

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

C. Santos-Ramírez⁽¹⁾, J. Rosas⁽²⁾, J.M. Senabre⁽²⁾, G. Santos-Soler⁽²⁾, E. Salas⁽²⁾, X. Barber⁽³⁾, M Sánchez-Barrioluengo⁽⁴⁾.

⁽¹⁾Hospital Marina Alta, Denia (Alicante). Sección de Reumatología.

⁽²⁾Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante). Sección de Reumatología.

⁽³⁾COI de la Universidad Miguel Hernández (Elche).

⁽⁴⁾INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València.

CONCEPTO

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son uno de los grupos de fármacos más prescritos a nivel mundial. Son útiles en el dolor reumático, tanto en enfermedades inflamatorias como degenerativas y por su poder analgésico, también se usan con frecuencia en enfermedades no reumáticas como la migraña, dolor dental y en general en cualquier proceso doloroso. Además son útiles como antitérmicos y en los últimos años se ha demostrado un cierto efecto protector ante determinados tipos de neoplasias. Su uso en la población general, está muy extendido, incluso como automedicación, con el consiguiente riesgo potencial de aparición de efectos secundarios^(1,2).

Según datos de EPISER entre el 24 y el 64% de los enfermos con enfermedad reumática consumen AINE⁽³⁾. En España, según datos de la base ALHAQUEM del Ministerio de Sanidad y Consumo⁽⁴⁾, que contiene el número de envases que las oficinas de farmacia facturaron con cargo al Sistema Nacional de Salud, en la última década, se ha duplicado el consumo de AINE (de 24 se ha pasado a 46 dosis/1.000 habitantes/día) y triplicado su coste (de 117 millones de euros pasó a 329 millones de euros). Por las indicaciones de uso, su consumo es casi 4 veces mayor en personas mayores que en los jóvenes.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tener presente el apartado de mecanismo de acción de los AINE, ayuda a entender y prevenir los posibles riesgos y efectos secundarios. Los AINE tras su absorción y un primer paso hepático se unen fuertemente a la albúmina. Este hecho tiene interés en situaciones de hipoalbuminemia, como en la cirrosis o en artritis crónicas activas, planteando ajustar la dosis por el incremento de mayor concentración de fármaco libre.

A dosis equivalentes, la eficacia de los distintos AINE es similar, aunque existe una respuesta individual variable⁽⁵⁾. También el riesgo de posibles efectos secundarios es variable entre los distintos AINE y los propios pacientes. Esta variabilidad incluye aspectos como la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos, e incluso en los diversos mecanismos de acción propuestos. El mecanismo de acción de los AINE, no es único, como se describe a continuación:

Inhibición de la ciclo-oxigenasa (COX)

Es el mecanismo principal, evitando la producción de prostaglandinas, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central. Inhiben la prostaglandina-sintetasa, afectando a la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano⁽⁶⁾. Se conocen 2 formas de la enzima COX: COX-1 y COX-2:

- COX-1. Es una enzima constitutiva que se encuentra en la mayoría de los tejidos. Se encarga de regular procesos como la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y la homeostasis vascular. Por tanto su inhibición puede provocar efectos secundarios a estos niveles.
- COX-2. Esta enzima habitualmente no se detecta en los tejidos y aparece de forma inducida en estados de inflamación. Su expresión se inhibe por todos los AINE y también por los corticoides. En estos casos, los llamados AINE selectivos, al inhibir preferentemente la COX-2, consiguen una acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios, especialmente gástricos, al no inhibir la enzima COX-1.

Efectos no mediados por prostaglandinas

Hay estudios que resaltan estos efectos, en relación a propiedades fisicoquímicas de los AINE necesarias para la función celular, inhibición de la función de los neutrófilos en la inflamación o la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico inducido por citoquinas⁽⁷⁾.

Tabla 1: *Clasificación de los AINE según su estructura química*

Grupo terapéutico	Fármaco
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina
Pirazolonas	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina
Arilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
Oxicams y análogos	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Fenamatos	Ácido mefenámico, meclofenamato
Inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib

Apoptosis

Las prostaglandinas inhiben la apoptosis y este hecho puede explicar, al menos en parte, que la aspirina y otros AINE se relacionen con la reducción del riesgo del cáncer de colon^(8,9).

