶⁶. Por ello, teniendo en cuenta el uso extendido de AINE en la población, en pacientes en tratamiento con IECA o ARA II y diurético se deben extremar las precauciones en la elección del tratamiento analgésico.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Los ISRS pueden aumentar el riesgo de sangrado de los AINE porque inhiben la adhesión y función plaquetaria. Por otra parte, los ISRS son inhibidores del citocromo 2C9 (CYP2C9) que metaboliza algunos AINE como el ibuprofeno y el diclofenaco, por lo que la administración concomitante ISRS y estos AINE puede dar lugar a niveles más altos en sangre de los últimos y, en consecuencia, a efectos adversos más intensos¹⁴.

Litio

Los AINE pueden disminuir la excreción de litio. En concreto, se ha visto que los niveles de litio aumentan cuando se administran dosis de ibuprofeno de 1800 mg/d o de naproxeno de 750 mg/d¹⁴.

Corticoides

La administración de AINE junto con corticoides puede aumentar la toxicidad gastrointestinal y aumentar el sangrado que ambos grupos pueden producir¹⁴.

Ácido acetilsalicílico (AAS)

El uso crónico de ibuprofeno en pacientes con AAS puede disminuir la capacidad del AAS de prevenir eventos cardiovasculares por interferir en la acetilación irreversible del AAS sobre las plaquetas⁴⁸. En un estudio se observó que los pacientes hospitalizados por enfermedad cardiovascular que estaban en tratamiento con ibuprofeno

junto con aspirina tenían un riesgo más alto de mortalidad por cualquier causa (HR = 1,93; IC95% 1,30-2,87) y por causa cardiovascular (HR = 1,73; IC95% 1,05-2,84) que los que tomaban sólo AAS⁶⁷. Se ha visto además que en pacientes tratados con antitrombóticos, el uso de un AINE aumenta el riesgo de trombosis (11,2% frente a 8,3% en no tratados con AINE) y de hemorragia (4,2% frente a 2,2% en no tratados con AINE)⁶⁸.

La AEMPS emitió una nota informativa en 2015 diciendo que, aunque los datos epidemiológicos disponibles no sugerían que el resultado de la interacción de ibuprofeno con AAS sea clínicamente significativo, no puede excluirse que el efecto cardioprotector del AAS se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno⁵⁴. En relación a esta cuestión, la FDA recomienda tomar el ibuprofeno 8 horas antes ó 30 minutos más tarde que el ASS para reducir la potencial interacción⁶⁹.

Por otra parte, la administración de AINE con AAS aumenta el riesgo de hemorragia GI, que puede aminorarse administrando antiácidos¹⁴.

Anticoagulantes

En pacientes anticoagulados se debe limitar el uso de AINE y de paracetamol por aumento del riesgo de sangrado¹⁴.

AINE en pacientes mayores

En este grupo de pacientes el uso de AINE requiere especial precaución ya que suelen confluír varias circunstancias que contraindican o limitan su uso, derivadas de la comorbilidad y las posibles interacciones con sus tratamientos de base.

Los criterios Stopp y Beers identifican la medicación inapropiada en ancianos y ambos incluyen los AINE (exceptuando los COXIB) cuando se utilizan en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva por riesgo de reaparición de las mismas^{70,71}, salvo si se usan con un IBP o un antagonista H₂⁷⁰. Algunos estudios han encontrado que estos pacientes tienen un riesgo 5 veces mayor de presentar toxicidad gastrointestinal asociada a AINE que un adulto joven. Entre los factores implicados estarían el daño directo de la mucosa digestiva, la inhibición de prostaglandinas protectoras endógenas, el aumento del tiempo de hemorragia y la posible disminución de la capacidad de eliminación de estos fármacos⁷². El uso de protectores gástricos en estos pacientes reduce del riesgo de ulcus gastroduodenal^{73,74}.

Los AINE están contraindicados en caso de hipertensión⁷¹ e insuficiencia cardíaca grave^{70,71} por riesgo de exacerbación y en los tratamientos sintomáticos de artrosis durante más de 3 meses cuando no se ha probado el paracetamol⁷⁰. Los COXIB están contraindicados en pa-

cientes con enfermedad cardiovascular por riesgo de IAM e ictus⁷⁰. Todos los AINE en general están contraindicados en insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, porque pueden incrementar el riesgo de fallo renal agudo y disminuir la función renal⁷¹. Se han descrito alteraciones renales en probable relación con la inhibición de prostaglandinas que pueden causar cambios en el filtrado glomerular y en la presión arterial. Además, en pacientes con disfunción ventricular pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva^{58,59}.

