

AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber¹

Loza E. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue el de revisar los aspectos más relevantes en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE son un grupo de fármacos muy utilizados en la práctica clínica habitual, con una gran variedad de indicaciones. Existen múltiples variaciones en cuanto a los perfiles de riesgo de los pacientes y las diferencias que existen entre AINE obligan a individualizar su uso en función del tipo de patología de base, las características del paciente y la experiencia del médico. En general, los AINE deben utilizarse en ciclos cortos y a la dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango de eficacia, y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hematológicas.

PALABRAS CLAVE: Anti-inflamatorios no esteroideos. Eficacia. Acontecimientos adversos.

ABSTRACT

The aim of this study was to review the most relevant issues related to the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). In clinical practice NSAID are widely used, and they have different Therapeutic indications. There is a great variability connected to the risk profiles of NSAID as well as the features of these drugs. Therefore the use of NSAID should be based on the disease, patients characteristics and physicians experience. In general, NSAID should be prescribed during short periods of time, using the lowest dose possible but within its effective range dose. Specifically digestive, cardiovascular, renal and hematological adverse events should be monitored as well.

KEY WORDS: Non-steroidal anti-inflammatory. Efficacy. Adverses reactions.

Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 88-95

Introducción

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos con una estructura química heterogénea que comparan actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica a través de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas proinflamatorias. El término AINE incluye a los considerados AINE tradicionales (como el ibuprofeno, naproxeno o diclofenco), a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), también denominados COXIB, y al ácido acetilsalicílico (Ácido Acetil Salicílico (AAS)).

Los AINE disponibles en el mercado inhiben la actividad tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como a la COX-2 y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que es la inhibición de la COX-2 la que en parte conlleva la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINE, sin embargo, aquellos que simultáneamente inhiben a la COX-1 tienen la capacidad de causar hemorragias digestivas y úlceras, y entre ellos en especial el ácido acetil salicílico (AAS).

Señalar que los AINE se encuentran entre los fármacos que más se consumen en cualquier parte del mundo ⁽¹⁾. El Informe Fármaco-Terapéutico del Sistema Nacional de Salud de España de 2009, pone de manifiesto que los AINE en conjunto, ocupan un lugar destacado en las ventas de medicamentos, con más de 40 millones de envases vendidos, lo que representa más de 350 millones de euros sólo en el año 2009⁽²⁾.

Las indicaciones aprobadas en ficha técnica para los AINE son muy variadas⁽³⁾, desde el dolor de origen musculoesquelético o neurológico hasta la dismenorrea. Esto hace que la población diana a la que se puede prescribir estos fármacos sea amplia y muy heterogénea. Por otro lado, su perfil de seguridad es en general bien conocido, aunque algunos acontecimientos adversos relacionados con los AINE como el riesgo de hemorragia digestiva, más que otros.

El objetivo del presente documento es analizar aquellos aspectos relacionados con la eficacia y sobre todo con la seguridad del uso de AINE que puedan crear dudas o problemas en la práctica clínica habitual.

(1) Este trabajo está basado (en parte) en el documento consenso "Uso Apropiado de los Anti-Inflamatorios No Esteroideos en Reumatología: Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología". Las tablas son de elaboración propia

Eficacia

General

Los AINE en general pueden recomendarse para tratar el dolor y la inflamación (consultar fichas técnicas de los medicamentos). Además, en este sentido numerosos estudios avalan la eficacia de estos medicamentos en todos los rangos de edad para dichas patologías. Sin embargo, en base a la percepción en la práctica clínica y a lo publicado^(4,5), parece que la respuesta a los AINE varía de unos individuos a otros, lo que hace que la indicación y evaluación de la respuesta a estos medicamentos deba individualizarse. Y una cosa está clara, no es en absoluto recomendable usar dos o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio aumenta la toxicidad⁽⁶⁾.

