

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

**Programa Oficial de Postgrado de Farmacia
Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial**



**Estrategia de intervención farmacéutica en la adecuación de los
tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos
en pacientes del Distrito Sanitario Huelva- Costa**

Tesis Doctoral presentada por:

ANA SELA ORDÓÑEZ SOTO

Sevilla, 2015

Dra. Dña. Concepción Pérez Guerrero, Profesora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, responsable del Grupo de Investigación de Farmacoterapia y Atención Farmacéutica (PAI CTS-528)

Como Directora de la tesis titulada: *“Estrategia de intervención farmacéutica en la adecuación de los tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes del Distrito Sanitario Huelva-Costa”*, realizada por *Ana Sela Ordóñez Soto* para aspirar al grado de Doctor en Farmacia, ha sido llevada a cabo bajo mi dirección.

Y para que conste, firmo el presente, en Sevilla a 21 de Septiembre 2015



Fdo. : Dra. Concepción Pérez Guerrero

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todas aquellas personas que me han ayudado a que esta tesis fuese una realidad:

En primer lugar a mi directora, la Dra. Concepción Pérez Guerrero por la confianza depositada en el Proyecto, dedicación y apoyo.

Al Dr. Jose Asterio Ortega Blanco por ser mi referente en las cuestiones clínicas, por su disponibilidad e implicación en el desarrollo total del Proyecto, sin el que la presentación de esta tesis difícilmente habría sido posible.

Al Dr. Miguel Pedregal por sus enseñanzas en el manejo del Programa Estadístico, su dedicación en la revisión de los aspectos metodológicos, especialmente por su rigor y crítica constructiva.

A los técnicos de Metodología de la Fundación Beturia para la Investigación en Salud (F.A.B.I.S.) del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva (Francisco Rivera, Francisco Herrero y Mila) por su ayuda en el diseño metodológico y enseñanzas.

No puedo olvidar dar gracias a mi familia por apoyarme incondicionalmente, por su paciencia y por su cariño. Especialmente a mi marido Pedro por su ánimo y entrega, a mis tres hijas Ana, María y Sara por robarles tanto tiempo de dedicación a la tesis y a mis padres y hermana Victoria que me han facilitado el poder realizarla.

A mi amiga Lola, por estar siempre ahí cuando la necesito. Por su ayuda en la resolución de cualquier duda informática.

A los profesionales de los diferentes centros de salud del Distrito Sanitario Huelva-Costa que han colaborado en este estudio, y como no, a los pacientes, para los que espero y deseo que este Proyecto haya servido para aumentar la seguridad de los tratamientos y repercutido en una mejora de la calidad de vida.

RESUMEN

Dada la alta prevalencia de patologías susceptibles a ser tratadas con antiinflamatorios, los fármacos AINE se convierten en uno de los grupos más utilizados en la práctica clínica. Por esta elevada utilización, incluso como automedicación, se trata de uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en la producción de reacciones adversas a medicamentos, siendo las de origen gastrointestinal, cardiovascular y renal las más frecuentes y/o potencialmente graves.

Si bien en el Sistema Nacional de Salud (SNS), las medidas de tipo Administrativas, como implantación del visado de coxib, desarrollo de Indicadores de Prescripción de AINE, Notas Informativas sobre Seguridad etc., y alguna intervención de tipo informativa-educativa a médicos sobre prescripción de coxib, han podido influir en el consumo de AINE en el período de estudio (2000-2013), sin embargo no han garantizado totalmente la utilización adecuada de éstos.

Considerando la amplia evidencia científica sobre el riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de los fármacos AINE, se hace necesario evaluar si en la práctica clínica habitual, los profesionales sanitarios tienen en cuenta las últimas recomendaciones realizadas por la AEMPS para adecuar los tratamientos de AINE en base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas, y en función de los factores de riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de cada paciente; así como desarrollar estrategias que permitan que, de forma continuada en el tiempo, informen al clínico y faciliten la revisión de posibles errores en la prescripción de estos tratamientos que puedan afectar a la seguridad de los pacientes.

El propósito de este trabajo de investigación es por una parte realizar un análisis descriptivo de evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa de forma comparada con el SNS desde el año 2000 a 2013 y por otra parte, evaluar la efectividad de dos intervenciones farmacéuticas: una para reducir potenciales errores de prescripción electrónica de los AINE que puedan afectar a la seguridad de los pacientes (estudio cuasi-experimental antes/después de la intervención) y otra intervención para adecuar los tratamientos con AINE a las recomendaciones de la AEMPS. Se analizaron las respuestas y actuaciones de los médicos sobre las intervenciones realizadas.

En cuanto a la evolución general del consumo de AINE, la tendencia del Distrito Huelva-Costa ha diferido del SNS. Los consumos de AINE en el Distrito han mostrado una línea ascendente al igual que en el SNS hasta 2007, fecha a partir de la cual en el Distrito empieza una tendencia decreciente, mostrando consumos inferiores al SNS.

Las medidas sobre el uso racional de AINE en el Servicio Andaluz de Salud, plasmadas en indicadores ligados a incentivos (indicador de tasa de AINE) han sido, tal vez las más influyentes para reducir el consumo de AINE en el Distrito.

El principio activo más consumido ha sido el ibuprofeno. Es a partir de 2010 donde se observa un decrecimiento general de los AINE, aunque muy discreto, a nivel del SNS (provocado seguramente por la marcada reducción de consumos en Andalucía), siendo en cambio éste muy acusado en el Distrito. Éste decrecimiento afecta a todos los subgrupos farmacológicos excepto a los coxib, que tras la retirada del visado los consumos se muestran en línea ascendente.

Se detectaron 5.984 problemas potenciales de prescripción electrónica de AINE que podían afectar a la seguridad de los pacientes. Los más frecuentes se referían a AINE pautados por períodos mayores de 3 meses a pacientes mayores de 65 años. Les siguen por orden los tratamientos concomitantes con antihipertensivos, con antiagregantes y/o anticoagulantes y las duplicidades.

La intervención por parte del Servicio de Farmacia mediante la comunicación y formación de los clínicos y la revisión de los problemas comunicados produce una significativa reducción de los potenciales problemas de prescripción de los AINE (por encima del 50%). Este resultado, en parte, se pudo lograr al estar contemplada la reducción de problemas dentro de los objetivos ligados a incentivos. Se recibió una amplia respuesta de los médicos. La mayoría de justificaciones realizadas por éstos, en los casos de no resolución de los problemas, eran referentes a tratamientos instaurados por el especialista ó artrosis con dolor crónico.

En cuanto al estudio de adecuación de tratamientos AINE, se reclutaron 262 pacientes que cumplieron el criterio de inclusión y tras revisión de la información que proporcionaban sus historias clínicas se observa que los AINE son utilizados por períodos prolongados para tratar patologías crónicas, principalmente en pacientes mayores (mujeres con artrosis en mayor proporción) y con factores de riesgo gastrointestinal, algunos sin gastroprotección. Por otro lado, es preciso mejorar la adecuación de los AINE al riesgo cardiovascular de los pacientes, especialmente con diclofenaco y coxib, fármacos considerados de mayor riesgo aterotrombótico a los que se les atribuyeron la mayoría de contraindicaciones.

Se realizaron un total de 117 recomendaciones sobre las inadecuaciones de AINE detectadas, referentes a indicaciones no autorizadas en ficha técnica, duplicidades de AINE, dosis inadecuadas, duraciones de tratamientos mayores de un año, contraindicaciones, AINE no ajustados a riesgo gastrointestinal y riesgo vascular del paciente, necesidad de gastroprotector; así como otras recomendaciones asociadas a las anteriores sobre interacciones y riesgo renal. La intervención fue efectiva en el sentido de que el 85,16% de las recomendaciones ó propuestas formuladas por el farmacéutico fueron aceptadas por los médicos, con el

consiguiente cambio de la prescripción, para adecuar los tratamientos de AINE. La mayoría de las actuaciones de los médicos consistieron en la anulación del AINE ó cambio a analgésico.

ÍNDICE DE TABLAS

Pag.

Tabla 1:	Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según su selectividad para la ciclooxigenasa.....	4
Tabla 2:	Clasificación de los AINE según estructura química.....	5
Tabla 3:	Fármacos que interaccionan con AINE.....	14
Tabla 4:	Factores de riesgo GI relacionados con los AINE.....	25
Tabla 5:	Ensayos clínicos y metaanálisis que miden eventos cardiovasculares asociados al consumo de celecoxib.....	35
Tabla 6:	Riesgos de muerte o de reinfarto asociados al uso de AINE tras infarto de miocardio.....	39
Tabla 7:	Riesgo del uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardiaca.....	40
Tabla 8:	Inhibición de la eficacia de la Aspirina con el uso de AINE.....	43
Tabla 9:	Estimación del daño renal.....	45
Tabla 10:	Pacientes a reclutar por centro de salud.....	61
Tabla 11:	Evolución del consumo anual de AINE en el Sistema Nacional de Salud y en el Distrito Huelva-Costa. Datos expresados en DHD. 2001-2013...	68
Tabla 12:	Evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa por Subgrupos farmacológicos, 2001-2013. Datos expresados en DDD/1000 habitante y día (DHD).	70
Tabla 13:	Consumo de derivados del ácido propiónico en DHD. Distrito Huelva-Costa	71
Tabla 14:	Consumo de derivados del ácido acético en DHD. Distrito Huelva-Costa.....	75
Tabla 15:	Consumo de OXICAM en DHD. Distrito Huelva-Costa.....	78
Tabla 16:	Consumo de COXIB en DHD. Distrito Huelva-Costa.....	79
Tabla 17:	Consumo de COXIB en DHD. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	80
Tabla 18:	Consumo de otros AINE en DHD. Distrito Huelva-Costa.....	85
Tabla 19:	Consumo de SYSADOA en DHD. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	85
Tabla 20:	Análisis de los potenciales problemas en la fase 1.....	91
Tabla 21:	Análisis de los potenciales problemas de los centros de salud según sean rurales o urbanos en la fase 1.....	92
Tabla 22:	Análisis de los potenciales problemas en la fase 2.....	92
Tabla 23:	Análisis de los potenciales problemas de los centros de salud según sean rurales o urbanos en la fase 2.....	93
Tabla 24:	Perfil de los pacientes.....	97
Tabla 25:	Factores de riesgo gastrointestinal.....	101
Tabla 26:	Número de pacientes sin gastroprotector con factores de riesgo gastrointestinal y tipo de AINE.....	102
Tabla 27:	Número de pacientes con factores de riesgo gastrointestinal y tipo de AINE.....	103

Tabla 28:	Número de pacientes según el Riesgo Vascular y tipo de AINE utilizado.....	104
Tabla 29:	Número de pacientes con Insuficiencia Renal y tipo de AINE utilizado.....	104
Tabla 30:	Número de pacientes con cada tipo de contraindicación y AINE implicados...	106
Tabla 31:	Número de pacientes con una contraindicación por cada tipo de AINE.....	107
Tabla 32:	Interacciones.....	107
Tabla 33:	Pacientes que toman AAS a dosis bajas y tipo de AINE utilizado.....	108
Tabla 34:	Otros antiagregantes y tipo de gastroprotector utilizado.....	108
Tabla 35:	Clopidogrel y gastroprotector utilizado.....	109
Tabla 36:	Resumen de la efectividad de la intervención.....	112
Tabla 37:	Respuestas y actuaciones de los facultativos por cada tipo de intervención propuesta.....	119

ÍNDICE DE FIGURAS

Pag.

