

REVISANDO LOS AINE



Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos farmacológicos más demandados en las oficinas de farmacia por sus propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias, por ser de utilidad en distintos problemas de salud (fiebre, dolor de origen músculo-esquelético, postraumático, migraña, dismenorrea y ataque agudo de gota)¹ y por la posibilidad de dispensación sin receta médica para automedicación (ibuprofeno y naproxeno). Este hecho favorece que algunos pacientes tomen sin saberlo más de un AINE, con mayor riesgo de sobredosificación y de reacciones adversas graves.

Actualmente se tiende a clasificar a los AINE, más que por el subgrupo farmacológico al que pertenecen, por su capacidad de inhibición de la ciclooxigenasa² (COX), tanto de la COX-1, como de la COX-2. La COX-1 participa en algunos procesos fisiológicos relacionados con la hemostasis, agregación plaquetaria y regulación de las funciones gastrointestinales y renales. La COX-2 es la isoenzima inducida cuando se produce un proceso inflamatorio.

- **AINE que inhiben la COX-1 y la COX-2:** ketoprofeno, indometacina, naproxeno, ibuprofeno.

- **AINE que inhiben en mayor proporción la COX-2 que la COX-1:** piroxicam, diclofenaco meloxicam.

- **AINE inhibidores selectivos de la COX-2 o coxib:** celecoxib, etoricoxib.

Esta clasificación, en la práctica resulta de utilidad para tener en cuenta ciertos aspectos relacionados con la seguridad de estos fármacos, como veremos más adelante.

Eficacia

En general se considera que los AINE orales tienen una eficacia analgésica similar a dosis variables, dependiendo de un componente idiosincrático del individuo^{3,4}. En algunos estudios recientes⁵ en donde se compara la eficacia entre distintos AINE (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, etoricoxib y celecoxib), se pudo evidenciar que el diclofenaco a dosis de 150 mg/día, parecía ser más efectivo para la mejoría del dolor y la discapacidad física en el tratamiento de la osteoartritis. Este resultado en eficacia, sin embargo quedó contrarrestado teniendo en cuenta los efectos secundarios cardiovasculares e intestinales, por lo que la relación beneficio riesgo resultó ser negativa.

En cuanto al grupo de los conocidos como SYSADOA “*symptomatic slow action drugs for osteoarthritis*” (condroitín sulfato, glucosamina y diacereína) pertenecientes al grupo de otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (M01A), se mantiene la controversia en relación a su efectividad. Así, mientras que un metanálisis⁶ de ensayos clínicos con más de 1500 pacientes mostró que ni glucosamina ni condroitín sulfato fueron superiores a placebo en el tratamiento de la artrosis de rodilla o de cadera, otros ensayos^{7,8} más recientes tampoco despejan la controversia, ya que si bien pueden encontrar algún resultado estadísticamente significativo en la mejora del estrechamiento del espacio articular, ninguno de los grupos de estudio con ambos fármacos o con la asociación mostró beneficio sintomático significativo.

Debido a estos datos contradictorios y aún inciertos, en las principales directrices actuales sobre osteoartritis no se recomiendan glucosamina ni condroitín sulfato^{9,10}.

Por ello, la elección de un medicamento u otro dependerá fundamentalmente criterios de seguridad: perfil del paciente y del propio AINE¹¹.

Seguridad y diferencias de riesgos

Efectos adversos gastrointestinales (GI)

Son efectos indeseables las náuseas, vómitos, gastritis, diarrea, lesiones de la mucosa gástrica e intestinal y úlceras pépticas, pero es la hemorragia digestiva alta (HDA)¹ el más grave. La toxicidad GI depende del AINE utilizado¹² (los inhibidores de la COX1 se relacionan en mayor medida con efectos adversos GI) y de la dosis utilizada (a mayor dosis, incremento notable del riesgo)¹³. Así se distinguen AINE de (Tabla 1):

- **riesgo menor de HDA:** aceclofenaco, celecoxib, ibuprofeno;

- **riesgo moderado:** meloxicam, dexketoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, indometacina;

- **riesgo elevado:** piroxicam, ketorolaco.