2) AINE inhibidores intermedios de la COX-2 (nabumetona y meloxicam), en general dependiendo de la dosis de uso.

3) AINE clásicos o no selectivos de la COX-2, con inhibición de ambas enzimas (el resto de AINE).

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LOS AINE

Según su estructura química, los AINE se clasifican en diversos grupos (tabla 1), aunque su interés se centra más en conocer los que integran cada grupo, por si se tiene que cambiar de AINE, escoger de un grupo diferente. Quizás una clasificación más práctica es dividirlos según la vida media plasmática: AINE de vida media corta si es menor de 6 horas y AINE de vida media larga si es mayor de 6 horas (tabla 2). Los AINE de vida corta, tienen la ventaja de que alcanzan niveles plasmáticos antes y en ocasiones permiten reducir la dosis total del fármaco. Los AINE de vida media larga son más cómodos por ser suficiente en muchos de ellos una dosis diaria, aunque su mayor duración puede aumentar las interacciones con otros fármacos y los efectos secundarios.

En la actualidad, con objeto de valorar la acción sobre los distintos órganos y la posible toxicidad es muy útil la clasificación atendiendo al grado de inhibición de los AINE a las enzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Contamos con tres grupos genéricos:

1) AINE inhibidores selectivos de la COX-2 o COXIB (celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib), que se caracterizan principalmente por una menor toxicidad gastroduodenal.

EFICACIA

Analgesia/antiinflamatoria

A las dosis equivalentes, como se ha comentado, la eficacia de los distintos AINE es similar, aunque se sabe que existe una respuesta individual variable. Los AINE son el primer escalón de la escala analgésica de la OMS y pueden ayudar a disminuir la dosis de opiáceos y de este modo reducir efectos secundarios de los mismos.

Antiagregación plaquetaria

La agregación plaquetaria es una acción mediada por la COX-1 de forma exclusiva. La aspirina a dosis bajas provoca la inhibición de la agregación plaquetaria de forma irreversible. Este efecto, está demostrado que reduce el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos^(10,11). De manera reversible, los AINE clásicos también pueden provocar esta inhibición, aunque en general, no se consiguen los mismos efectos a nivel cardiovascular que con la aspirina, por lo que se aconseja no retirar la aspirina si han de utilizarse de forma simultánea. Los COXIB, no presentan este efecto.

Prevención de neoplasias

Cáncer de colon

Estudios en animales y en humanos, han demostrado que las células del cáncer de colon

Tabla 2: *Clasificación de los AINE según vida media plasmática*

Grupo terapéutico	Vida media corta (< 6 horas)	Vida media larga (> 6 horas)
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, salsalato, acetilato de lisina	Diflunisal, fosefosal
Pirazolonas	--	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín	Sulindaco
Arilacéticos	Diclofenaco	Aceclofenaco, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno	Naproxeno
Oxicams y análogos		Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Inhibidores selectivos de la COX-2		Celecoxib, etoricoxib

tienen un aumento de la expresión de COX-2 si se compara con la mucosa sana. Parece existir una interacción entre la inhibición de la COX-2 y la inducción de la apoptosis.

Diversos trabajos confirman que la aspirina reduce el riesgo de cáncer colon en un 40%-50% y de forma similar la aparición de adenoma de colon en un 30%-50%.

En prevención primaria, estudios randomizados han demostrado que la aspirina a dosis de al menos 300 mg diarios, durante 5 años previene la aparición de cáncer de colon⁽¹²⁾. Otros AINE no salicilatos, también han demostrado eficacia⁽¹³⁾. De hecho, sulindac y celecoxib han demostrado que provocan regresión de adenomas en pacientes con poliposis familiar. Sin embargo, por los posibles efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares, en la actualidad no se recomienda el uso de aspirina o AINE para la prevención de cáncer colon.

Cáncer de mama

En los últimos años ha existido gran controversia sobre el papel que podía jugar la inhibición de la COX-2 en la carcinogénesis mamaria⁽¹⁴⁾. Dos recientes metaanálisis corroboran que el uso de AINE está asociado de forma estadísticamente significativa con un riesgo reducido de cáncer de mama, efecto observado principalmente con aspirina e ibuprofeno^(15,16).