Figura 1:	Representación esquemática de los efectos relacionados con la activación de la COX- 1 y COX-2.....	7
Figura 2:	Representación esquemática de los efectos relacionados con la inhibición de la COX-1.	8
Figura 3:	Comparación de la selectividad hacia la COX-1 y la COX-2 de distintos AINE.....	10
Figura 4:	Implicación de la selectividad hacia la COX-1 o la COX-2 en el riesgo cardiovascular y gastrointestinal	11
Figura 5:	Representación esquemática de los efectos relacionados con la inhibición de la COX-2	18
Figura 6:	Evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud desde 2001 a 2013.	69
Figura 7:	Evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa por subgrupos farmacológicos, 2001-2013.....	70
Figura 8:	Derivados del ácido propiónico. Distrito Huelva-Costa.....	71
Figura 9:	Evolución comparada de los derivados del ácido propiónico. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	75
Figura 10:	Derivados del ácido acético. Distrito Huelva-Costa.....	76
Figura 11:	Evolución comparada del consumo del subgrupo arilacético. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	77
Figura 12:	Derivados oxicámicos (OXICAM). Distrito Huelva-Costa.....	78
Figura 13:	Evolución comparada de OXICAM. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	79
Figura 14:	Evolución del consumo de COXIB. Distrito Huelva-Costa.....	80
Figura 15:	Evolución comparada del consumo de COXIB totales. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	81
Figura 16:	Evolución comparada del consumo de los diferentes COXIB. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	82
Figura 17:	Evolución del consumo de los diferentes COXIB y medidas influyentes. Distrito Huelva-Costa.....	84
Figura 18:	Consumo de SYSADOA. Distrito Huelva-Costa.....	86
Figura 19:	Evolución comparada del consumo de SYSADOA totales. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	87
Figura 20:	Evolución comparada del consumo de los diferentes SYSADOA. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.....	87
Figura 21:	Evolución de subgrupos de AINE en el Distrito Huelva-Costa.....	89
Figura 22:	Evolución de subgrupos de AINE en el Sistema Nacional de Salud.....	89
Figura 23:	DHD anuales por subgrupos de AINE. Distrito Huelva-Costa.....	90
Figura 24:	DHD anuales por subgrupos de AINE. Sistema Nacional de Salud.....	90
Figura 25:	Frecuencias y porcentajes de AINE pautados.....	97
Figura 26:	Número de pacientes en tratamiento con AINE y duración del tratamiento....	98
Figura 27:	Frecuencias de pacientes según duración de tratamiento y edad.....	98

Figura 28:	Porcentajes de pacientes según duración de tratamiento y edad.....	99
Figura 29:	Gastroprotectores pautados	100
Figura 30:	Número de pacientes y tipo de Riesgo Vascular.....	103
Figura 31:	Inadecuaciones sobre las que el farmacéutico intervino.....	110
Figura 32:	Respuestas y actuaciones de los médicos.....	111
Figura 33:	Respuestas y actuaciones sobre indicación no autorizada en ficha técnica....	113
Figura 34:	Respuestas y actuaciones sobre dosis no adecuadas a la Ficha Técnica.....	114
Figura 35:	Respuestas y actuaciones sobre duración de tratamiento no adecuada.....	115
Figura 36:	Respuestas y actuaciones sobre contraindicaciones.....	116
Figura 37:	Respuestas y actuaciones sobre duplicidades.....	116
Figura 38:	Respuestas y actuaciones sobre AINE no adecuado al RV del paciente...	117
Figura 39:	Respuestas y actuaciones sobre AINE no adecuados al riesgo GI de los pacientes.....	118
Figura 40:	Actuaciones sobre la necesidad de un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP).....	118

ABREVIATURAS

AAS:	Ácido acetil salicílico
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE:	Antiinflamatorios No Esteroideos
AINET:	AINE tradicionales
AR:	Artritis Reumatoide
ARA II:	Antagonista de los receptores de angiotensina II
C.S:	Centro de Salud
CHMP:	Committee for Medicinal Products for Human Use
COX:	Ciclooxigenasa
CP:	Contrato Programa
DDD:	Dosis Diarias Definidas
DHD:	DDD por mil habitantes y día
EMA:	European Medicines Agency
GI:	Gastrointestinal
HDA:	Hemorragia Digestiva Alta
HTA:	Hipertensión arterial
IBP:	Inhibidores de la Bomba de Protones
ICC:	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IECA:	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IM:	Infarto de Miocardio
IR:	Insuficiencia Renal
IRS:	Inhibidores de la Recaptación de Serotonina
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence.
OA:	Osteoartritis
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PG:	Prostaglandina
PRAC:	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RV:	Riesgo vascular
SAS:	Servicio Andaluz de Salud
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SOS:	Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs
TA:	Tensión Arterial
TAD:	Tensión Arterial Diastólica
TAS:	Tensión Arterial Sistólica
TX:	Tromboxano
UGC:	Unidad de Gestión Clínica

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Historia de los AINE.....	2
1.2. Clasificación de los AINE.....	3
1.3. Mecanismo de acción.....	6
1.3.1. Fisiopatología.....	6
1.3.2. Acciones Farmacológicas.....	9
1.3.3. Efectos Farmacológicos.....	10
1.4. Interacciones de los AINE.....	13
1.5. Uso clínico.....	14
1.6. Efectos adversos.....	16
1.7. Contraindicaciones y precauciones.....	22
1.8. Eficacia de los distintos AINE.....	23
1.9. Seguridad Gastrointestinal de los AINE.....	24
1.9.1. Factores de riesgo gastrointestinal.....	25
1.9.2. Efectos en el tracto digestivo.....	29
1.9.3. Terapia preventiva del daño gastrointestinal inducido por AINE.....	31
1.10. Seguridad cardiovascular de los AINE.....	32
1.10.1. Riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2.....	32
1.10.2. Riesgo cardiovascular de los AINE tradicionales.....	37
1.10.3. Riesgo de infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca con el uso de AINE..	39
1.10.4. Recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios sobre el uso de los AINE.....	41
1.10.5. Interacciones relevantes de los AINE que pueden afectar a la seguridad cardiovascular.....	41
1.11. Seguridad renal de los AINE.....	44
1.11.1. Interacciones relevantes de los AINE que pueden afectar a la seguridad renal.....	46
2. JUSTIFICACIÓN.....	47
3. OBJETIVOS.....	51
4. METODOLOGÍA.....	53
4.1. Ámbito de estudio.....	54
4.2. Tipos de estudios.....	54

4.3. Estudio de Evaluación del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa durante el período 2000-2013.....	54
4.3.1. Tipo de estudio.....	54
4.3.2. Muestra.....	54
4.3.3. Variables.....	55
4.3.4. Procedimiento.....	56
4.3.5. Análisis de datos.....	56
4.4. Intervención farmacéutica para reducir potenciales problemas de prescripción de AINE.....	57
4.4.1. Marco general de la investigación.....	57
4.4.2. Tipo de estudio.....	57
4.4.3. Muestra.....	57
4.4.4. Variables.....	57
4.4.5. Procedimiento.....	58
4.4.6. Análisis de datos.....	59
4.5. Intervención farmacéutica para la adecuación y seguridad de los tratamientos con AINE en los pacientes.....	60
4.5.1. Muestra.....	60
4.5.2. Criterios de inclusión.....	61
4.5.3. Criterios de exclusión.....	62
4.5.4. Variables.....	62
4.5.5. Intervención.....	64
4.5.6. Evaluación de la efectividad de la intervención.....	65
4.5.7. Procedimientos estadísticos.....	65
4.6. Aspectos éticos.....	65
5. RESULTADOS Y DISCUSION.....	67
5.1. Evaluación del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa durante el período 2000-2013.....	68
5.1.1. Derivados del ácido propiónico.....	71
5.1.2. Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.....	75
5.1.3. OXICAM.....	78
5.1.4. COXIB.....	79
5.1.5. Otros agentes.....	85
5.1.6. Resumen de la comparativa del consumo de AINE entre el Distrito Huelva-Costa y el Sistema Nacional de Salud.....	88
5.2. Intervención farmacéutica para reducir potenciales problemas de prescripción de AINE.....	91

5.2.1. Resultados.....	91
5.2.1. a. Descripción y número de problemas antes/después. Porcentaje de reducción de problemas.....	91
5.2.1. b. Justificaciones.....	93
5.2.2. Discusión.....	94
5.3. Intervención farmacéutica para la adecuación y seguridad de los tratamientos con AINE en los pacientes.....	96
5.3.1. Análisis descriptivo.....	96
5.3.2. Intervención.....	110
5.3.2. a. Resultados.....	110
5.3.2. b. Evaluación de la efectividad de la intervención.....	112
5.3.2.c. Respuestas y actuaciones de los médicos por cada tipo de intervención.....	113
5.3.3. Discusión.....	120
6. CONCLUSIONES.....	125
7. BIBLIOGRAFÍA.....	128
8. ANEXOS.....	157
ANEXO 1:	Claves para la mejora de la prescripción según el problema detectado. Informe de errores de prescripción.
ANEXO 2:	Cuaderno de recogida de datos
ANEXO 3:	Tabla de Score para poblaciones de bajo riesgo y Tabla de riesgo relativo. The European Society of Cardiology
ANEXO 4:	Nota Interior explicativa de informes de adecuación y ejemplo de recomendación
ANEXO 5:	Notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINE tradicionales y COXIB
ANEXO 6:	Informe favorable del Comité de Ética de Investigación de centros de la Provincia de Huelva
ANEXO 7:	Conformidad de la Dirección del Centro

9. PRODUCCIÓN DERIVADA DE LA TESIS

1- INTRODUCCIÓN

1-INTRODUCCIÓN

1.1. Historia de los AINE

Desde la época de la medicina filosófica griega hasta la mitad del siglo XIX, el descubrimiento de agentes medicinales fue catalogado como un arte empírico, donde se combinaron folklore y guías mitológicas para la utilización de productos vegetales y minerales que constituían la magra farmacopea. Papiros egipcios que datan desde 1500 a. C. contemplaban el uso del sauce, árbol que crecía en zonas húmedas del Nilo, como remedio curativo de las fiebres reumáticas¹. Hipócrates (460-377 a. C.) usó por primera vez la corteza de sauce². Celso en el año 30 a. C. describió los signos de la inflamación y también utilizó corteza de sauce para mitigarlos. En 1761 el reverendo Edmund Stone escribió a la Royal Society (en Londres) sus observaciones en pacientes febriles tratados con pociones de corteza de sauce³. El ingrediente activo de la corteza del tronco de sauce es un glucósido amargo llamado salicina⁴, aislado por primera vez en forma pura en 1829 por Leroux, quien también describió su efecto antipirético³.

Por hidrólisis, la salicina libera glucosa y alcohol salicílico que puede ser convertido en ácido salicílico o salicilato, tanto in vivo como por manipulación química². Este ácido resultó más efectivo que la salicina del tronco del sauce y adicional a su capacidad de reducir la fiebre, también es antiinflamatorio y analgésico. En 1869 Adolph Wilhelm Hermann Kolbe consiguió sintetizar salicilato el cual desafortunadamente resultó demasiado corrosivo para la mucosa del estómago².