En relación de nuevo con la eficacia, ningún AINE ha demostrado ser superior a otro⁽⁷⁾. Esto también significa que la eficacia de los AINE tradicionales es semejante a la de los COXIB. Por ello, la elección de un medicamento u otro dependerá fundamentalmente de las características del paciente, del perfil del AINE y de la experiencia del médico con el uso de los mismos.

Vía de administración

Por otro lado, en cuanto a las vías de administración de los AINE, hay evidencia de que son más eficaces cuando se administran por vía oral que cuando se utiliza la vía tópica⁽⁸⁾. Señalar también que su toxicidad cuando se emplean por vía rectal, intramuscular o intravenosa es similar a la que ocurre cuando se administran por vía oral, hecho importante en pacientes con riesgo de acontecimientos adversos de origen digestivo (consultar sección de seguridad).

Características de la enfermedad subyacente

En procesos agudos es aconsejable utilizar los AINE durante el menor tiempo posible y a la dosis tolerada suficiente para ser eficaz. No es infrecuente encontrar pacientes en los que se ha presupuesto un fallo terapéutico a un AINE y luego encontrar respuesta una vez que se aumentó la dosis ya que ésta estaba por debajo de la recomendada. Teniendo en cuenta el riesgo de acontecimientos adversos asociados a estos fármacos, de forma individualizada se puede considerar la prescripción de un AINE a dosis bajas. Sin embargo, antes de considerar fallo terapéutico, hay que prescribir dicho medicamento a dosis plenas, si no hay contraindicación o intolerancia. Independientemente de todo lo anteriormente expuesto, hay que intentar buscar la dosis mínima eficaz y pautar el AINE durante el menor tiempo posible.

En los procesos crónicos, los AINE se deben utilizar a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable, evaluando siempre los factores de riesgo de acontecimientos adversos y monitorizando su posible

aparición. Además, se debe reevaluar la indicación de uso de AINE de forma periódica en función de la respuesta clínica del paciente y los acontecimientos adversos.

Por otro lado, en los procesos de características mecánicas como la artrosis, se deben valorar otros tratamientos como el ejercicio, rehabilitación, y la prescripción de otros grupos farmacológicos como los analgésicos y los SYSADOA (fármacos de acción lenta) para minimizar el uso de AINE. Cabe señalar también que la punción articular con infiltración con corticoides o el ácido hialurónico son otras de las medidas que se recomiendan como sustituto de AINE en el tratamiento de enfermedades como la artrosis de rodilla o inflamación de tejidos blandos⁽⁹⁾, (figura 1).

Seguridad

Como cualquier medicamento, los AINE no están exentos de acontecimientos adversos, siendo los de origen gastrointestinal, cardiovascular y renal los más frecuentes y/o potencialmente graves. A continuación los describimos y emitimos una serie de recomendaciones al respecto, (figura 1).

Seguridad gastrointestinal

En lo que respecta al riesgo gastrointestinal, es importante tener en cuenta que muchos de los pacientes a los que en la práctica diaria vamos a prescribir un AINE probablemente tengan más de un factor de riesgo gastrointestinal. En este sentido, además de la edad y el uso concomitante de otros fármacos gastroerosivos, se asume que a mayor duración del tratamiento, el periodo de exposición aumenta y con lo que el riesgo de desarrollar un acontecimiento adverso gastrointestinal es mayor.

Es por ello conveniente estratificar el riesgo gastrointestinal previo a la indicación de un AINE. Para ello, en la tabla I mostramos los factores de riesgo más relevantes así como los distintos perfiles de riesgo (alto, medio, bajo). En relación al riesgo gastrointestinal (sin incluir riesgo en tracto intestinal bajo), son factores de riesgo a tener muy presente la edad avanzada, el antecedente de úlcus, el uso de anticoagulación, el uso concomitante de 2 o más AINE así como su dosis y duración del tratamiento.