SEGURIDAD: EFECTOS SECUNDARIOS

Probablemente porque los AINE son fármacos eficaces, se ha disparado su uso en los últimos años. Como se ha comentado, en la última década

se ha duplicado su consumo y como era de esperar especialmente en personas de edad avanzada. En un estudio realizado en el Reino Unido, los efectos secundarios provocados por AINE (especialmente gastrointestinales) causaron el 6% de las hospitalizaciones, con una mortalidad del 0,15%⁽¹⁷⁾. En España, alrededor de 1000 pacientes fallecen al año, por las complicaciones gastro-duodenales relacionadas con el consumo de AINE.

La mayoría de las complicaciones están en relación con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Por tanto la posible toxicidad puede aparecer a distintos niveles. La mayoría de los AINE inhiben a ambas enzimas COX: COX-1 y COX-2. En los últimos años ha habido un gran avance al desarrollarse nuevos AINE, los COXIB, con eficacia similar pero con menor toxicidad gastroduodenal, sin afectar a la agregación plaquetaria y mayor seguridad en pacientes asmáticos. Sin embargo, gracias a los estudios realizados en los COXIB, se ha puesto de manifiesto un incremento de eventos cardiovasculares, que posteriormente se ha comprobado que presentan el resto de AINE clásicos o no selectivos, excepto el naproxeno.

Si bien la toxicidad es general también puede ser individual. Para intentar minimizar y disminuir la aparición de efectos secundarios, deberíamos antes de iniciar el tratamiento con AINE intentar responder algunas preguntas:

¿Necesita mi paciente AINE?

Se debe valorar si el paciente puede utilizar otros fármacos más seguros, como el paracetamol, tomados a dosis máximas. Sin olvidar el

resto de estrategias terapéuticas para las diversas enfermedades reumáticas, que pueden disminuir el uso y la frecuencia de administración de los AINE: infiltraciones con corticoides en la patología inflamatoria, artrósica o de partes blandas; infiltraciones con ácido hialurónico en la artrosis; uso de dosis adecuadas de fármacos modificadores de la enfermedad o el paso a fármacos anti-TNF en enfermedades como la artritis reumatoide; o el uso de fármacos del grupo SYSADOA en la artrosis.

¿Cuál es el perfil de riesgo o toxicidad en mi paciente?

Este dato debería ser primordial antes de iniciar un AINE, teniendo en cuenta la posible duración del tratamiento, dado que disponemos de dos tipos de AINE con distinta toxicidad en algunos aspectos, que desarrollaremos posteriormente.

¿Puede interferir con otro fármaco el uso de AINE, en mi paciente?

El uso de varios fármacos puede provocar interacciones y por tanto mayor riesgo de toxicidad, a nivel farmacocinético (absorción, unión a proteínas, metabolismo hepático, eliminación renal) y farmacodinámico (mecanismo de acción). Las interacciones más importantes son:

- Por su elevada unión a proteínas pueden desplazar a otros fármacos, aumentando su fracción libre, aunque con frecuencia se aprecia un efecto compensador elevándose la aclaramiento de la fracción libre del fármaco. Ejemplos: anticoagulantes orales, antidiabéticos orales y difenilhidantoína.
- Inhibición del metabolismo hepático de algunos fármacos, provocado especialmente por fenilbutazona. Ejemplo: sulfonilureas, warfarina, difenilhidantoína.
- Aumento de los niveles plasmáticos, debiendo disminuir la dosis administrada. Ejemplo: litio.
- El deterioro de la función renal puede aumentar la toxicidad de algunos fármacos. Ejemplo: digoxina y aminoglucósidos.
- Disminuyen el efecto hipotensor de los β -bloqueantes, IECA, diuréticos y vasodilatadores periféricos. Los calcioantagonistas serían los más seguros.
- Hiperpotasemia con el uso de diuréticos ahorradores de potasio, IECA.

La toxicidad más importante en relación con los AINE se describe a continuación.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastroduodenal se basa en la inhibición de la COX-1, relacionada con la protección de la mucosa gástrica, mediada por la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, los COXIB, sin inhibición sobre la COX-1, tienen menor toxicidad a este nivel.