Entre 1893 y 1897 el químico alemán Felix Hoffmann, de la Compañía Bayer, inició una nueva etapa en la farmacología al convertir el ácido salicílico en ácido acetilsalicílico (AAS)³, mucho mejor tolerado que el anterior según demostraron dos ensayos clínicos realizados¹. A la vista de los resultados Bayer decide patentar la fabricación del producto y registra la marca como Aspirin^{®1}, nombre derivado de la A de acetilo, spir de la planta de la que se extrajo inicialmente el AAS, la Spirea ulmaria, y la terminación in para muchos medicamentos de la época. Sin embargo, en el año 1999, W. Sneader presentó la verdadera historia de la Aspirina durante un mitin de la Royal Society of Chemistry, poniendo al descubierto que el verdadero inventor de la Aspirina fue Arthur Eichengrün, un químico judío que salió de la Compañía Bayer y transmitió la formulación a su discípulo Hoffmann. Este último ha sido reconocido hasta nuestros días como único inventor¹.

En el siglo XX, desde los años cincuenta, surgió el resto de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En los años setenta se inició una etapa fundamental tanto en la expansión como en la comprensión de los AINE, ya que se describieron las acciones de las prostaglandinas sobre la fiebre, dolor, contracciones uterinas, circulación sanguínea, secreción y protección gástrica.

En 1971, el farmacólogo británico John Robert Vane publicó sus observaciones acerca del efecto inhibitorio que la aspirina y la indometacina ejercían sobre la enzima ciclooxigenasa (COX) y la disminución subsiguiente en la producción de las prostaglandinas, englobándose por años la explicación de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas en el mismo concepto farmacodinámico antiprostaglandínico⁵. Por su trabajo con prostaglandinas, Vane recibió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1982⁶.

En 1990, Philip Needleman y Weilin Xie, con nuevas técnicas «ex vivo» y utilizando lipopolisacáridos bacterianos, describieron la síntesis «de novo» de una proteína COX. Se identificó la COX inducida como una isoforma distinta a la descrita por Vane y codificada por un gen diferente al que llamó COX-2⁵⁻⁸. Debido a la relativa escasez de la expresión de la COX-2 en el trato gastrointestinal y su gran expresión en los tejidos inflamatorios y/o doloridos, se desarrollaron y se introdujeron en la terapéutica, a partir de 1999, los inhibidores selectivos de la COX-2, designados COXIB, con el objetivo de minimizar la toxicidad gastrointestinal de los AINE no selectivos⁹.

1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, por lo que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente¹. Todos ejercen sus efectos por acción de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa⁴.

Con el advenimiento de los inhibidores de la ciclooxigenasa (Coxib) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la tendencia actual en las clasificaciones es agruparlos según su capacidad (en una determinada concentración y utilizando métodos *in vitro*) de inhibir el 50% de la COX-2 en comparación con la concentración necesaria para inhibir el 50% de la COX-1.

Por lo tanto, los AINE, se pueden agrupar de acuerdo con su mecanismo de acción en inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (tabla 1)^{10,11}.

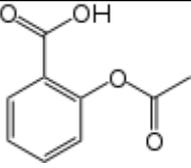
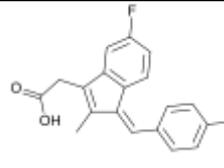
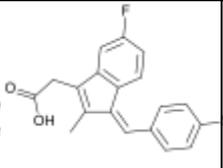
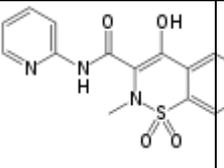
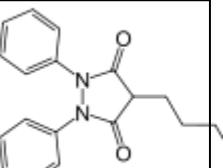
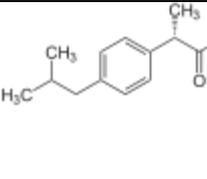
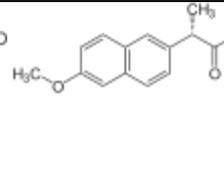
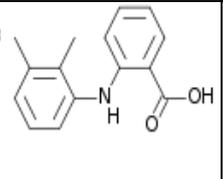
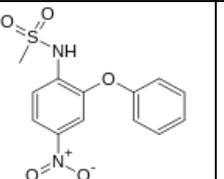
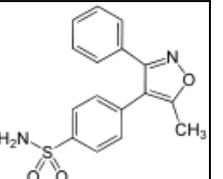
Tabla 1: Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según su selectividad para la ciclooxigenasa ^{10,11}

Antiinflamatorios no Esteroideos. Clasificación	
No Selectivos (COX-1 y 2)	Selectivos (COX-2)
Tradicional, convencionales	COXIB
Aspirina	Rofecoxib ¹
Acetaminofen	Valdecoxib ²
Indometacina	Parecoxib
Ibuprofeno	Celecoxib
Naproxeno	Etoricoxib
Sulindac	Lumiracoxib ²
Diclofenaco	
Piroxicam	
Meloxicam	
Ketoprofeno	
Flurbiprofeno	

1: retirado del mercado; 2: retirado del mercado, nunca se comercializó en España.

De otras clasificaciones posibles para los AINE, quizás la más utilizada sea la que se basa en su estructura molecular (tabla 2).

Tabla 2: Clasificación de los AINE según estructura química³

Salicilatos	Derivados indol-acéticos	Derivados arilo-acéticos	Ácidos enólicos	
Ácido acetilsalicílico Clonixinato de lisina Clonixina Benorilato Diflunisa Salicilamida Etersalato Salsalato o ácido salicílico	Acemetacina Glucametacina Indometacina Proglumetacina Oxametacina Sulindac Tolmetin Difenpiramida	Aceclofenaco Diclofenaco Etodolaco Fentiazaco Ketorolaco Bufexamaco Lonazolaco Alclofenaco Zomepiraco	Oxicanes: Droxicam Meloxicam Piroxicam Tenoxicam Oxaprocina	Pirazononas: Fenilbutazona Mofebutazona Oxifenbutazona Clofezona Kebuzona Metamizol(Dipirona) Feprazona Nifenazona Suxibuzona Aminofenazona
				
Aspirina	Sulindac	Etodolaco	Piroxicam	Fenilbutazona
Derivados Arilpropiónicos		Fenematos	Otros	
Butibufeno Fenoprofeno Fenbufeno Flurbiprofeno Benoxaprofeno Suprofeno Ibuprofeno Ibuproxam	Ketoprofeno Dexketoprofeno Pirprofeno Indoprofeno Naproxeno Oxaprozina Tiaprofeno Dexibuprofeno Fenoprofeno Flunoxaprofeno Alminoprofeno	Ácido meclofenámico Ácido mefenámico Ácido flufenámico Ácido tofenámico Ácido niflúmico Etofenamato (tópico)	<ul style="list-style-type: none"> • Nabumetona • Glucosamina • Diacereína • Nimesulida • Proquazona • Azapropazona • Benzidamina (tópico) • Orgoteína • Feprazona • Morniflumato • Tenidap Glucosamino glicano, polisulfato	Coxibs: <ul style="list-style-type: none"> • Celecoxib • Rofecoxib • Parecoxib • Valdecoxib • Etoricoxib • Para-aminofenol: <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol (Acetaminofen)
				
(S)-Ibuprofeno	Naproxeno	Ácido mefenámico	Nimesulida	Valdecoxib

Hasta el año 1998 se consideraba racional clasificar a los AINE según su estructura química. Aunque el Paracetamol no tiene propiedades antiinflamatorias, y su acción analgésica se realizaría en el Sistema Nervioso Central (SNC) a diferencia de los AINE que actúan en el lugar de la inflamación (a nivel periférico) clásicamente se ha agrupado al Paracetamol, también llamado Acetaminofen, como un AINE.

1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

1.3.1. FISIOPATOLOGÍA.

El mecanismo de acción íntimo común a todo el grupo de los inflamatorios no esteroideos, implicado en la actividad inflamatoria y base de su efectividad clínica, es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Como consecuencia se inhibe la formación de prostaglandinas (particularmente PGE y PGL) a partir del ácido araquidónico presente en las membranas de distintos tipos celulares.

Esta inhibición puede ocurrir por distintos mecanismos:

- Inhibición irreversible, como en el caso de la aspirina.
- Inhibición competitiva, como en el caso del ibuprofeno.
- Inhibición reversible no competitiva, como el paracetamol.

La activación de la enzima fosfolipasa A₂, en respuesta a varios estímulos, hidroliza los fosfolípidos de la membrana, liberando ácido araquidónico en el citoplasma. Este, a su vez, sirve de sustrato para dos vías enzimáticas: ciclooxigenasa y lipooxigenasa. Por la vía de la COX se genera la prostaglandina H₂ (PGH₂) que estimula la formación de variados prostanoides, incluidas diversas prostaglandinas (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}) y tromboxano A₂. Por la vía de la lipooxigenasa se forman leucotrienos, lipoxinas y otros productos.

En 1991, se evidenció la existencia de dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa, designadas COX-1 y COX-2, codificadas por diferentes genes, con estructuras químicas similares, el 60% de homología en la secuencia de aminoácidos y estándares singulares de expresión ¹²⁻¹⁴.

Se sabe que los AINE compiten con el ácido araquidónico, liberado en la respuesta inflamatoria, para acoplarse al sitio activo en los canales enzimáticos. Se ha postulado que este grupo de fármacos bloquea la COX al ligar enlaces de hidrógeno a la arginina polar en posición 120. Para explicar la selectividad de los AINE, parece crítica la presencia de un aminoácido clave en la posición 523 de estas enzimas, concretamente la isoleucina para COX-1 y la valina para COX-2, que deja una abertura en la pared del canal, que permite el acceso a un lugar de acoplamiento para muchas estructuras selectivas de COX-2, como las sulfonas o la

sulfonamida. Por otra parte, y a diferencia del caso anterior, el gran tamaño de la isoleucina en posición 523 de la COX-1 produce el bloqueo del acceso al locus activo en el canal.

La isoforma COX-1 se expresa de forma constitutiva (constante) en la mayor parte de los tejidos; mientras la COX-2 es inducida en las inflamaciones. La COX-1 es esencial para el mantenimiento del estado fisiológico normal de muchos tejidos, incluidos la protección de la mucosa gastrointestinal; control del flujo sanguíneo renal; homeostasia; respuestas autoinmunes; funciones pulmonares y del sistema nervioso central; cardiovasculares y reproductivas ¹⁴⁻¹⁶.

La COX-2, inducida en la inflamación por varios estímulos (como citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento) origina prostaglandinas inductoras, que contribuyen al desarrollo del edema, rubor, fiebre e hiperalgesia. La COX-2 se expresa también en las células vasculares endoteliales normales, que secretan prostaciclina en respuesta al estrés de cizallamiento. El bloqueo de la COX-2 resulta en inhibición de la síntesis de prostaciclina ¹⁷⁻¹⁹.

Las enzimas COX desempeñan un importante rol en la homeostasia cardiovascular. Las plaquetas contienen solamente la COX-1. El tromboxano A₂ (TXA₂) sintetizado primariamente en las plaquetas por la actividad de la COX-1, ocasiona agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas. Por tanto mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de la inflamación.