Una vez estimado el perfil de riesgo gastrointestinal potencial del paciente, y tal y como se muestra en la tabla II y figura 1, en pacientes con alto riesgo, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE, y en caso de ser necesario, se recomienda utilizar un COXIB junto con un inhibidor de la bomba de protones (IBP). En pacientes con riesgo gastrointestinal medio se pueden usar los COXIB solos o los AINE tradicionales + IBP con igual seguridad. En estos casos, es importante individualizar el empleo de los IBP teniendo en cuenta la relación costo-efectividad de su uso. Y finalmente, en pacientes con riesgo gastrointestinal bajo, los IBP se pueden utilizar en el caso de que el paciente presente dispepsia asociada al AINE. Por los mismos motivos anteriormente expuestos

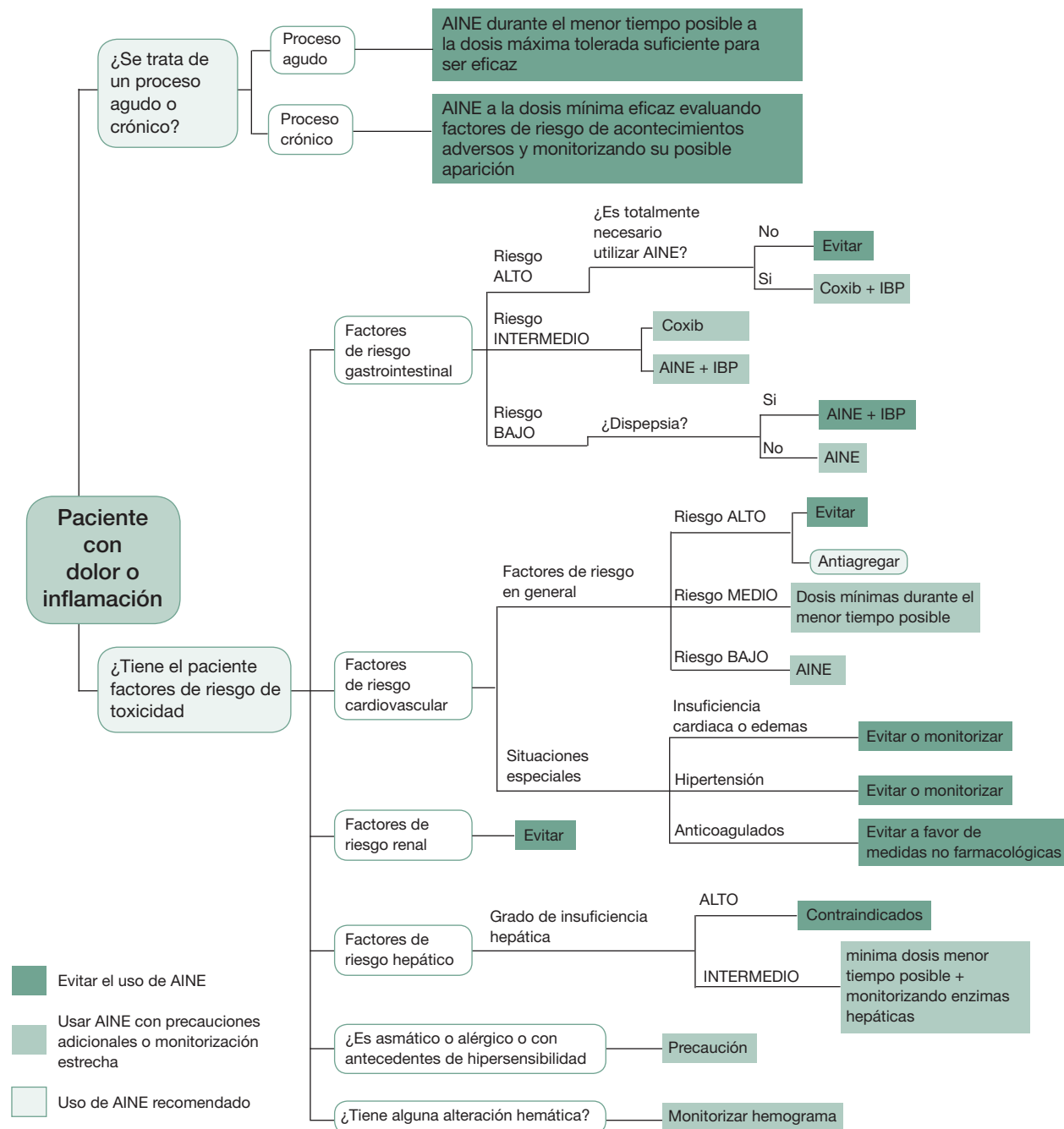
se debe individualizar el uso de IBP en este perfil de riesgo bajo. También señalar que en general se acepta que la erradicación de *Helicobacter Pylori* no elimina la necesidad de IBP en el paciente de riesgo.