Algunos datos en este aspecto resaltan la importancia del consumo de AINEs y sus posibles consecuencias:

- En España, en el año 2005, se vendieron 35 millones de envases de AINE en el Sistema Nacional de Salud y 7 millones de personas toman AINE durante un período mínimo de un mes cada año.
- El 21% de la población que consume AINE durante un mínimo de un mes tiene algún efecto secundario. El 10%-30% de los pacientes que toman AINE presentan úlceras. El 30%-50% presentan dispepsia, que no se relaciona con el desarrollo de complicaciones.
- El uso de AINE clásicos aumenta el riesgo de complicaciones gastrointestinales graves (HDA o perforación) entre 0,25%-1,58% al año. Siendo 4 veces mayor en población de edad avanzada. Se estima que 1 de cada 600 a 2.400 tratados con AINE precisan un ingreso hospitalario debido a complicaciones gastrointestinales, con cerca de un 10% de mortalidad. Sin embargo, el riesgo se incrementa con la presencia de otros factores de riesgo gastrointestinal conocidos como la edad mayor de 60 años (RR: 5,5), haber presentado alguna complicación gastrointestinal previa (RR: 4,7), uso concomitante de corticoides (RR: 4,4) o anticoagulantes (RR: 12,7). En estos casos, si es necesario el uso de AINE se debe valorar el uso de COXIB y la asociación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Recordar que en el caso del paracetamol, aunque esta descrita la toxicidad gastroduodenal, la frecuencia es inferior que en los AINEs. Existen varios estudios comparativos entre AINEs y paracetamol, en los cuales se evidencia un menor riesgo de sangrado digestivo con este último^(18,19).

Comparación de un AINE COXIB frente a un AINE clásico

Los estudios realizados demuestran en general una mayor seguridad gastrointestinal con los COXIB frente a los AINE clásicos⁽²⁰⁻²³⁾. Sin embargo, excepto con el etoricoxib, esta ventaja se pierde al utilizar aspirina de forma concomitante.

Celecoxib

En el estudio CLASS⁽²⁴⁾, sólo el grupo de celecoxib (400 mg/12 h) no combinado a aspirina frente a ibuprofeno (2400 mg/d) o diclofenaco (75 mg/12 h), presentó menor incidencia de úlceras sintomáticas ($p=0,04$) y combinadas con complicaciones ulcerosas ($p=0,02$) en los primeros 6 meses de tratamiento, aunque este beneficio desapareció en los 6 meses siguientes. Este hecho provocó gran controversia. Si bien se ha argumentado que es probable que haya influido que la dosis de celecoxib utilizada era de 800 mg diarios, muy superior a la de práctica clínica habitual y que el 20% de los pacientes seguían tratamiento concomitante con aspirina a dosis antiagregante.

En un estudio en pacientes de alto riesgo por antecedente reciente de HDA⁽²⁵⁾, los resultados para recidiva de HDA fueron similares, en los 6 meses siguientes de celecoxib (200 mg/12 hs) frente diclofenaco (75 mg/12 hs) + omeprazol (20 mg/día): 4,9 (IC: 3,1-6,7) vs 6,4 (IC: 4,3-8,4). Sin embargo, en otro estudio similar en esta población de riesgo⁽²⁶⁾, fue significativamente muy superior la combinación de celebrex + esomeprazol frente a celebrex + placebo (0% vs 8,9%. $p=0,0004$).

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo entre celecoxib 200 mg/12 h y diclofenaco de liberación sostenida 75 mg/12 h más omeprazol 20 mg/día. 2 pacientes en el grupo celecoxib (0,9%) y 81 en el grupo diclofenaco más omeprazol (3,8%) sufrieron algún episodio incluido en la variable de resultado principal (una combinación de episodios gastrointestinales del tracto superior o inferior clínicamente relevantes) (HR 4,3; IC95% 2,6-7,0; $p<0,001$). Además, 114 pacientes del primer grupo (6%) y 167 (8%) de éste abandonaron el tratamiento debido a los episodios adversos gastrointestinales. Por lo que los autores concluyen su estudio afirmando que el riesgo es menor en los pacientes tratados con un AINE selectivo de la COX-2 (celecoxib) que en los tratados con un AINE no selectivo (diclofenaco) más un IBP⁽²³⁾.

Etoricoxib

En el estudio del programa Medal⁽²⁷⁾, realizado durante una media de 18 meses, el grupo de etoricoxib presentó de forma significativa menor número de eventos gastrointestinales altos (úlceras, hemorragia, perforación) que el grupo de diclofenaco (RR: 0,69. IC: 0,57-0,83), aunque sin detectar diferencias entre los pacientes que tomaban aspirina de forma concomitante.