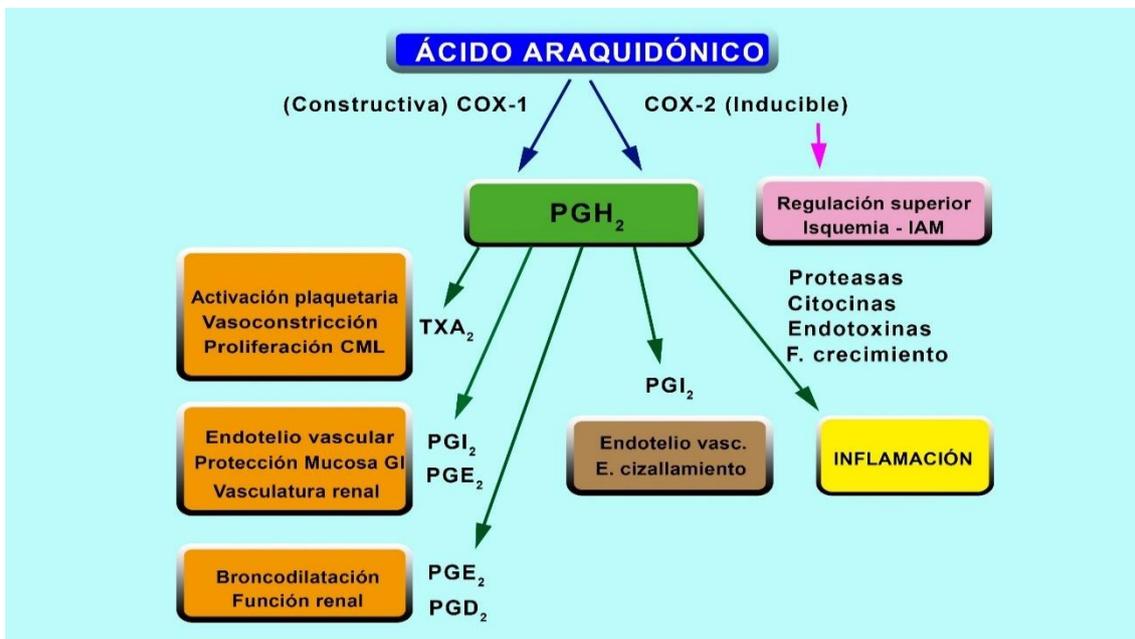


Figura 1: Representación esquemática de los efectos relacionados con la activación de la COX-1 y COX-2: ciclooxigenasa; PG: prostaglandina; TX: tromboxano; IAM: infarto agudo de miocardio. (Tomada de Batlouni¹⁰).

Por otra parte, la síntesis de prostaciclina PGI_2 , ampliamente mediada por la actividad de la COX-2 en las células endoteliales macrovasculares, se contrapone a estos efectos. La prostaciclina es el principal prostanoides secretado por las células endoteliales. Provoca relajación de las células musculares lisas vasculares y es un potente vasodilatador. Además de esto, por actuar en los receptores IP de las plaquetas, ejerce importante actividad antiplaquetaria¹³. Diversos prostanoides, especialmente la prostaciclina y la PGE_2 , son fundamentales para proteger la mucosa gástrica de los efectos corrosivos del ácido estomacal, así como para mantener la condición naturalmente sana de la mucosa gástrica. Estas prostaglandinas son producidas por acción de la COX-1²⁰ (figura 1).

Las consecuencias del bloqueo de la COX-1 en el trato gastrointestinal son la inhibición de la protección de su mucosa y el aumento de la secreción ácida, pudiendo llevar a la erosión, ulceración, perforación y hemorragia. La probabilidad de ocurrencia de úlcera o sangrado aumenta con el uso en dosis altas o prolongada del AINE, administración concomitante de corticoesteroides y/o anticoagulantes, tabaquismo, bebidas alcohólicas y edad avanzada.

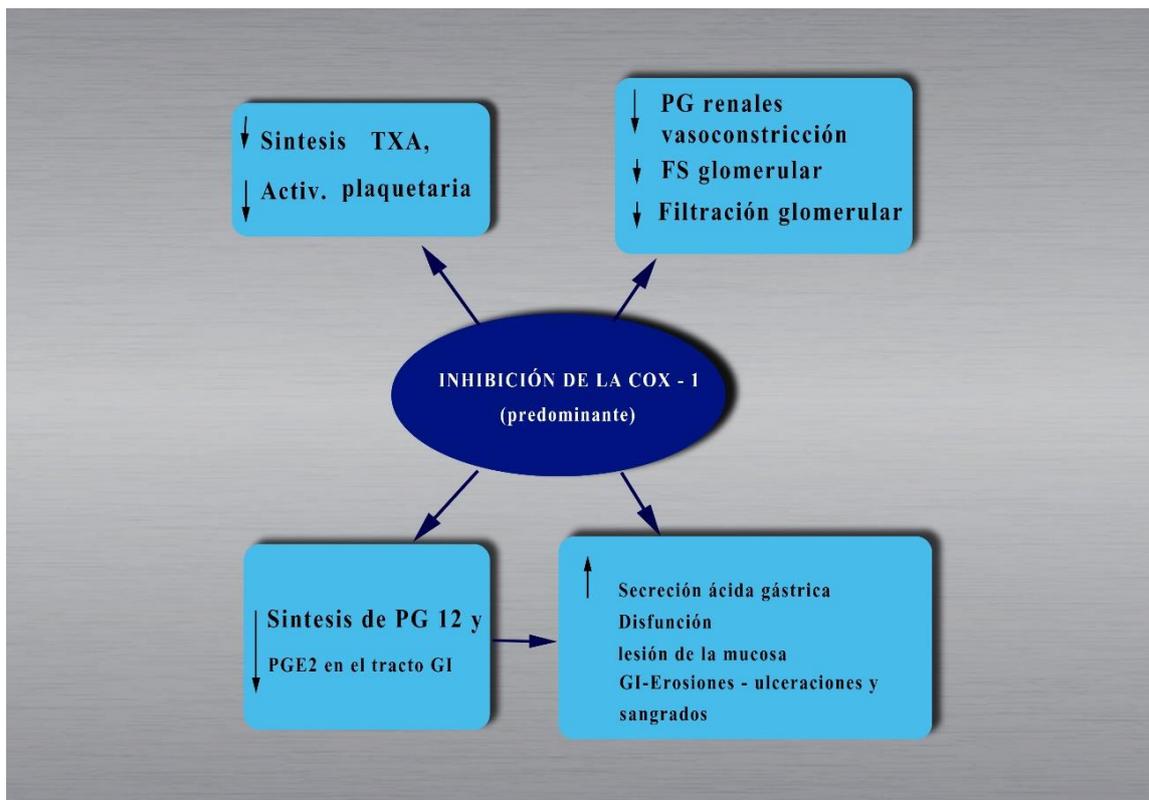


Figura 2: Representación esquemática de los efectos relacionados con la inhibición de la COX-1. COX: ciclooxigenasa; PG: prostaglandina; TX: tromboxano; GI: gastrointestinal. (Tomada de Batlouni¹⁰).

Por otra parte, la inhibición selectiva de la COX-2 puede inducir a la reducción relativa de la producción endotelial de prostaciclina, mientras que la producción plaquetaria de TXA₂ no es alterada. Este desequilibrio de los prostanooides hemostáticos puede aumentar el riesgo de trombosis y de eventos vasculares. Experimentalmente, se ha demostrado en ratones no anestesiados, que la COX-2 manifiesta efectos cardioprotectores durante la fase tardía del pre-acondicionamiento miocárdico ¹⁴. Con todo, la administración de inhibidores de la COX-2 a los animales, 24h tras el pre-acondicionamiento isquémico, elimina este efecto cardioprotector sobre el miocardio "aturdido" y el infarto del miocardio. Estudios subsiguientes indicaron que la regulación superior de la COX-2 desempeña un rol clave en la cardioprotección mediada por las PGE₂ y PGI₂²¹⁻²³.

1.3.2. ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Las diferencias en los efectos biológicos de los inhibidores de la COX resultan del grado de selectividad para las dos isoenzimas, de las variaciones tisulares específicas en su distribución y de las enzimas que convierten la PGH₂ en prostanooides específicos.

Los AINE no selectivos de la COX, inhiben la producción de prostaglandinas en la mucosa gastrointestinal, pudiendo causar gastroduodenitis, úlcera gástrica y sangrado digestivo. Estos AINE, como la aspirina, reducen la producción plaquetaria de TXA₂, debido al bloqueo de la COX-1, y previenen la trombosis arterial (figura 2). La COX-2 se expresa en niveles bajos por las células endoteliales en condiciones estáticas, pero se la induce por medio del estrés de cizallamiento¹⁹. Estos hallazgos sugieren que la reducción de la producción de prostaciclina, secundaria al descenso de la COX-2, puede aumentar el riesgo de aterogénesis focal en locales de bifurcación vascular.

La aspirina es aproximadamente 166 veces más potente como inhibidor de la COX-1 en relación a la COX-2 ²⁴. La aspirina acetila e inhibe irreversiblemente la isoenzima COX-1, lo que conlleva la inhibición plaquetaria completa, por el tiempo de vida de las plaquetas ²⁵.

Otros AINE no selectivos, como naproxeno, ibuprofeno y piroxicam, ocasionan inhibición variable de la COX-1 y COX-2 y provocan inhibición plaquetaria reversible.

1.3.3. EFECTOS FARMACOLÓGICOS.

La acción de los antiinflamatorios no esteroideos son fundamentalmente tres: aliviar el dolor por sus acciones analgésicas, reducir la inflamación por sus acciones antiinflamatorias y reducir la fiebre por sus acciones antipiréticas. El mayor o menor grado de inhibición de las isoenzimas de la COX parece explicar los distintos efectos indeseables de los AINE (gastrointestinales, cardiovasculares y renales) ²⁶. En la figura 3 se muestran las distintas afinidades de los AINE por la COX-1 y COX-2 y en la figura 4 la implicación del grado de selectividad en el riesgo cardiovascular y gastrointestinal.

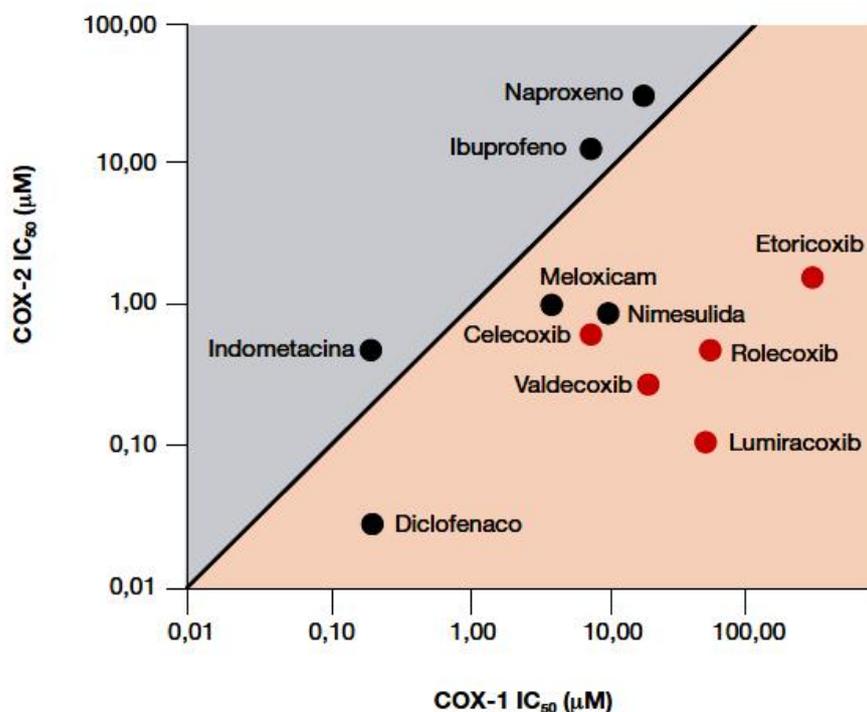
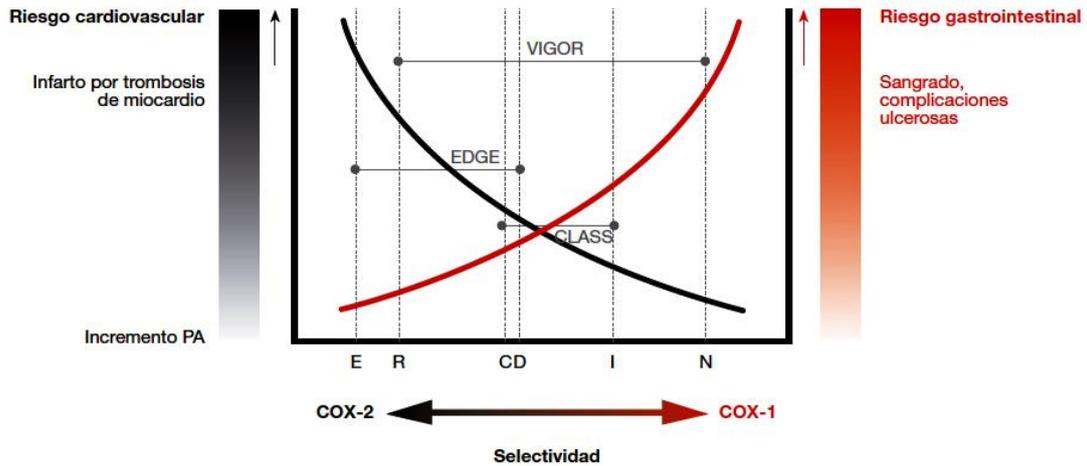