Por otro lado, se ha visto que la aparición de acontecimientos adversos gastrointestinales en niños es similar a la encontrada en adultos, siendo parecida con todos los AINE salvo la aspirina, que presenta un mayor riesgo.

Seguridad cardiovascular

Al igual que con el riesgo gastrointestinal, es necesario realizar una estimación del riesgo cardiovascular (acontecimiento adverso de origen isquémico) de cada paciente (ver tabla I) y tener en cuenta que, a mayor duración del tratamiento, y a mayor dosis del AINE, el riesgo se incrementa. La probabilidad de que ocurra un nuevo evento

Figura 1. Recomendaciones generales de uso de los AINE



- Evitar el uso de AINE
- Usar AINE con precauciones adicionales o monitorización estrecha
- Uso de AINE recomendado

Tabla I. Principales acontecimientos adversos, factores y perfiles de riesgo con el uso de AINE

Acontecimiento adverso	FACTOR DE RIESGO	PERFIL DE RIESGO
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Historia de úlcera péptica o gastroduodenal complicada - Uso de anticoagulantes - Historia de úlcera péptica o gastroduodenal no complicada - Edad superior a 65 años - Uso concomitante de más de un AINE (incluyendo AAS como antiagregante) - Tratamiento con dosis altas de AINE y duración prolongada del tratamiento con AINE 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo gastrointestinal alto: <ul style="list-style-type: none"> • Historia de úlcera complicada • o empleo de anticoagulantes • o combinación de dos o más de los factores de riesgo restantes. - Riesgo gastrointestinal medio <ul style="list-style-type: none"> • - Pacientes ni anticoagulados, ni con historia de úlcera complicada, pero que presentan algún factor de riesgo aislado. - Riesgo gastrointestinal bajo <ul style="list-style-type: none"> • - Pacientes sin factores de riesgo.
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Historia previa de eventos cardiovasculares • Diabetes mellitus • Tabaquismo • Hipertensión • Hipercolesterolemia / dislipemia - Factores asociados o modificadores: sexo masculino edad mayor de 60 años, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide activos 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo cardiovascular alto <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con historia previa de evento cardiovascular • o diabéticos • o con niveles muy altos de algún factor de riesgo, sobre todo en presencia de factores asociados o modificadores • o con más de un factor de riesgo, sobre todo en presencia de factores asociados o modificadores - Riesgo cardiovascular medio <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con un sólo factor de riesgo – salvo las situaciones definidas arriba como riesgo alto–, sobre todo en presencia de factores asociados - Riesgo cardiovascular bajo <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sin factores de riesgo
Renal	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal - Enfermedad arteriosclerótica renal - Diabetes mellitus - Depleción de volumen - Edad por encima de 60 años - Uso concomitante de diuréticos - Cirrosis hepática 	
Hepática	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis hepática - Alcoholismo - Uso concomitante fármacos hepatotóxicos 	

Abreviaturas: AINE = antiinflamatorio no esteroideo; AAS = ácido acetil salicílico

Tabla II. Recomendaciones sobre el uso de AINE en función del riesgo gastrointestinal

Se debe evaluar el perfil gastrointestinal basal de riesgo del paciente y del AINE a utilizar, de tal manera que:

- - en pacientes con alto riesgo gastrointestinal, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE tradicional y en caso de ser necesario utilizarlos se recomienda usar un COXIB + IBP
- - en pacientes con riesgo gastrointestinal medio se pueden usar COXIB solos o AINE tradicionales + IBP con igual seguridad
- - en pacientes con riesgo gastrointestinal bajo, se deben usar IBP en el caso de que presenten dispepsia asociada a AINE tradicional -

Abreviaturas: AINE = antiinflamatorio no esteroideo; COXIB = inhibidores de la ciclooxigenasa 2; IBP = inhibidor de la bomba de protones

Tabla III. Recomendaciones sobre el uso de AINE en función del riesgo cardiovascular

Se debe evaluar el perfil basal de riesgo cardiovascular del paciente y del AINE a utilizar, teniendo en cuenta que los factores fundamentales son el tiempo y la dosis y de tal manera que:

- en pacientes con riesgo cardiovascular alto se debe evitar el uso de AINE. Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible
- en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio pueden utilizarse AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible
- en pacientes con riesgo cardiovascular bajo se deben seguir las recomendaciones generales para el uso de AINE

Abreviatura: AINE = antiinflamatorio no esteroideo

cardiovascular o del agravamiento de uno previo aumenta de modo significativo en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, por lo que es preferible el uso de alternativas terapéuticas diferentes a los AINE (analgésicos tipo paracetamol, ejercicio, etc.). Además, de acuerdo con las guías de manejo de prevención de riesgo cardiovascular, todos los pacientes con riesgo cardiovascular alto reciben antiagregantes plaquetarios⁽¹⁰⁾. Dado que ningún AINE iguala el efecto antiagregante del ácido acetil salicílico o antiagregante equivalente, en los pacientes que tienen indicación de antiagregación plaquetaria, ésta no deberá suspenderse por la administración concomitante de algún anti-inflamatorio.

Una vez evaluado el perfil basal de riesgo cardiovascular del paciente y del AINE, y teniendo además en cuenta el tiempo y la dosis del fármaco, en pacientes con riesgo cardiovascular alto se recomienda evitar el uso de AINE (consultar la tabla III y figura 1). Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible. A continuación, en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio se pueden prescribir AINE a dosis bajas también durante el menor tiempo posible. Y finalmente, los pacientes con riesgo cardiovascular bajo seguirán las recomendaciones generales para los AINE.

Por otro lado, es bien conocido que el riesgo cardiovascular de los COXIB frente a placebo planteó serias dudas sobre la seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales. A día de hoy se reconoce que los COXIB tienen un riesgo cardiovascular mayor cuando se comparan con placebo, pero su perfil de riesgo cardiovascular parece ser muy similar al de diclofenaco⁽¹¹⁾, lo que hace que en principio los AINE tradicionales no estén exentos de riesgo cardiovascular. Existe alguna evidencia aislada de que el perfil cardiovascular del naproxeno podría ser más beneficioso que el de otros AINE⁽¹²⁾, aunque no está del todo clara. Indicar que apenas hay evidencia disponible sobre la toxicidad cardiovascular (de origen isquémico) de los AINE en niños. Aunque la edad, en ausencia de factores de riesgo, no parece aumentar el riesgo cardiovascular de los AINE⁽¹³⁾.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema o hipertensión arterial no controlada, se deberán restringir los AINE. La hipertensión arterial aislada no es una contraindicación de AINE aunque es obligado su control durante el tratamiento. En estos casos, muy comunes en la práctica clínica diaria, previamente habrá que definir el perfil de riesgo cardiovascular y aplicar las recomendaciones pertinentes según dicho riesgo. Cuando hay además alguna de estas patologías, se recomienda valorar cuidadosamente la indicación, evitar el uso de AINE en la medida de lo posible, usar la dosis más baja durante el menor tiempo y establecer las medidas de vigilancia que se consideren oportunas.

Por otro lado, en los pacientes anticoagulados se aconseja restringir el uso de AINE. Así, es preferible como primera elección el uso de medidas no farmacológicas tales como el reposo, bajar peso, el uso de bastón, la rehabilitación, el paracetamol o la codeína (en casos de dolor intenso o refractario).