Lumiracoxib

En el estudio TARGET⁽²⁸⁾, publicado en el año 2004 y con datos referidos a 1 año, solo el grupo de lumiracoxib sin aspirina concomitante obtuvo menor incidencia significativa de complicaciones ulcerosas, frente a ibuprofeno o naproxeno (RR: 0,21. IC: 0,12-0,37). Recientemente, tras su comercialización en algunos países, se han comunicado casos de toxicidad hepática grave en algunos pacientes, que incluye insuficiencia hepática y algún fallecimiento, lo cual ha motivado su retirada de la comercialización.

Helicobacter pilori y AINE

En la actualidad se considera a la infección por *Helicobacter pilori* (HP) y el consumo de AINE como factores independientes y sinérgicos para la enfermedad ulcerosa y sus posibles complicaciones⁽²⁹⁾.

Ante un paciente con historia ulcerosa previa que vaya a iniciar tratamiento con AINE, selectivo o clásico, se aconseja evaluar la presencia del HP antes del tratamiento y erradicarlo si se demuestra su presencia. De hecho hay datos que señalan que el HP disminuye la ventaja gastrointestinal de los COXIB. En general, la pauta más recomendada de erradicación consiste en un tratamiento triple: omeprazol 20 mg (2 veces al día) o lansoprazol (30 mg dos veces al día), más claritromicina (500 mg dos veces al día), más metronidazol (500 mg dos veces al día) o amoxicilina (1 g dos veces al día) durante 14 días⁽³⁰⁾.

Toxicidad cardiovascular

Aumento del riesgo cardiovascular

Ha sido uno de los temas científicos más importantes de los últimos años, que ha revolucionado nuestra forma de actuar a la hora de prescribir estos fármacos y ha llevado incluso a la retirada de algunos de los COXIB (rofecoxib, valdecoxib), a partir del 2004, por demostrarse el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares⁽³¹⁾.

Durante algún tiempo se pensó que era un problema de los COXIB, pero no es así. Diversas revisiones y metaanálisis⁽³²⁻³⁴⁾ han concluido que el aumento del riesgo cardiovascular lo presentan los COXIB (RR: 1,57), pero también de forma similar o sin diferencias estadísticas, fármacos clásicos como el ibuprofeno (RR: 1,51) y diclofenaco (RR: 1,63). Estos datos se mantienen no solo con celecoxib, sino también en los últimos ensayos clínicos realizados con otros COXIB como etoricoxib^(27,35) y lumiracoxib⁽²⁸⁾ (comparado con ibuprofeno: estudio TARGET), sin diferencias

Riesgo GI ¹	Riesgo CV ²	
	Bajo	Alto
Bajo ↓ Alto	AINE no selectivos ³	Naproxeno + IBP
	AINE no selectivos ³ + IBP COXIB ⁴	Naproxeno + IBP
	Ibuprofeno/diclofenaco + IBP	1. Evitar AINE si posible 2. Si necesario: Diclofenaco/naproxeno + IBP
	Celecoxib + IBP	Coxib + IBP

1. Riesgo GI incrementado relacionado con el nº de factores de riesgo GI presentes (lesión tracto digestivo alto previa, edad ≥65 años, uso continuado de AINE, uso concomitante de aspirina / anticoagulantes / corticoesteroides).
 2. Riesgo CV: riesgo a 10 años de evento fatal cardiovascular (bajo <10%; alto ≥10%).
 3. Ibuprofeno/diclofenaco/naproxeno.
 4. Celecoxib, etoricoxib.

Figura 1. **Esquema global de tratamiento propuesto dependiendo del riesgo gastrointestinal (GI) y cardiovascular. COXIB, inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; IBP, inhibidor de la bomba de protones. Modificado de Burmester G et al(41)**

entre los grupos que incluyen o no aspirina asociada como antiagregante. El naproxeno parece ser el que presenta menor efecto a nivel cardiovascular^(32,36).