Figura 3. Comparación de la selectividad hacia la COX-1 y la COX-2 de distintos AINE. Cuanto más se aleje un fármaco de la diagonal sobre ésta, más selectividad tendrá hacia la COX-1. Correspondientemente, cuanto más se aleje de la diagonal bajo ésta, más selectivo será de la COX-2 (adaptado deGrosser T ²⁶).



E: Etoricoxib. R: Rofecoxib. C: Celecoxib. D: Diclofenaco. I: Ibuprofeno. N: Naproxeno.

Figura 4. Implicación de la selectividad hacia la COX-1 o la COX-2 en el riesgo cardiovascular y gastrointestinal. Cuanta más diferencia de selectividad haya entre dos fármacos, más probable será encontrar diferencias de riesgo en ensayos clínicos que los comparen (adaptado de Grosser T²⁶).

Otros efectos de los AINE.

Efectos sobre el metabolismo.

El metabolismo humano se ve modificado en distintos puntos por la acción de todos o algunos de los AINE.

- **Metabolismo glucídico:** aumentan el consumo de glucosa y la producción de lactato; además inhiben las deshidrogenasas y la 6-fosfofructoquinasa de la glicólisis y la vía de las pentosas, reducen la producción de ATP mitocondrial y AMPc. Interfieren además en la actividad de diversas reacciones anabólicas relacionadas con la síntesis de glicosaminoglicanos, glicoproteínas y colágeno del tejido conjuntivo²⁷.
- **Equilibrio ácido-base:** los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio a concentraciones elevadas, favoreciendo la alcalosis respiratoria.

AINE en la enfermedad de Alzheimer y protección neuronal-

Algunos estudios parecen justificar la utilización de los AINE en el Alzheimer²⁸. Una de las teorías de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer propone que una serie de eventos conllevan a la acumulación extracelular de amiloide, principalmente la proteína estructural de la membrana plasmática neuronal llamada APP (*amyloid precursor protein*), la cual empieza a ser degradada por una vía metabólica alternativa produciendo fragmentos de beta-amiloide, insolubles y neurotóxicos, primero alterando el funcionamiento y finalmente produciendo la muerte celular. Esto parece estar mediado por mecanismos de estrés oxidativo y mediadores proinflamatorios^{29,30}. En los estudios de dichos mecanismos inflamatorios, también se ha informado que las prostaglandinas liberadas durante la reacción inflamatoria, causan rápidos cambios degenerativos, fundamentalmente la prostaglandina PGE₁. Se ha sugerido que las prostaglandinas inducen elevación del péptido beta-amiloide que conduce a la acumulación de proteínas anormales, las cuales contribuyen a la degeneración y muerte neuronal. Además, la COX-2 se expresa en altas concentraciones en las células degenerativas del cerebro, y se ha sugerido que los AINE selectivos de la COX-2 pueden disminuir su excesiva expresión a este nivel, dando como resultado un tratamiento profiláctico más apropiado, en especial en los años que preceden la aparición del cuadro clínico de la enfermedad³¹. Igualmente, los AINE también pueden reducir la excesiva activación de factores transcripcionales, responsables de la iniciación de la transcripción de genes proinflamatorios. Por otro lado, se ha sugerido que son capaces de proteger las neuronas de forma directa al reducir las respuestas celulares al glutamato.

AINE y cáncer.

Algunos estudios ponen de manifiesto un papel de quimioprevención en los AINE, ya que han mostrado que la COX-2 y la prostaglandina PGE se expresan en la angiogénesis tumoral y de células neoplásicas y en la neovascularización dependiente del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)³².

La expresión de COX-2 se encuentra elevada hasta en el 90% de los casos de cáncer de colon esporádico y hasta en el 40% de los adenomas colónicos y sin elevación en el epitelio del colon normal.

La aspirina y otros AINE administrados en forma regular parecen estar asociados a una disminución en el riesgo del cáncer de colon³³. La aspirina previene el riesgo de cáncer de colon metastásico y la aparición de adenomas intestinales en pacientes con cáncer colorrectal previo³⁴. La aspirina a bajas dosis, unas 16 o más dosis de 325 mg cada mes por al menos 1 año pueden reducir el riesgo de cáncer de colon letal en un 40-50%³⁵. El mecanismo preciso por el cual se logra esta disminución se desconoce, aunque puede estar relacionado con la inhibición de la ciclooxigenasa, pues en la mayoría de los tumores epiteliales, incluyendo el

cáncer de colon, expresan altos niveles de COX-2. Se ha postulado que podría ser a través de la inducción de apoptosis, disminución de angiogénesis o ambas³³.

Un estudio demostró el efecto protector del celecoxib en pacientes con poliposis familiar adenomatosa³⁶, cuyo riesgo de cáncer de colon es de casi el 100%. Se ha demostrado que el sulindac induce la apoptosis e inhibe el crecimiento tumoral in vivo en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello³⁷ y reduce el número de pólipos en el colon y recto³⁸. El uso de paracetamol - acetaminofen - aumentaría la incidencia de Linfomas.

Efectos de los AINE en la trombogénesis.

La aspirina inhibe a la COX-1 en las plaquetas previniendo la formación de tromboxano A₂ el cual induce la agregación plaquetaria³⁹. Por lo tanto, la aspirina a dosis bajas reduce el riesgo de síndromes coronarios en pacientes que ya hayan tenido previos infartos^{40, 41}. Por su parte, los inhibidores selectivos de la COX-2 no inhiben al tromboxano A₂, y dicha consecuencia podría más bien incrementar el riesgo de trombosis. El tromboxano A₂ no solamente estimula la agregación plaquetaria sino también es un vasoconstrictor potente. Sus efectos pueden ser antagonizados por la prostaciclina (PGI₂) una prostaglandina vasodilatadora y la inhibición de la agregación plaquetaria. La prostaciclina es producida en gran parte por la COX-2, en tejidos vasculares y probablemente por eso los vasos se ven afectados con el uso de inhibidores selectivos. La inhibición de la COX-2 sin la inhibición de la COX-1 puede mantener la síntesis del tromboxano A₂ con su efecto vasoconstrictivo e inhibir la producción de la prostaciclina como vasodilatador y de esa manera inclinar el efecto hacia la vasoconstricción y la trombosis. Lo cierto es que la síntesis de prostaciclina es reducido por los inhibidores selectivos de la COX-2 dando como resultado una mayor producción de tromboxano A₂ que es un protrombótico.

1.4. INTERACCIONES DE LOS AINE.

Todos los antiinflamatorios no esteroideos presentan interacciones cuando se combinan con ciertos medicamentos al mismo tiempo (tabla 3). Estas interacciones hacen que la concentración en el plasma sanguíneo de los AINE sea mayor de la deseada con la dosis administrada, o bien puede hacer que la concentración plasmática del otro medicamento aumente o disminuya anormalmente. El consumo de alcohol puede potenciar los efectos secundarios sobre el hígado o el estómago cuando se combina con el paracetamol o con la aspirina respectivamente ⁴².

Tabla 3: Fármacos que interaccionan con AINE ⁴²⁻⁴⁴

Fármaco	Resultado de Interacción
Metotrexato	Disminuye la excreción de metotrexato
Digoxina	Aumento de la concentración plasmática
Aminoglicósidos	Aumento de la concentración plasmática
Probenecid	Disminuye el metabolismo y el aclaramiento de los AINE
Quinolonas	Aumenta el riesgo de convulsiones
Ciclosporina, Tacrolimus	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad
Antihipertensivos	Antagonismo del efecto antihipertensivo
Diuréticos	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Disminuye el efecto diurético
IECA	Riesgo de insuficiencia renal y de hipercalemia
Antiagregantes plaquetarios	El riesgo de hemorragia aumenta
Pentoxifilina	Aumento del riesgo de hemorragia
Litio	Disminuye la excreción de litio
Anticoagulantes	Aumenta el efecto anticoagulante
Antidiabéticos orales	Disminuye el metabolismo de las sulfonilureas
Fenitoína	Aumento de la concentración plasmática
Colestiramina	La excreción del meloxicam aumenta
Corticoides orales	Aumento del riesgo de hemorragia
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Aumento del riesgo de hemorragia
Otros AINE	Aumento de efectos adversos
Esta tabla resume la actuación de los AINE frente a los fármacos o grupos farmacológicos más usados. Como en otros apartados, las interacciones de los AINE son muy variables, incluso dentro de cada grupo, dependiendo mucho de cada fármaco en concreto.	

1.5. USO CLÍNICO

El alivio de los síntomas asociados a la inflamación se logra tratando el dolor, el cual tiende a ser la principal y más notable molestia del paciente, y reduciendo en lo posible la cantidad de tejido dañado durante el proceso inflamatorio. El reducir la inflamación con antiinflamatorios no esteroideos a menudo trae mejoría clínica por períodos de tiempo importantes. Los analgésicos no opioides como la aspirina también suelen tener efectos antiinflamatorios, de modo que son adecuados para el tratamiento de trastornos inflamatorios agudos y crónicos.

Los glucocorticoides también tienen efectos antiinflamatorios y, cuando se presentaron al mercado por primera vez, fueron considerados como el medicamento utópico para el

tratamiento de la artritis inflamatoria. Lamentablemente, su uso se ve limitado a la toxicidad asociada con el uso prolongado de corticosteroides. Por ello, los AINE han asumido un papel importante en el tratamiento a largo plazo de la artritis ⁴⁵.

Indicaciones.