Tabla 1. Indicación de antidiabéticos según filtrado glomerular¹³

Fármaco (mg al día)	Riesgo relativo (IC 95%)*
aceclofenaco	1,4 (0,6-3,3)
≤ 100	1,4 (0,5-4,1)
> 100	2,3 (0,5-10,7)
ibuprofeno	3,1 (2,0-4,9)
< 1.200	2,1 (1,2-3,8)
1.200-1.799	8,5 (2,7-27,1)
≥ 1.800	33,0 (4,2-256,4)
diclofenaco	3,7 (2,6-5,4)
< 75	1,8 (1,0-3,1)
75-149	4,2 (2,3-7,6)
≥ 150	18,2 (6,8-48,7)
dexketoprofeno	4,9 (1,7-13,9) 0,5
< 50	2,3 (0,5-11,6)
≥ 50	18,5 (2,4-139,2)
meloxicam	5,7 (2,2-15,0)
ketoprofeno	10,0 (3,9-25,8)
< 200	4,8 (1,6-14,5)
≥ 200	119,4 (10,8-1320,7)
ácido acetilsalicílico	8,0 (6,7-9,6)
≤ 500	7,1 (5,8-8,7)
501-1.499	13,4 (9,2-19,6)
> 1.500	14,6 (7,2-29,6)
indometacina	10,0 (4,4-22,6)
≤ 50	4,6 (1,2-16,8)
> 50	13,7 (4,8-38,8)
ketorolaco	24,7 (8,0-77,0)
≤ 10	24,9 (4,6-134,7)
> 10	23,0 (4,5-117,5)
naproxeno	10,0 (5,7-17,6)
≤ 750	7,6 (3,5-16,2)
> 750	13,4 (5,4-33,3)
piroxicam	15,5 (10,0-24,2)
≤ 20	12,2 (7,4-20,2)
> 20	31,7 (11,8-85,4)

*RR: en cuantas veces aumenta el riesgo de HDA si se utiliza el fármaco)

Celecoxib¹²: ≤ 200 mg: RR: 1,43; > 200 mg: RR: 2,0.

Las formulaciones de vida media larga o de liberación retardada se han relacionado también con mayor riesgo de HDA.

La presencia de ciertos factores de riesgo en el paciente, asociados a los tratamientos con AINE^{14,15}, incrementan de manera importante el riesgo de HDA:

- Edad > 65 años.

- Antecedentes de un evento gastrointestinal (úlceras, hemorragia), pacientes con infección no tratada de *Helicobacter pylori*.

- Dosis alta de AINE, y tratamientos de larga duración. **El riesgo de toxicidad GI está relacionada con la duración del tratamiento** (la duración media del tratamiento para observar un riesgo significativo de efectos GI fue de 84 días, pero solo de 7 días con indometacina).

- Uso concomitante de glucocorticoides, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)¹⁶.

Ante la presencia de uno o más de estos FR, lo mejor es no indicar tratamientos con AINE, pero si aún así se considera, hay que pautar gastroprotección al paciente (omeprazol) mientras dure el tratamiento con AINE.

Efectos adversos cardiovasculares^{15,17,18,19,20}

Es conocido que todos los AINE elevan la presión arterial al producir retención de sodio y agua²¹, pero más importante es que todos los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) parecen aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica (ECV) de manera dependiente de la dosis. Revisiones de cientos de estudios con AINE han mostrado un aumento estadísticamente significativo en los efectos adversos cardiovasculares graves, como infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y muerte de causa vascular. **Este riesgo está presente desde las primeras semanas de los tratamientos²², más relacionado con:**

- **El AINE utilizado.** Eventos coronarios mayores, ictus y problemas vasculares periféricos se han relacionado en mayor medida con los inhibidores de la COX-2, etoricoxib y celecoxib²³ (RR: 1,36; IC: 1,00-1,84), con diclofenaco a dosis superiores a 150 mg/día (RR: 1,41; IC: 1,12-1,78), ibuprofeno a altas dosis (2400 mg/día), y aceclofenaco. La muerte de causa cardiovascular se incrementó significativamente con coxibs (RR: 1,58; IC:1,00-2,49), y con diclofenaco (RR: 1,65; IC: 0,95-2,85). Naproxeno parece el menos perjudicial. Los datos actuales sugieren que la administración de naproxeno 1.000 mg/día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los coxibs. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector. Para otros AINE no disponemos de datos de seguridad cardiovascular consistentes o fiables.
- **La presencia de factores de riesgo cardiovascular mayores** (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo...) condicionan la selección del AINE. De hecho **los Inhibidores selectivos de la COX-2** no están recomendados en pacientes con estos factores de riesgo, y **están CONTRAINDICADOS** en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Efectos adversos renales

Los tratamientos con AINE también pueden asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes mayores y/o con enfermedad renal previa (glomerular, insuficiencia renal crónica), insuficiencia cardíaca, cirrosis, hipercalcemia, y en estados de hipovolemia.