En pacientes de edad avanzada, con enfermedad hepática, coagulopatías, uso concomitante de anticoagulantes o con ingestión alcohólica elevada, los AINE podrían aumentar significativamente el riesgo de hemorragia por alteración de la homeostasis vascular⁷⁵.

Al revisar los posibles tratamientos prolongados de AINE en Navarra (tabla 2), se observa que los ancianos reciben más COXIB (52,6% frente a 42,5%) y menos ibuprofeno y naproxeno que en la población general (34,9% frente a 44,6%). Por lo tanto, en los pacientes mayores, quienes habitualmente presentan más riesgo cardiovascular, no se está utilizando el perfil de AINE más indicado. En vista de estos datos se deberían reconsiderar las prescripciones de AINE. Es conveniente tener en cuenta que frente al riesgo gastrointestinal de los AINE se puede prescribir gastroprotección, pero frente al cardiovascular no hay farmacoterapia concomitante que lo disminuya.

Conclusiones

Los efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales de los AINE se relacionan con la dosis total diaria y pueden presentarse en tratamientos de menos de 15 días.

Los AINE más adecuados son ibuprofeno y naproxeno, con o sin protección gástrica, según los factores de riesgo gastrointestinal del paciente.

Está contraindicado el uso de COXIBs, diclofenaco, aceclofenaco, ibuprofeno (a dosis ≥ 2400 mg/d) y dexibuprofeno (a dosis ≥ 1.200 mg/d) en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (II-IV NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares se requiere una consideración de la relación beneficio-riesgo antes de ser utilizados.

El uso de celecoxib y etoricoxib en Navarra parece excesivo considerando sus contraindicaciones.

Frente al riesgo GI se puede prescribir gastroprotección, pero frente al cardiovascular no hay farmacoterapia concomitante que lo disminuya.

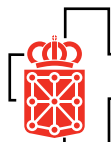
Las asociaciones de AINE e IBP se deben utilizar con precaución, ya que no todos los pacientes que necesitan un AINE tienen indicado el uso de un IBP. Además, las pautas posológicas de estas asociaciones pueden llevar a una dosificación incorrecta de alguno de sus principios activos.

Bibliografía

- Loza E. AINE en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011;35:88-95.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Oslo, 2014
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA.
- González-Amayuelas M y cols. Automedicación con AINE por los usuarios de dos consultas de atención primaria. *Gac Med Bilbao* 2006;103:54-57.
- Samuelsen et al. Analgesic use in a Norwegian general population: change over time and high-risk use - The Tromsø Study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2015;16:16 doi:10.1186/s40360-015-0016-y.
- Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. *Pharmacy Practice* 2016;14:648. doi: 10.18549/Pharm-Pract.2016.01.648.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Enero 2014. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Ref: U/AIN/V1/15012014.
- Hunter TS, Robison C, and Gerbino P. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care*. 2015; 21:S139-47.
- Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2016 Jun 17. doi: 10.1111/bcp.13048.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4-15.
- Danelich I, Wright s, Lose J, Tefft B, Cicci J and Reed B. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy* 2015;35:520-35. Doi: 10.1002/phar.1584.
- Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17:643-56.
- Pham DL, Kim JH, Trinh TH, Park HS. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J intern Med*. 2016;31:417-32.
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061-75. doi: 10.2147/TCRM.S79135.
- Grupo de Trabajo Sector Zaragoza I SALUD. Empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías. Guía de práctica clínica. Enero, 2012.
- 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.
- Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000;284:1247-55.
- Francis K.L. Chan. Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-2110.