Los antiinflamatorios no esteroideos se indican en la medicina humana para el alivio sintomático de procesos crónicos o agudos caracterizados por dolor e inflamación, entre ellos: ⁴²

- Enfermedades reumatológicas:
 - Artritis reumatoide
 - Osteoartritis
- Atrófias inflamatorias: la indometacina a dosis de 25-50 mg c/8h suele ser la más efectiva aunque resulta altamente tóxica, por lo que otros AINE pueden dar alivio efectivo a estas inflamaciones crónicas ³⁵.
 - Espondilitis anquilosante
 - Artritis psoriásica
 - Artritis reactiva
- Gota en estados agudos, con la excepción de tolmetina que resulta ineficaz en la gota ⁴⁵. Los AINE más recientes son tan efectivos como lo ha sido la más tóxica indometacina ³⁵
- Dolor menstrual: ibuprofeno, ketoprofeno, ácido mefenámico y naproxen son los más recetados ³⁵.
- Dolores de cabeza y migrañas
- Dolor postquirúrgico
- Dolor de cáncer metastásico de hueso
- Dolor leve y moderado por inflamación o lesiones como torceduras y esguinces
- Fiebre
- Íleo paralítico
- Cólico nefrítico

También se indican en neonatología para recién nacidos con ductus arterioso persistente al cabo de 24 horas. En ginecología se indican AINE como el naproxen o el ácido mefenámico en las dosis usuales para reducir la pérdida de sangre en mujeres con metrorragia, aún aquellas con un dispositivo intrauterino ³⁵.

En odontología, los AINE se indican con frecuencia para el alivio del dolor leve o moderado de origen dental y posterior a intervenciones dentales. Los AINE también pueden prescribirse a pacientes con dolor crónico orofacial como en una sinovitis de la articulación temporomandibular. Aunque muy rara vez producen leucopenia o trombocitopenia, los AINE pueden causar irritación de la mucosa oral en algunos pacientes⁴⁶.

Ventajas de los AINE:

- No producen depresión respiratoria
- No producen dependencia psíquica ni física
- No desarrollan tolerancia
- Efecto aditivo con los opiáceos: analgesia balanceada

1.6. EFECTOS ADVERSOS

El amplio uso de los antiinflamatorios no esteroideos significa un incremento en la prevalencia de los efectos adversos de estos medicamentos, que por lo general son muy seguros. Los efectos secundarios más frecuentes se relacionan con el sistema gastrointestinal y los riñones. Estos efectos son dependientes de la dosis administrada y, en muchos casos, lo suficientemente severos en ciertos grupos en la población, para poner en riesgo sus vidas. Se estima que entre un 10 y 20% de los pacientes que toman AINE presentan indigestión y se estima que los efectos adversos causados por la administración de AINE conllevan a más de 100 mil hospitalizaciones y unas 16 mil muertes cada año en los Estados Unidos⁴⁷.

Efectos gastrointestinales.

El efecto adverso más frecuente asociado con el uso de los AINE se relaciona con la irritación directa o indirecta del tracto gastrointestinal. La mayoría de las veces es leve y no da síntomas, pero pueden ser muy graves. Algunos autores elevan su incidencia hasta el 10% de los usuarios, cifra que asciende aún más en los ancianos⁴⁸. Las prostaglandinas juegan un rol importante en la protección de la mucosa gástrica, pues limitan la secreción ácida gástrica y estimulan la formación de mucus. Los AINE además de producir lesión local que depende del pH de la luz, con retrodifusión ácida a la mucosa, reducen el flujo sanguíneo de la mucosa, favoreciendo la lesión y afectan el funcionamiento de los neutrófilos induciendo la liberación de factores tisulares destructores.

La seguridad de los AINE depende de varios factores como: la concentración sanguínea alcanzada, el tiempo que el antiinflamatorio permanece en la mucosa gástrica y edad de los

pacientes. Los factores predisponentes para estos efectos son: edad mayor a 60 años, uso de corticoides y/o anticoagulantes, antecedente de úlcera, enfermedad grave (ya sea cardiovascular, hepática, renal o metabólica como la diabetes) tabaquismo, y uso de AINE muy ulcerógenos.

Los efectos secundarios gastrointestinales más frecuentes son: esofagitis, úlceras (siendo sus complicaciones más frecuentes hemorragia y perforación), gastroduodenitis, lesiones tóxicas, indigestión y diarrea. La incidencia y el tipo de alteraciones difieren según el fármaco considerado. Para proteger la mucosa gástrica de los AINE el fármaco de elección es el misoprostol (debido a su origen prostaglandínico) o bien un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazol, rabeprazol etc. De los AINE, uno de los más gastro-lesivos sería la Indometacina, y de entre los que tendrían un perfil más favorable a este respecto se puede citar el Aceclofenaco.

Los efectos adversos más frecuentes en niños que toman AINE son las náuseas, disminución del apetito y dolor abdominal. La gastritis y úlceras duodenales son menos frecuentes en niños que lo son en adultos⁴⁹.

Efectos cardiovasculares.

Los COXIB ó fármacos selectivos de la inhibición de la COX-2, son tan o más eficaces que los AINE no selectivos para el tratamiento de la inflamación y síntomas asociados. Sin embargo, como las plaquetas expresan primariamente la COX-1, estos fármacos no tienen propiedades antitrombóticas. Los efectos adversos cardiovasculares de los AINE derivan fundamentalmente de la inhibición de la COX-2 (figura 5).

La acumulación de las evidencias demuestran que el uso de los AINE no salicilatos aumentan considerablemente el riesgo de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes susceptibles, sin que se haya demostrado un efecto sobre la aparición de derrame cerebral.^{50,51}

El uso prolongado de AINE puede provocar elevación de 5 a 6 mm Hg de la presión arterial promedio, principalmente en hipertensos, e interferir con los efectos antihipertensivos de diuréticos, betabloqueantes y antihipertensivos del sistema renina-angiotensina, porque parte de su acción hipotensora la ejercen estas sustancias a través de la liberación de prostaglandina renales⁵². Estas alteraciones se relacionan también con la hiperpotasemia que desencadenan estos fármacos pudiendo llegar a ser muy grave: la disminución de la secreción de aldosterona conlleva una menor secreción de potasio y, con ello, menor intercambio con el sodio que tiende a retenerse; de aquí se deriva también esa acción hipertensora de los antiinflamatorios no esteroideos⁵³. La indometacina es uno de los AINE más relacionado con el efecto hiperpotasémico.

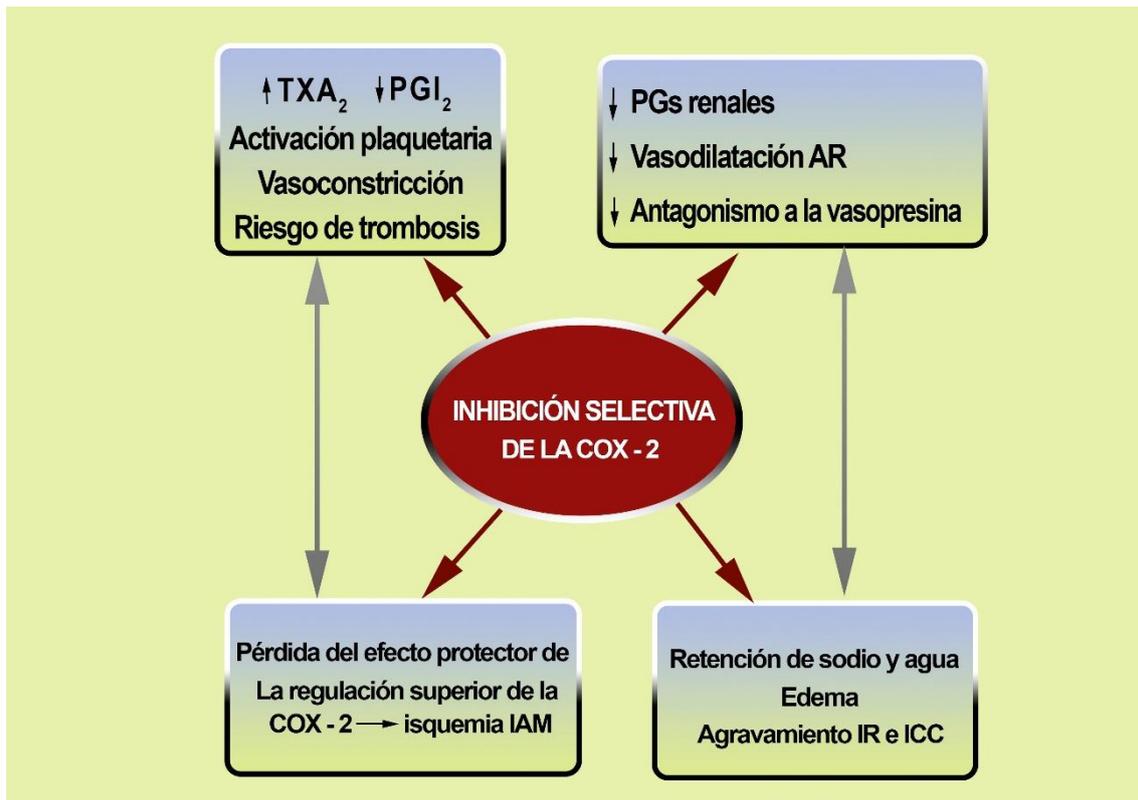


Figura 5: Representación esquemática de los efectos relacionados con la inhibición de la COX-2
 COX: ciclooxigenasa; PG: prostaglandina; TX: tromboxano; GI: gastrointestinal; AR: arteriolar renal; FSG: flujo sanguíneo glomerular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IR: insuficiencia renal, IAM: infarto agudo de miocardio. (Tomada de Batlouni¹⁰).

Efectos renales.

Prostaglandinas homeostáticas (prostaciclina, PGE₂ y PGD₂) generadas por acción de la COX-1 en distintas regiones de los riñones, dilatan los vasos, disminuyen la resistencia vascular renal y aumentan la perfusión del órgano.

Esto lleva a la redistribución del flujo sanguíneo de la corteza renal para las nefronas en la región intramedular^{54,55}. La inhibición de estos mecanismos tiende a disminuir la perfusión renal total y redistribuir el flujo sanguíneo para la corteza, proceso que culmina en vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y, en ciertas condiciones, insuficiencia renal aguda (figura 5). Además de ello, PGE₂ y PGF_{2α} median efectos diuréticos y natriuréticos, mientras que PGE₂ y PGI₂ antagonizan la acción de la vasopresina. Ambas, generadas en los glomérulos, contribuyen a mantener la tasa de filtración glomerular. Estas prostaglandinas constituyen un mecanismo autoregulatorio ante la presencia de la disminución de la perfusión renal, como en la insuficiencia cardiaca y en condiciones de hipovolemia.

Las respuestas a la disminución del flujo sanguíneo renal y a las alteraciones hemodinámicas renales incluyen la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona,

que resulta en vasoconstricción y retención de sodio y agua, y en la estimulación del sistema nervioso simpático, que aumenta adicionalmente el tono vascular.

En estas situaciones, las prostaglandinas promueven dilatación compensatoria de los vasos renales para asegurar un flujo sanguíneo normal y prevenir el deterioro funcional agudo del riñón. Además de esto, estas prostaglandinas reducen la liberación de noradrenalina, lo que también favorece la vasodilatación. Es debido, en gran parte, a la atenuación de estos mecanismos contraregulatorios mediados por las prostaglandinas que los AINE comprometen la función renal, especialmente en pacientes de alto riesgo, que ya presentan reducción de la perfusión renal. Retención de sodio y agua y edema son efectos colaterales de los AINE, sin embargo, son habitualmente leves y subclínicos ^{54,56}. La prevalencia de edema sintomático es del 3% al 5% ⁵⁷.