La co-prescripción de cualquier AINE con fármacos del sistema renina-angiotensina y diuréticos (conocida como "triple whammy")²⁴ **se debe evitar, ya que puede precipitar una insuficiencia renal aguda**, y de prescribirse, se debe monitorizar la función renal del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Fichas técnicas.
2. Patrino C, Patregari P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoïd formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest*. 2001;108(1):7-13.
3. Loza E. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 88-95 AINE en la práctica clínica lo que hay que saber. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología.
4. Chen YF, Jitankaputra 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 and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheuma toid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(11):1-178.
5. da Costa B, Reichenbach S, Koller N, Martley L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 387: 2033-105.
6. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:f71.
7. Osteoarthritis: care and management. *Guía Nice osteoarthritis (CG177)*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/chapter/2-Research-recommendations>.
8. Devesa L, et al. Management of knee osteoarthritis. *Update julio 2017*.
9. Osteoarthritis: care and management. *Guía Nice osteoarthritis (CG177)*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/chapter/2-Research-recommendations>.
10. Devesa L, et al. Management of knee osteoarthritis. *Update junio 2017*.
11. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79.
12. Castellsague JI, Riera-Guardia N, Calingari B, Varas-Lorenzo C, Fournier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Safety of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) in Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SAS project). 2012. [doi: 10.2196/11534](https://doi.org/10.2196/11534). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000000/>
13. Laporte JR, Bañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Antiflamatorios no esteroides y hemorragia digestiva. *Drugs Saf* 2004;27:411-20.
14. Feldman M, Das S. NSAIDs (including aspirin): primary prevention of gastrointestinal toxicity. *UpToDate*. 9 de marzo de 2017; https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastrointestinal-toxicity?source=see_link§ionName=NSAID%20Prevention&anc=142H2
15. Solomon D. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. *UpToDate* 2016. https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?source=see_link.

En los últimos 5 años en Canarias, a través de receta médica del Servicio Canario de la Salud (SCS)²⁵, el consumo de AINE se ha ido reduciendo, pasando de una DHD en 2012 de 67,62 a 53,49 en 2016. Pero hay que realizar una reflexión en relación al comportamiento de este consumo por principios activos, teniendo en cuenta los aspectos mencionados sobre su seguridad (Gráfico 1). **Ibuprofeno y naproxeno** se sitúan como los primeros AINE en consumo. Sin embargo el porcentaje que suponen sobre el total del grupo no alcanza el 50%. Ello se debe al elevado consumo de condroitín sulfato y glucosamina (ésta en menor proporción), cuando son fármacos que siguen manteniendo serias controversias sobre su efectividad, así como dexketoprofeno, con un consumo importante cuando su toxicidad GI a dosis bajas es muy superior al ibuprofeno, y sobre todo a dosis altas (Tabla 1).

Gráfico 1. Evolución del consumo de AINE por principios activos.

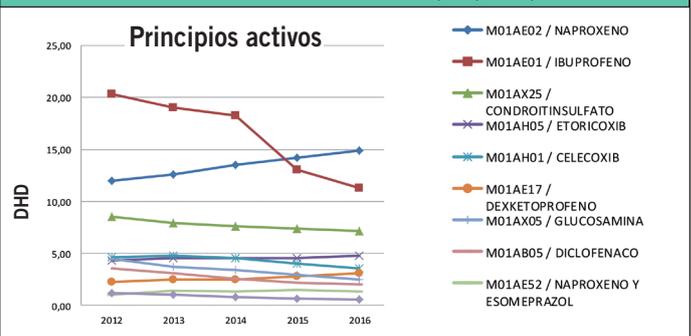
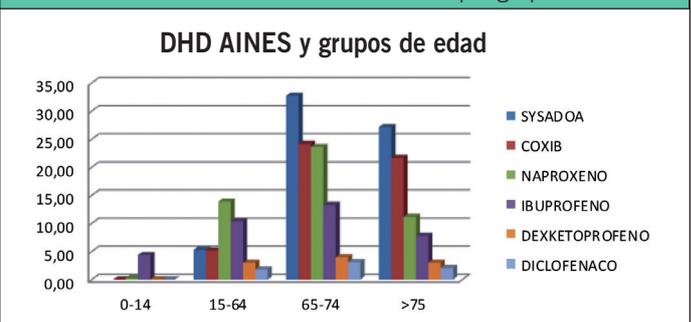


Gráfico 2. Distribución del consumo de AINE por grupos de edad.



Esta desviación a moléculas que no se consideran de elección en el SCS, se produce a costa del grupo de mayores de 65 años donde los SYSDAOA y los coxibs (Gráfico 2), se consumen mayoritariamente, en quienes los factores de riesgo cardiovascular se presupone que están más presentes.

Otro dato relevante es que se ha constatado que en pacientes > 65 años polimedicados se siguen detectando la presencia de duplicidades de AINE en las supervisiones periódicas de la bolsa de medicamentos, y que según nuestros sistemas de registros de duplicidades, más del 5% de estos pacientes presentan en sus planes de tratamiento una duplicidad por AINE. Hay que alertar de este hecho al paciente de cara a la automedicación, e informar sobre el riesgo de toxicidad.

AUTORES: Ángela Martín Morales, Erika Montes Gómez, José Luis Castellano Cabrera, Mercedes Plasencia Núñez, Fidelina De la Nuez Viera, Nuria Bañón Morón.

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989.
Depósito Legal: GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



Comité Editorial:

Presidenta

Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).

Vocales

Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). Nuria Bañón Morón (Farmacéutica). José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica).

Coordinadora

Erika Montes Gómez (Médico de Familia).