Señalar que la asociación entre anticoagulación o antiagregación y AINE incrementa el riesgo de acontecimiento adverso gastrointestinal y el de sangrado en general. Además, los pacientes anticoagulados suelen tener un perfil de riesgo cardiovascular elevado. Teniendo en cuenta que en la práctica clínica nos enfrentamos con muchos pacientes en esta situación, pueden existir dudas sobre cuál es el mejor AINE a emplear. Se han publicado distintos estudios que han observado cierta seguridad con el empleo de inhibidores selectivos de COX-2 en dichas circunstancias⁽¹⁴⁾. A pesar de ello, se debe individualizar su uso y mantener una monitorización estrecha.

Seguridad renal y de otro origen

En principio, a los pacientes con riesgo renal se les debería restringir el uso de AINE. Señalar que entre los pacientes con insuficiencia renal subaguda, se estima que aproximadamente un 8% lo está como resultado de la toxicidad renal de los AINE⁽¹⁵⁾. Hasta la fecha no disponemos de evidencia suficiente para saber si un AINE o COX-2 tiene mejor perfil de riesgo de acontecimiento adverso renal que el resto. Por ello, en general, en pacientes con riesgo

renal se sugiere prudencia a la hora de prescribir tanto un AINE convencional como un inhibidor de la COX-2, y siempre una monitorización estrecha de los mismos. (La tabla I y figura 1).

Por otro lado, en pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible y monitorizando los niveles de las transaminasas. Recordar que en pacientes con insuficiencia hepática grave el uso de AINE está contraindicado.

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINE, eritema multiforme, urticaria, antecedentes de Síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener mucha precaución antes de prescribir un AINE. El uso de los AINE en estos pacientes se debe individualizar. No existe evidencia clara sobre qué hacer en el caso de administración de AINE a pacientes con estados de hipersensibilidad previos, de tal modo que no se pueden establecer recomendaciones precisas, sino generales. En base a esto, se recomienda extremar las precauciones en el uso de AINE en pacientes asmáticos. Así se sugiere individualizar el uso de AINE en estos casos y en los que finalmente se utilicen realizar una monitorización estrecha.

Si existen antecedentes de alergia demostrada y específica a AINE tradicionales o al ácido acetilsalicílico, se debe tener en cuenta que hay evidencia, aunque contradictoria, de reacción cruzada con otros AINE. Por ello de nuevo se recomienda individualizar el uso de AINE en estos casos y en los que se prescriba realizar una monitorización estrecha.

Por otro lado, en pacientes con trastornos hematológicos como la anemia o leucopenia, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible y monitorizar los recuentos celulares de forma periódica.

Finalmente, recordar que en enfermos con lupus eritematoso sistémico, se han comunicado casos de meningitis aséptica asociadas al uso de ibuprofeno, aunque también con el uso de otros AINE⁽¹⁶⁾. La presentación clásica de la meningitis aséptica inducida por AINE incluye fiebre, cefalea y rigidez de nuca, que aparecen desde pocos minutos hasta varias horas después de la ingesta del fármaco. Por ello, en pacientes con lupus se deberá tener en cuenta la posibilidad de aparición de este acontecimiento adverso.

Uso en ancianos

Los ancianos (definidos como mayores de 65 años), son un grupo de población en el que los AINE se pueden prescribir por diferentes motivos como el dolor e inflamación de origen musculoesquelético o la cefalea, de forma aguda o más continua en el tiempo. Pero, por otro lado, los ancianos parecen ser más susceptibles a desarrollar acontecimientos adversos relacionados con el uso de AINE, sobretodo cuando su uso es más continuado, y especialmente acontecimientos adversos de origen digestivo. De hecho, algunos estudios han puesto de mani-

fiesto que estos pacientes tienen un riesgo 5 veces mayor de toxicidad gastrointestinal. Múltiples factores parecen estar implicados: el daño directo en 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 fármacos que produciría mayores concentraciones sanguíneas. Pero además, y en probable relación con la inhibición de prostaglandinas, se han descrito alteraciones en la función renal que pueden causar importantes cambios en el filtrado glomerular y en la presión arterial, y en pacientes con disfunción ventricular, un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva^(17, 18). A esto habría que añadir la polimedicación de muchos de estos pacientes y la posibilidad de interacciones.