19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Junio 2007. Nota informativa Piroxicam: finalización del arbitraje europeo con nuevas restricciones de uso y paso a diagnóstico hospitalario. Ref.2007/10.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Febrero 2007. Nota informativa Ketorolaco: cambio a medicamento de uso hospitalario. Ref.2007/02.
21. Ficha técnica ketorolaco-trometamol Qualigen 10 mg comprimidos.
22. Ficha técnica ketorolaco. Ketorolaco-trometamol Qualigen 30 mg/ml solución inyectable. (Accedido: mayo 2016).
23. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:913-24.
24. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Sept. 2015.
25. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA et al for the Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet.* 2013; 382(9894):769-79.
26. García-Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(20):1628-36. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.041.
27. AINS et troubles cardiovasculaires graves: surtout les coxibs et le dicofénac. *La Revue Prescrire* Octobre 2015/Tome 35 N°348.
28. De Caterina R, Ruigómez A, Rodríguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170:1450-5. doi:10.1001/archinternmed.2010.305.
29. Fosbøl EL et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85:190-7. doi: 10.1038/clpt.2008.204.
30. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-44.
31. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Septiembre 2004. Nota informativa. Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®). Ref: 2004/10.
32. Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
33. Bresalier, RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
34. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Diciembre 2004. Nota informativa. Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®). Ref: 2004/15.
35. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Diciembre 2004. Nota informativa. Parecoxib (Dynastat®): riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (Bypass) y reacciones dermatológicas graves. Ref: 2004/17.
36. Kearney P, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson J, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-1308.
37. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med.* 2011;8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.
38. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332-34. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
39. Pope, JE, Anderson, JJ, Felson, DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153:477-484.
40. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
41. Messerli FH, Sichrovsky T. Does the pro-hypertensive effect of cyclooxygenase-2 inhibitors account for the increased risk in cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:872-3.
42. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of etoricoxib-containing medicines. EMEA/329177/2008.
43. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Febrero 2005. Nota informativa. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: Nuevas restricciones de uso. Ref: 2005/05.
44. National Institute for Health and Care Excellence: Advice [KTT13]. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Published date: January 2015. Last updated: February 2016.
45. Gunnar H. Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. *Arch Intern Med.* 2009;169:141-149. Doi:10.1001/archinternmed.2008.525.
46. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(25):2906-13
47. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011;123:2226-2235.
48. Antman E, Bennett J, MD, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert K. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115:1634-42.
49. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal Advance Access* published May 20, 2016. Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on June 30, 2016.

50. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:708-18. Doi: 10.1111/jth.12855.
51. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios(Web). Octubre 2006. Nota informativa. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales. Ref: 2006/10.
52. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Septiembre 2014. Nota informativa. Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Ref: MUH (FV) 15/2014.
53. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Octubre 2012. Nota informativa. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Ref: MUH (FV) 2012/15.
54. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Abril 2015. Nota informativa. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Ref: MUH (FV) 4/2015.
55. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Junio 2013. Nota informativa. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Ref: MUH (FV) 2013/16.
56. Anónimo. Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. *Infac* 2008;16(4):17-22.
57. Scarpignato C, Lanás A, Blandizzi C, Lems W, Hermann M and Hunt R. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 19;13:55. Doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
58. Ficha técnica Vimovo® (naproxeno/esomeprazol). (Accedido: mayo 2016).
59. Ficha técnica Nexium® (esomeprazol). (Accedido: 2016).
60. De-la-Coba C, Argüelles-Arias F, Martín-de-Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A y cols. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:207-224.
61. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):443-54. DOI:10.1016/j.bpg.2013.06.001.
62. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, and Brophy JM. Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164:881-889.
63. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):488-496.
64. Horackova M, Charvat J, Hasa J, Forejt J, Kvapil M. Life-threatening renal failure caused by vasomotor nephropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2004;24:117-22.
65. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function - the <triple whammy>. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:239-43.
66. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013 Jan 8;346:e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525.
67. MacDonald TM and Wei, L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361:573-4.
68. Schjerning Olsen AM et al. Association of NSAID Use With Risk of Bleeding and cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA* 2015;313:805-14. Doi:10.1001/jama.2015.0809.
69. FDA Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin. New Information, Aug 9, 2006.
70. Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez-Díaz M, Lozano I, Sánchez-Castellano C y Cruz-Jentoft AJ. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96.
71. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-2246.
72. E. Loza. Revisión sistemática: ¿hay alguna razón para contraindicar el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y esteroides?. *Reumatol Clin*. 2008;4:172-82.
73. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med*. 2000;160:777-84.
74. Niccoli L, Bellino S, Cantini F. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:201-207.
75. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul Med*. 2015;88:128-36. Doi: 10.15386/cjmed-413.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Javier Garjón Parra

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

EDITOR

Juan Erviti López