Aumento de la tensión arterial

Este efecto lo producen todos los AINE, clásicos y COXIB: Se relaciona con la inhibición del efecto compensador de vasodilatación de las prostaglandinas a nivel renal y pueden producir un incremento medio de la tensión arterial de 3-6 mm Hg. No obstante, sí parece existir un incremento del riesgo de hipertensión arterial en los pacientes que reciben tratamiento con COXIB que con los AINE clásicos^(37,38).

Por otra parte, el bloqueo de las prostaglandinas puede provocar la aparición de hiperpotasemia, hiponatremia y edemas, que desaparecen al retirar el fármaco.

Insuficiencia cardiaca

Los AINE por provocar vasoconstricción pueden empeorar la insuficiencia cardiaca ya presente⁽³⁹⁾, aumentando el riesgo 10 veces (RR: 10. IC: 1,7-57). Sin embargo, hay datos de menor incidencia de insuficiencia cardiaca con celecoxib⁽⁴⁰⁾ y etoricoxib⁽²⁷⁾ si se comparan con los AINE no selectivos.

Teniendo en cuenta los datos disponibles en cuanto a toxicidad gastrointestinal y cardiovascular, recientemente se ha publicado una serie de recomendaciones de un grupo multidisciplinar de expertos europeos, con el fin de facilitar la decisión clínica de qué AINE emplear dependiendo del riesgo concreto en cada paciente. En la figura 1 se pre-

senta el esquema global de tratamiento propuesto dependiendo del riesgo⁽⁴¹⁾.

Toxicidad hematológica

Neutropenia

La neutropenia es un efecto poco frecuente que alcanza a menos del 1% de los pacientes.

Acción sobre las plaquetas

Las plaquetas no inducen actividad COX-2. Todos los AINE que inhiben la COX-1, provocan la disminución del tromboxano-A2 plaquetario e inhiben la agregación plaquetaria. Sin embargo, solo la aspirina ha demostrado su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares.

Para evitar un aumento del sangrado, antes de una intervención quirúrgica se debe retirar la aspirina y los AINE, durante un tiempo equivalente a cuatro o cinco veces su vida media. En el caso de un AINE de vida media corta equivale a 1-3 días, en los de vida larga a 3-5 días y 7 días para la aspirina, pues en ésta la inhibición plaquetaria es irreversible y se debe esperar a la aparición de nuevas plaquetas no expuestas.

Recomendación

En los pacientes que reciben aspirina como antiagregante plaquetario, ésta no debe suspenderse si se asocian AINE ya sean clásicos o COXIB. Si se utilizan AINE clásicos, como ibuprofeno o naproxeno, para evitar interferir con la acción antiagregante, deben administrarse después y no antes de la toma de aspirina.

Toxicidad hepática

La toxicidad hepática por AINE suele ser asintomática. La elevación de las transaminasas puede ocurrir con el uso de AINE, aunque la insuficiencia hepática es rara (1,1 por 100.000 prescripciones de AINE). El diclofenaco puede provocar hepatitis clínica, con ANA positivos. No hay diferencias entre AINE clásicos y selectivos de la COX-2.

Recomendaciones

- 1) Realizar control analítico en los primeros 2 meses de iniciar tratamiento.
- 2) Se debe retirar el AINE en las siguientes situaciones: aumento de las transaminasas más de 3 veces del límite normal; disminución de la albúmina sérica; si aumenta el tiempo de protrombina.

Toxicidad pulmonar y asma

La toxicidad pulmonar es rara. Puede provocar reacción anafiláctica con presencia de broncoespasmo, especialmente en pacientes con sensibilidad a la aspirina. Se relaciona con la inhibición de COX-1. Por otra parte, cerca del 10% de los pacientes asmáticos presentan hiperreactividad bronquial con aspirina. De forma ocasional, pueden aparecer infiltrados pulmonares con eosinofilia.

Toxicidad renal

Los AINE, por inhibición de las prostaglandinas renales, con acción vasodilatadora, pueden provocar un cuadro de insuficiencia renal aguda por dos causas:

- 1) Isquémica, en los primeros días del tratamiento, en relación con situaciones de depleción de volumen.
- 2) Nefritis intersticial, que se presenta con piuria, hematuria y proteinuria y aumento del

nivel sérico de creatinina. En raras ocasiones se acompaña de síndrome nefrótico.