Recientemente una revisión sistemática⁽¹⁹⁾ ha puesto de manifiesto que en cuanto a la eficacia, hay datos que apoyan el uso de los AINE para el dolor e inflamación de origen musculoesquelético en los pacientes mayores de 65 años, aunque hasta la fecha es imposible asegurar que uno sea claramente superior a otro. También se han mostrado eficaces para el tratamiento de otras patologías como la migraña o la cefalea⁽²⁰⁾. Pero también se ha puesto de manifiesto que los ancianos tienen más riesgo de desarrollar acontecimientos adversos graves especialmente de origen gastrointestinal (hospitalización o muerte, hemorragia digestiva, úlcus u obstrucción digestiva). Por último, señalar que el uso de protectores gástricos se asocia a reducción del riesgo de úlcus gastroduodenal en este grupo de población.

En conclusión, los AINE son eficaces en los ancianos para el tratamiento de diversas patologías, si bien el riesgo de acontecimiento adverso grave es mayor, por lo que sería recomendable, por un lado, el uso de gastroprotectores siempre que se utilicen, además de individualizar en cada caso el uso de los AINE, ya que hay otras alternativas de tratamiento del dolor o la inflamación muy seguras y eficaces, como los analgésicos o los esteroides a dosis bajas.

Uso durante el embarazo

Se ha documentado que el uso de AINE al final del embarazo puede tener como efecto el cierre prematuro del ductus arterioso⁽²¹⁾, producir oligohidramnios y anuria neonatal⁽²²⁾. Debido a estos efectos, no está indicado el uso de AINE en el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, se sabe poco acerca de los posibles efectos teratogénicos y si el beneficio de su uso en el primer trimestre supera los riesgos. En este sentido, una revisión sistemática⁽²³⁾ ha mostrado que, aunque no existe una asociación estadística clara (probablemente debida al escaso número de pacientes estudiadas, heterogeneidad de los diseños, etc.), si se han dado casos de malformaciones cardíacas, defectos orofaciales, gastrosquisis y abortos espontáneos. Ante la falta de datos más concluyentes, se debería restringir el uso de AINE durante todo el embarazo.

Uso concomitante con fármacos hipoglucemiantes

En relación con los acontecimientos adversos menos frecuentes o menos estudiados relacionados con los AINE, en la literatura médica y algunos estudios de farmacocinética se señala la posibilidad de aparición de hipoglucemias graves por el uso de AINE en sujetos que se encuentran en tratamiento con hipoglucemiantes, e incluso se han descrito casos de insuficiencia renal aguda y acidosis láctica. De nuevo, una revisión sistemática⁽²⁴⁾ estudió el efecto de los AINE en la población diabética. Esta incluyó 199 pacientes, la mayoría jóvenes o de mediana edad, sin enfermedades graves concomitantes. Los AINE y los fármacos hipoglucemiantes estudiados fueron diversos: antidiabéticos orales (ADO) e insulinas, así como las dosis prescritas. Señalar que no se evidenciaron problemas en el control glucémico o en la función renal. Sólo un estudio describió que el uso de fenilbutazona con ADO produjo una reducción significativa de las glucemias basales (que no fueron clínicamente importantes). Tampoco se ha puesto de manifiesto que se produjera mayor número de otros eventos adversos graves. Sólo en otro estudio el uso de ibuprofeno se asoció a mayor número de eventos adversos gastrointestinales, pero fueron leves.

En resumen, no se ha encontrado evidencia suficiente que contraindique el uso concomitante de AINE y fármacos hipoglucemiantes (ADO o insulina).