Otra reacción potencialmente adversa inducida por los AINE es la hipercalcemia. Los AINE atenúan la liberación de renina mediada por las prostaglandinas, reducen la formación de aldosterona y, en consecuencia, disminuyen la excreción de potasio. Además de ello, ante el flujo glomerular reducido, la oposición a los efectos natriuréticos y diuréticos de las prostaglandinas por los AINE puede aumentar la reabsorción de sodio y agua en el túbulo renal, con reducción del reemplazo Na^+/K^+ en la nefrona distal ⁵⁸. Los pacientes más susceptibles a desarrollar hipercalcemia son los que utilizan simultáneamente suplemento de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), además de aquellos que tienen disfunción renal basal, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus ⁵⁷.

Las complicaciones renales inducidas por los AINE son reversibles con la supresión de estos fármacos. Sin embargo, en presencia de condiciones adversas asociadas, pueden, aunque raramente, provocar disfunción renal aguda, síndrome nefrótico, nefritis intersticial o necrosis papilar renal.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.

Los AINE pueden causar, especialmente en niños, síntomas del sistema nervioso central como irritabilidad, cefaleas, mareos, acufenos y somnolencia⁴⁹. Con el ibuprofeno se puede observar disfunción cognitiva, irritabilidad y pérdida de memoria. El ibuprofeno puede causar una meningitis aséptica en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁴⁹.

Un efecto secundario subestimado es la fotosensibilidad caracterizada por la paradójica inflamación causada por estos antiinflamatorios en presencia de la luz solar. Los implicados más frecuentes son los derivados del ácido propiónico, aunque otros AINE como el piroxicam, diclofenaco y la benzidamina también han reportado este tipo de reacciones.

A pesar del riesgo de fotosensibilidad de algunos AINE, otros como el ketorolaco vienen en presentaciones oftálmicas para el alivio de la inflamación e irritación ocular causadas por alergias o después de una cirugía⁵⁹.

Efectos pleuropulmonar.

Ciertos individuos manifiestan intolerancia a los AINE en la forma de bronco espasmo, rinitis con secreción nasal hialina profusa, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngea, hipotensión y choque. Aunque es raro en niños, el síndrome puede ocurrir hasta en un 25% de pacientes de edad media con asma o pólipos nasales, aún con dosis bajas de aspirina u otros AINE ³.

Efectos hepáticos.

Coincidiendo con el uso sin prescripción médica, la incidencia de hepatotoxicidad por paracetamol está en aumento. En los Estados Unidos y en el Reino Unido, la toxicidad por paracetamol es la principal causa de insuficiencia hepática aguda, la mitad de los casos por administración accidental de una sobredosis. La agencia para medicamentos y alimentos de los EEUU FDA solicitó hacia el año 2010 a todos los laboratorios farmacéuticos que retirasen del mercado cualquier presentación de Paracetamol - Acetaminofen - con un contenido por unidad superior a los 650 mg, con la intención de reducir el número de casos de toxicidad hepática grave o mortal que las dosis altas de este producto pueden producir, especialmente las dosis diarias totales de Paracetamol - Acetaminofen - superiores a los 3.000 mg (3 g) riesgo que aumentaría con la toma simultánea de otros productos con posibilidad de lesionar a las células hepáticas, o con la existencia previa de alguna enfermedad hepática ⁶⁰.

La hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico es dosis-dependiente. Las mujeres jóvenes con trastornos tales como fiebre reumática y artritis reumatoide juvenil parecen tener un riesgo más alto. La magnitud del riesgo de hepatotoxicidad clínicamente relevante en los usuarios de ácido acetilsalicílico no se conoce. Se han descrito elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas en la mitad de los pacientes que reciben dosis antiinflamatorias completas de ácido acetilsalicílico. La dipirona no parece provocar hepatotoxicidad.

Efectos hematológicos.

Pueden causar disminución de la agregación plaquetaria, sólo el AAS inhibe en forma irreversible a la ciclooxigenasa, por lo que la prolongación de tiempo de sangría es considerable y dosis dependiente, los otros AINE tienen efectos reversibles. Este efecto puede ser beneficioso en el postoperatorio, sobre todo en los que pueden inducir tromboembolismos e isquemia miocárdica con concentraciones aumentadas de tromboxano A₂ (TXA₂). El efecto sobre el sangrado intraoperatorio es controvertido, a altas dosis interfiere con la síntesis de protrombina. Suelen suspenderse los antiagregantes plaquetarios como la Aspirina una semana antes de una intervención, algunos amplían esta instrucción a las intervenciones dentales; siempre se debe avisar con tiempo antes de una intervención al cirujano o dentista si se están tomando antiagregantes plaquetarios, para que el médico indique lo más oportuno.

Además pueden producir agranulocitosis, neutropenia y anemia siendo mayor su frecuencia en niños o con el uso de dipirona⁴⁹.

Otros efectos secundarios.

- Riesgos de reacciones cutáneas graves: Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica. Reacciones de tipo urticaria, edema angioneurótico, sinagesia, hipotensión, shock, síncope. Las reacciones de tipo alérgico no son cruzadas entre los diferentes tipos de AINE ^{45,61}.
- Síndrome de Reye: El primer estudio de casos y controles que demostró una asociación entre el síndrome Reye y los salicilatos en niños con enfermedad vírica previa, especialmente resfriado y varicela, apareció en 1980. Esta se siguió de tres estudios adicionales de casos y controles publicados en 1982 ^{62,63}. En todos estos estudios se encontró una fuerte asociación y más del 95 % de los casos habían estado expuestos a los salicilatos.
- Linfomas: Se ha detectado que el uso de Paracetamol - Acetaminofen - aumenta la incidencia de Linfomas No Hodgkin (LNH), efecto adverso que no tienen los AINE clásicos con acción antiinflamatoria periférica, que incluso tendrían un efecto protector ante algunos tipos de cáncer, especialmente la Aspirina; sin embargo todos los AINE a excepción de la Aspirina aumentan la incidencia de procesos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio, trombosis arteriales y venosas e ictus⁶⁴.

1.7. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES EN GENERAL

- Ancianos: los AINE deben administrarse con cautela en los ancianos por riesgo de efectos adversos graves y muerte, especialmente asociados a algunos otros medicamentos como los corticosteroides, que aumentan mucho el riesgo de efectos gastrointestinales graves que de por sí tienen los AINE.
- Alergia: están contraindicados si el paciente refiere antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquier otro AINE, en crisis asmáticas, angioedema, urticaria o rinitis provocadas por el ácido acetilsalicílico o cualquier otro AINE.
- Embarazo y lactancia: durante el embarazo puede producir malformaciones fetales, como por ejemplo el cierre prematuro del ductus arteriosus fetal. Es aconsejable no usar durante los últimos meses^{65,66}.
- Defectos de la coagulación⁶⁶.
- Alteraciones de la función renal: debe reducirse la dosis al mínimo posible y controlar la función renal, puede haber toxicidad aguda y por uso crónico incluso en personas sin enfermedades renales conocidas.
- Alteraciones de la función cardíaca: todos los AINE están contraindicados en la insuficiencia cardíaca grave. Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, diclofenaco y aceclofenaco están contraindicados en la enfermedad cardíaca isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva grave o moderada ⁴⁸.
- Antecedentes de patología gástrica: los AINE no selectivos están contraindicados en los pacientes con úlcera péptica previa o activa, así como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 en aquellos con úlcera péptica activa; el uso de los inhibidores "selectivos" de la COX2 tendría un menor riesgo de efectos adversos GI, pero el riesgo de hemorragias nunca es cero.
- Precaución con el uso simultáneo de otros fármacos que puedan favorecer el riesgo de hemorragias digestivas ó riesgo cardiovascular.

1.8. EFICACIA DE LOS DISTINTOS AINE

La eficacia de los AINE en la reducción del dolor y los síntomas asociados a la inflamación en pacientes con patología reumática aguda o crónica es incuestionable ^{67,68}.

La discusión sobre si los AINE no selectivos o los inhibidores selectivos de la COX-2 deben preferirse en pacientes con osteoartritis (OA) ó artritis reumatoide (AR) suele inclinarse por los posibles eventos GI y CV. Aunque estos efectos adversos pueden tener graves manifestaciones, se producen sólo en una minoría de pacientes.

Otras cuestiones, como la tolerancia, la adherencia a la terapia, y el coste de los medicamentos, pueden jugar también un papel importante. Sin embargo, y tal vez de importancia primordial, el efecto analgésico y antiinflamatorio es crucial para los pacientes que sufren de dolor debido a AR, OA y espondilitis anquilosante. La disminución de la capacidad para caminar ó la discapacidad, ha sido el principal factor de riesgo para la mortalidad en este tipo de pacientes ⁶⁹⁻⁷¹, constituyendo los tratamientos analgésicos un beneficio en la mejora de la función física y calidad de vida de los pacientes (calidad del sueño, disminución de la rigidez, del dolor etc) ⁷²⁻⁷⁴

En al menos cinco ECA de alta calidad, ha sido comparada la eficacia:

1. Diferentes dosis de celecoxib (100, 200, y 400 mg /día) fueron comparables a naproxeno (1000 mg / día), y superior a placebo, en un estudio de 12 semanas en los pacientes con AR ⁷⁵
2. Celecoxib (200 mg / día) era tan eficaz como diclofenaco (150 mg / día) en el tratamiento a largo plazo de la AR ⁷⁶.
3. Etoricoxib (60 a 90 mg / día) era tan eficaz como diclofenaco (150 mg / día), en pacientes con AR y OA ⁷⁷.
4. Celecoxib (200 mg / día) era tan eficaz como naproxeno 1.000 mg / día en pacientes con artrosis de rodilla ⁷⁸.
5. En el estudio realizado en pacientes con OA y AR (CONDOR), que comparaba celecoxib (400 mg/día) frente omeprazol y diclofenaco (150 mg / día) no se encontró diferencia en la efectividad ⁷⁹.
6. En otros estudios, rofecoxib fue tan eficaz como naproxeno ⁸⁰ y lumiracoxib como diclofenaco ⁸¹. Sin embargo, ni rofecoxib ni lumiracoxib están actualmente disponibles en el mercado.

Vale la pena destacar que, si bien estos fármacos parecen tener un efecto comparable, las respuestas individuales del tratamiento pueden ser variables y dependientes de la dosis. Por lo tanto, en la práctica clínica diaria, la elección entre AINE no selectivos e inhibidores selectivos de la COX-2 dependerá del perfil de riesgo CV y GI, de la tolerabilidad del antiinflamatorio, de la experiencia clínica del médico con el fármaco, del coste / precio, así como la respuesta individual de cada paciente.

1.9. SEGURIDAD GASTROINTESTINAL DE LOS AINE.

Los daños en la mucosa gástrica y duodenal causados por los AINE han sido estudiados ampliamente. Los efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal superior incluyen síntomas molestos con o sin lesión de la mucosa, lesiones de la mucosa asintomáticas, y complicaciones graves, incluso la muerte⁸².

Alrededor del 30 al 50% de los usuarios de AINE tienen lesiones endoscópicas (tales como hemorragias, erosiones subepiteliales, y ulceraciones) que se encuentra principalmente en el antro gástrico, a menudo sin manifestaciones clínicas e incluso generalmente desaparecen con el uso crónico probablemente porque la mucosa se adapte a la agresión⁸³. Sin embargo, sobre un 40% presentan síntomas frecuentes tales como reflujo gastroesofágico y dispepsia⁸³.