Toxicidad sistema nervioso central

Los AINE pueden provocar a nivel del sistema nervioso central:

- 1) Psicosis: especialmente la indometacina, en personas de edad avanzada.
- 2) Meningitis aséptica: está descrito con cualquier AINE, aunque predomina con ibuprofeno y naproxeno en pacientes con LES.
- 3) Acúfenos: aparece con mayor frecuencia en pacientes que utilizan dosis altas de salicilatos. Desaparece al retirar el fármaco.

Como se ha podido comprobar existe gran cantidad de información sobre eficacia y seguridad de estos fármacos, que en ocasiones puede parecer contradictoria. Por este motivo en el año 2009 la Sociedad Española de Reumatología (SER) y el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) decidieron elaborar un documento de consenso del uso adecuado de AINE en reumatología que, con base en la evidencia y en la opinión de expertos en el tema, revisó tanto aspectos conocidos como nuevos o poco frecuentes, sobre el empleo de AINE en la práctica clínica diaria (tabla 3)⁽⁴²⁾.

Efectos en la concepción, embarazo y lactancia

Los AINE en humanos no son teratógenos. Sin embargo, desde el período de la periconcepción hasta la lactancia se deben tener presentes algunas precauciones.

Periconcepción

Estudios recientes⁽⁴³⁾ señalan un aumento de abortos y menor fertilidad entre las mujeres que toman aspirina (RR: 1,6) o AINE (RR: 1,8). Una excepción serían las pacientes con síndrome antifosfolípido.

Tabla 3: **Recomendaciones del consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología sobre el uso apropiado de los AINE en reumatología (Modificado de Bori-Segura G et al)⁽⁴²⁾**

Recomendaciones sobre la indicación y la dosificación

1. Los AINE en general pueden recomendarse para tratar el dolor y la inflamación en reumatología; no obstante, existe gran variabilidad en la respuesta individual a los AINE, por lo que el uso de cualquier AINE debe individualizarse.
2. No es recomendable usar dos o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio aumenta la toxicidad.
3. No se puede recomendar, con base en la eficacia, ningún AINE sobre otro (en concreto, la eficacia de los AINE tradicionales es semejante a la de los coxib). La vía tópica es menos eficaz que la oral.

Tabla 3: **Recomendaciones del consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología sobre el uso apropiado de los AINE en reumatología (Modificado de Bori-Segura G et al)⁽⁴²⁾ (CONTINUACIÓN)**

4. En procesos agudos, se deben utilizar los AINE durante el menor tiempo posible a la dosis máxima tolerada suficiente para ser eficaz.
5. En procesos crónicos, los AINE deben utilizarse a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable, evaluando los factores de riesgo de efectos adversos; además, se debe reevaluar la indicación de uso de AINE de forma periódica en función de la respuesta clínica y los eventos adversos.
6. En artritis reumatoide, se usarán AINE de forma conjunta con fármacos modificadores de la enfermedad (FME). Una vez que los FME actúen, se reducirán los AINE hasta suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permite.
7. En los procesos mecánicos, se debe probar otros tratamientos (no farmacológicos, analgésicos y SYSA-DOA) para minimizar el uso de AINE.

Recomendaciones sobre toxicidad

Riesgo gastrointestinal

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

1. Pacientes con riesgo gastrointestinal alto: se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE y, en caso de ser necesario utilizarlos, se recomienda usar coxib+inhibidores de la bomba de protones (IBP).
2. Pacientes con riesgo gastrointestinal medio: se puede usar coxib solos o AINE tradicionales + IBP.
3. Pacientes con riesgo gastrointestinal bajo: se debe usar IBP en el caso de que presenten dispepsia relacionada con los AINE.

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:

1. 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.
2. En pacientes con riesgo cardiovascular intermedio pueden utilizarse AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible.
3. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema o hipertensión arterial no controlada deberán restringirse los AINE; la hipertensión arterial aislada no es una contraindicación de AINE, aunque es obligado su control durante el tratamiento.
4. En pacientes anticoagulados deben restringirse los AINE. Se recomienda como primera elección el uso de medidas no farmacológicas (reposo, bajar de peso, bastón, rehabilitación), paracetamol o codeína.