Uso concomitante con glucocorticoides

Otro de los posibles acontecimientos adversos (gastrointestinales) menos conocido es el que se pueda derivar del uso concomitante de glucocorticoides y AINE. Esta hipótesis surge de estudios que han tratado de analizar el efecto gastroerosivo de los glucocorticoides, aunque en este caso su riesgo resulta controvertido. Según algunas publicaciones, los glucocorticoides orales aumentarían al doble el riesgo de complicaciones gastrointestinales, efecto que, además, dependería de la dosis. Sin embargo, insistimos esta suposición no ha sido debidamente comprobada. Aún así, y en el supuesto que fuera cierta, su uso concomitante con AINE claramente podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales.

A este respecto, en una revisión sistemática⁽²⁵⁾ que incluyó 10 estudios se ha visto que la incidencia general de acontecimientos adversos gastrointestinales graves (sangrado, perforación, etc.) que pudieran contraindicar el uso combinado de ambos medicamentos es baja. Además, los resultados de los estudios incluidos indican que la combinación no incrementa el riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales (tanto graves como otros como la dispepsia leve o las náuseas) u otros (trastornos del sistema nervioso central o dolor torácico) en comparación con el uso de los AINE sin glucocorticoides.

En resumen, no se ha encontrado evidencia suficiente que contraindique el uso concomitante de AINE y glucocorticoides.

Conclusiones del autor

Los AINE son fármacos recomendables para el tratamiento del dolor y la inflamación en diferentes enfermedades, ya que se ha visto que pueden ser muy eficaces. Las múltiples variaciones en los perfiles de riesgo de los pacientes y las diferencias que existen entre moléculas obligan a individualizar su uso en función del tipo de proceso para el que se utilicen y las características del paciente. Los AINE deben utilizarse, en la medida que la patología de base lo permita, en ciclos cortos de tratamiento y a las dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango de eficacia, y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hematológicas.

Bibliografía

1. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(8): 822-833.
2. Ministerio de Sanidad PSeI. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo por el Sistema Nacional de Salud durante 2009. *Informe Farmacoterapéutico del Sistema Nacional de Salud* 2005; 34(3/2010):89-92.
3. Agencia española del medicamento y productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; Available from: <http://www.aemps.es/>.
4. Pincus T, Callahan LF. Variability in individual responses of 532 patients with rheumatoid arthritis to first-line and second-line drugs. *Agents Actions Suppl* 1993;44:67-75.
5. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanas Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* 2009; 5(1):3-12.
6. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 2007 24(10): 815-828.
7. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(11):1-178.
8. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007; 11(2): 125-138.
9. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD005321.

10. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113(19):2363-2372.
11. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, 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(7553):1302-1308.
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8, 2 p following 8.
13. Loza E. Revisión sistemática: ¿Es eficaz y seguro el uso de AINES en ancianos? *Reumatol Clin* 2008; 4(5): 172-182.
14. Knijff-Dutmer EA, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar MA. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *QJM* 2003; 96(7):513-520.
15. 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(4): 117-122.
16. Hidalgo Natera A, Cardenas Contreras R, Najem Risk N, Canto Diez G. [Ibuprofen, aseptic meningitis, systemic lupus erythematosus]. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(17):678-679.
17. 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(6): 777-784.
18. 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(2): 201-207.
19. Loza E. Revisión sistemática: ¿Es eficaz y seguro el uso de AINES en ancianos? *Reumatol Clin* 2008; 4(5): 172-182.
20. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254(6):705-712.
21. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2): 256-9; discussion 9-61.
22. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(2): 112-121.
23. Martínez López JA. Revisión sistemática: ¿Es seguro el uso de AINES en durante el embarazo? *Reumatol Clin* 2008; 4(5):191-196.
24. Loza E. Revisión sistemática: ¿Hay razones que desaconsejen el uso de AINE en pacientes en tratamiento concomitante con hipoglucemiantes? *Reumatol Clin* 2008; 4(6): 232-239.
25. Loza E. Revisión sistemática: ¿Hay razones que desaconsejen el uso de AINE en pacientes en tratamiento concomitante con corticoides? *Reumatol Clin* 2008; 4(6): 220-227.