Otros riesgos (renal, hepático, etc)

1. En pacientes con riesgo renal debe restringirse el uso de AINE.
2. En pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria por el menor tiempo posible y determinando enzimas hepáticas; en pacientes con insuficiencia hepática grave el uso está contraindicado.
3. En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINE, eritema multiforme, urticaria, antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener precaución antes de prescribir un AINE.
4. Se recomienda precaución en el uso de AINE en asmáticos.
5. Cuando haya antecedentes de alergia a AINE tradicionales o al ácido acetilsalicílico, deben tomarse precauciones porque hay evidencia contradictoria de reacción cruzada con otros AINE.
6. En procesos hemáticos, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria el menor tiempo posible y realizar biometría hemática.
7. En pacientes con lupus eritematoso sistémico se debe considerar la posible aparición de meningitis aséptica en relación con el uso de AINE, especialmente ibuprofeno.

Embarazo

Se debe evitar el uso de aspirina y AINE en los dos últimos meses del embarazo para impedir el cierre precoz del conducto arterioso y la aparición de hemorragias en el feto. Si fuera necesario, se puede usar aspirina a dosis antiagregante durante todo el embarazo en las pacientes con preeclampsia o con síndrome antifosfolípido.

Lactancia

La aspirina es segura durante la lactancia. Si se tiene que usar AINE, es preferible de vida media corta (preferentemente ibuprofeno) y utilizándolo después de la toma, para que en la siguiente haya desaparecido la mayor parte del fármaco.

Reconocimiento: este trabajo ha sido patrocinado por la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB), 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crofford LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology, Seventh edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; p. 839-858.
2. José Ivorra, José Rosas, Gregorio Santos, Mario García-Carrasco. Antiinflamatorios no esteroideos. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Rosas J, editores. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona: Ed. Masson, 2005; 775-792.
3. Ballina FJ, Carmona L, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Impacto del consumo de AINE en la población general española: Resultados del estudio EPISER. Rev Esp Reumatol 2002;29:337-42.
4. Abajo FJ, J García del Pozo. A del Pino. Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. Aten Primaria 2005;36:424-433.
5. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs?. Comparing acetylated salicylates and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Rheum 1994;37:1-9.
6. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231:232-235.
7. Amin AR, Vyas P, Attur M, Leszczynska-Piziak J, Patel IR, Weissmann G, Abramson SB. The mode of action of aspirin like-drugs: Effect on inducible nitric oxide synthetase. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92:7926.
8. Lu X, Xie W, Reed D, Bradshaw WS, Simmons DL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:7961.
9. Pasricha PJ, Bedi A, O'Connor K, Rashid A, Akhtar AJ, Zahurak ML, et al. The effects of sulindac on colorectal proliferation and apoptosis in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1995; 109:994.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71.
11. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308(6921):81-106.
12. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007;369:1603-1613.
13. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2007;146:376-389.
14. Brasky TM, Bonner MR, Moysich KB, Ochs-Balcom HM, Marian C, Ambrosone CB, et al. Genetic variants in COX-2, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and breast cancer risk: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. Breast Cancer Res Treat 2011;126:157-165.
15. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2008;100:1439-1447.
16. Zhao YS, Zhu S, Li XW, Wang F, Hu FL, Li DD, et al. Association between NSAIDs use and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2009;117:141-150.
17. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. BMJ 2004;329:15-19.
18. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in an elderly population. Arthritis Rheum. 2002;46:3046-3054.

19. Blot WJ, Fischer T, Nielsen GL, Friis S, Mumma M, Lipworth L, et al. Outcome of upper gastro-intestinal bleeding and use of ibuprofen versus paracetamol. *Pharm World Sci* 2004;26:319-323.
20. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.
21. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al, and SUCCESS-I investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119:255-266.
22. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 21;325:624.
23. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173-179.
24. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, 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;284:1247-1255.
25. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;34:2104-2110.
26. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double blind randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-1626.
27. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. for the MEDDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2006;18;368:1771-1781.
28. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial, cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:675-684.
29. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;35:14-22.
30. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20:299-304.
31. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
32. 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; 296:1633-1644.
33. 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 randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302-1309.
34. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, et al. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2006:552-559.
35. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009;48:425-432.
36. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
37. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006;70:1495-1502.
38. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than non-selective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332-2341.
39. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162:265-270.

40. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-1756.
41. Burmester G, Lanasa A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011;70:818-822.
42. Bori-Segura G, Hernández-Cruz B, Gobbo M, Lanasa-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;5:3-12.
43. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368.