Desafortunadamente los síntomas no son predictivos de un daño en la mucosa. Aproximadamente el 50% de los pacientes con síntomas no tienen lesiones en la mucosa, sin embargo, más del 50% de pacientes en tratamiento con AINE que presentan complicaciones de úlcera péptica no han tenido manifestaciones previas preocupantes⁸³⁻⁸⁵.

Los efectos secundarios más graves en el tracto digestivo superior son las úlceras pépticas sintomáticas y/o complicadas. Aproximadamente el 1-2% de usuarios de AINE experimentan una complicación (sangrado, perforación, obstrucción).

Estudios caso-control y un metaanálisis han demostrado que el riesgo relativo (RR) de desarrollar úlcera péptica complicada ó no es de 4 a 5 veces superior en los pacientes tratados con AINE respecto a los que no lo usan^{86,87}. El riesgo resultó ser más alto durante el primer mes de tratamiento (RR 5,7; 95% IC, 4,9-6,6), pero permanece elevado durante la ingesta y dos meses después de finalizar la terapia⁸⁸.

Como hemos señalado anteriormente, en muchas ocasiones, la principal evidencia de una toxicidad por AINE es una complicación. Esta es la razón por la que las terapias preventivas deberían ser aplicadas en presencia de factores de riesgo y no tras aparecer síntomas de dispepsia.

1.9.1. Factores de riesgo gastrointestinal.

Los principales factores de riesgo de complicaciones GI relacionados con AINE son (tabla 4): edad (≥ 65 años), úlcera anterior complicada ó no, uso concomitante de otros medicamentos (aspirina y otros antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, corticoides ó inhibidores de la recaptación de serotonina), enfermedad grave, consumo de tabaco y alcohol e infección por *Helicobacter pylori*⁸².

Tabla 4: Factores de riesgo GI relacionados con los AINE⁸²

<ul style="list-style-type: none">● Edad ≥ 65 años (especialmente >70 años)● Historia de úlcera péptica● El uso de 2 ó más AINE al mismo tiempo● El tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, corticoides e inhibidores de la recaptación de serotonina● Enfermedad grave● Infección por <i>Helicobacter pylori</i>● Uso de AINE más gastrolesivos: <p>RR de complicaciones GI <2: aceclofenaco, ibuprofeno y celecoxib</p> <p>RR de complicaciones GI 2-4: rofecoxib, meloxicam, nimesulida, sulindac, diclofenaco y ketoprofeno</p> <p>RR de complicaciones GI 4-5: tenoxicam, naproxeno, diflunisal, indometacina</p> <p>RR de complicaciones GI > 5: piroxicam, azapropazona y ketorolaco</p>
--

GI, gastrointestinales; AINE, anti-inflamatorio no esteroideo; RR, el riesgo relativo.

● Edad:

A medida que se incrementa la edad, el riesgo de desarrollar complicaciones GI en pacientes que toman AINE aumenta también de manera progresiva^{89,90}. La edad superior a 60 años es por sí sola un factor de riesgo para la aparición de complicaciones GI, y este riesgo aumenta en los pacientes que reciben AINE^{91,92}. Se estima que se producen aproximadamente 6 complicaciones del tracto GI superior por cada 1.000 personas/año en pacientes que toman

AINE con una edad comprendida entre los 60 y los 69 años. Esta estimación asciende a 16 por 1.000 personas/año en los pacientes con edad comprendida entre 70 y 79 años⁸⁹

- **Historia de úlcera previa ó complicaciones:**

La existencia de historia previa de úlcera péptica gástrica o duodenal no complicada o historia de complicación GI (hemorragia o perforación) son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones por úlcera gastroduodenal asociada a la toma de AINE. Este dato se ha confirmado en la mayoría de los estudios observacionales y ensayos clínicos ^{86, 90, 93, 94}.

- **Combinación de dos ó más AINE y duración del tratamiento:**

La combinación de 2 o más AINE potencia el riesgo de hemorragia por encima del riesgo que se encuentra para cada AINE de manera individual⁹⁴. Igualmente, y posiblemente ligado a este mismo fenómeno, se ha señalado que el cambio de un AINE a otro durante un episodio aumenta también el riesgo de hemorragia GI alta ⁹⁶. La duración del tratamiento también se asocia con mayores riesgos gastrointestinales ⁹⁷.

Según estudios observacionales y ensayos clínicos de 6 meses de duración, una exposición a AINE parecía asociarse con un mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con altas dosis de rofecoxib y tal vez diclofenaco, pero menos con otros AINE. En otros estudios, poco o ningún aumento del riesgo se asoció con exposiciones menos de 30 días ⁹⁸.

- **AINE y anticoagulantes:**

La evidencia a través de estudios observacionales que demuestran un incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta en pacientes que usan AINE y anticoagulantes es extensa.

En general, los AINE se deben evitar en los pacientes que usan estos fármacos ⁹⁹⁻¹⁰². La seguridad de los nuevos anticoagulantes como dabigatrán, rivaroxabán o apixabán asociada a AINE no parece ser diferente a la de los anticoagulantes clásicos ¹⁰³.

Las interacciones con los anticoagulantes son diferentes para los distintos AINE. El AAS, la fenilbutazona o el ácido mefenámico potencian de forma muy significativa el efecto anticoagulante de la warfarina, desplazándola de la albúmina y disminuyendo su metabolismo en el hígado¹⁰⁴. Tenoxicam, meloxicam, lornoxicam, nimesulida, etodolaco, nabumetona y celecoxib no incrementan significativamente el international normalized ratio (INR) en individuos anticoagulados. Por el contrario, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno incrementan el tiempo de hemorragia ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Un estudio que evaluó 98.821 pacientes de edad avanzada en tratamiento continuo con warfarina señaló que el riesgo de hemorragia digestiva alta asociada a AINE o COXIB fue similar¹⁰⁸.

Sin embargo, estudios más recientes han señalado que warfarina combinada con celecoxib se asoció a menor riesgo de ingresos por sangrado GI que la asociación de warfarina con ibuprofeno, indometacina, etodolaco, nabumetona y naproxeno ^{109,110}.

• **AINE y antiagregantes plaquetarios:**

Diversos estudios demuestran que esta asociación incrementa el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) de 2 a 4 veces ^{112,113}. Esta evidencia la aportan tanto los estudios epidemiológicos ¹⁰⁴ como los estudios CLASS, TARGET Y SUCCESS ¹¹⁴⁻¹¹⁶, lo que permite concluir que una dosis baja de AAS incrementa el riesgo de HDA en pacientes tratados con AINE tradicionales o coxib.

Un buen número de estudios observacionales han señalado que la combinación de AINE o COXIB con AAS potencia el riesgo de hemorragia digestiva alta por encima de los riesgos estimados para cada uno de los fármacos de forma individual ^{96,117-118}. Análisis posthoc con comparaciones no aleatorizadas y estudios observacionales han señalado que posiblemente el riesgo asociado a la combinación AINE tradicional + AAS sea mayor que el asociado a la de COXIB + AAS¹¹⁹⁻¹²¹.

El desarrollo y el uso clínico de antiagregantes plaquetarios, como clopidogrel y ticlopidina, han traído consigo las comparaciones entre el uso de éstos y de AAS a dosis bajas. Ya desde 1996, ciertos estudios, como el CAPRIE, concluían que 75 mg de clopidogrel y 325 mg de AAS indicados para la prevención de fenómenos trombóticos cardiovasculares tenían un riesgo bajo y similar de presentar complicaciones gastrointestinales de tipo hemorrágico (el 0,52 frente al 0,72%, respectivamente) ¹²². Algunos estudios han encontrado un riesgo relativo de hemorragia gastrointestinal ligeramente mayor en el grupo de AAS a bajas dosis comparado con clopidogrel (4,0 y 2,3, respectivamente)¹²³, pero en otros estudios no se logra demostrar diferencias estadísticamente significativas ¹²⁴.

• **AINE y corticoides:**

Un análisis de casos-contrroles anidado, llevado a cabo en Reino Unido a finales de los años noventa, concluyó que el uso de corticoides y AINE estaba asociado a un incremento de complicaciones del tracto gastrointestinal superior, de 2 a 4 veces respecto a los pacientes no tratados con estos fármacos, constituyendo las dosis altas de AINE las de más alto riesgo ¹²⁵.

Sin embargo, una revisión sistemática posterior que incluía ensayos clínicos y estudios de cohortes, publicada en 2008, concluyó que el uso concomitante de AINE y esteroides a dosis bajas en pacientes con enfermedad reumática no parece que incremente el riesgo de eventos adversos gastrointestinales ¹²⁶.

• **AINE e Inhibidores de la recaptación de serotonina:**

Se han localizado varios estudios observacionales que estudian la relación entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la aparición de hemorragia digestiva alta (HDA). Los resultados ¹²⁷⁻¹³⁰ sugieren que la utilización de ISRS aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal unas 3 veces respecto a los pacientes que no usan estos medicamentos. El riesgo absoluto es pequeño, resultando en aproximadamente 3 episodios más de sangrado gastrointestinal que requiere hospitalización por cada 1.000 pacientes- año de tratamiento. Esto podría representar un riesgo relativo similar al experimentado por los usuarios de aspirina u otros AINE.

Cuando se administran de forma concomitante ISRS con AINE el riesgo se incrementa entre 3 y 16 veces, según los distintos estudios^{127, 129, 130}. Se observa un incremento de riesgo cuando los ISRS se utilizan en personas de más de 80 años o con historial de sangrado gastrointestinal¹¹⁹.

Otro estudio caso-control, dirigido por investigadores de la AEMPS, confirma el riesgo de HDA de los bloqueantes de la recaptación de serotonina selectivos ó no selectivos (ej. venlafaxina), siendo mayor el uso concurrente de AINE que la suma de los efectos individuales (OR, 4,8; IC95% 1,3 a 12,3). Sin embargo, la asociación de antiácidos fue positiva en la reducción de dicho riesgo ¹³¹.

Un reciente estudio de cohortes retrospectivo concluyó que el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) a 30 días durante la totalidad del período de estudio fue más alto con el uso combinado de ISRS y AINE que con ISRS sin AINE (HR=1,6 (IC95%, 1,32-1,85)¹³².

• **AINE y enfermedades graves**

Un estudio caso-control realizado en Inglaterra muestra que la comorbilidad no gastrointestinal es un factor de riesgo independiente para hemorragia digestiva alta y el que más contribuye comparado con otros factores medidos, incluidos aspirina y AINE. Se establece una asociación gradual respecto al número y gravedad de comorbilidades y HDA.

Estos hallazgos podrían ayudar en la evaluación de las posibles causas de la HDA, y también explicar por qué la incidencia sigue siendo alta en una población que envejece ¹³³

1.9.2. Efectos en el tracto digestivo.

Sobre el tracto digestivo superior.

Los AINE selectivos ó tradicionales, se consideran los más gastrolesivos. El daño es dosis dependiente, las formulaciones de liberación prolongada y los fármacos de vida media larga presentan una mayor toxicidad⁸².

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales (Proyecto SOS) confirman la variabilidad de complicaciones gastrointestinales entre los AINE utilizados en la práctica clínica: RR<2 para aceclofenaco, ibuprofeno y celecoxib, entre 2 y 4 para rofecoxib, meloxicam, nimesulida, sulindaco, diclofenaco y ketoprofeno, y entre 4 y 5 para tenoxicam, naproxeno, diflunisal e indometacina, y más de 5 para piroxicam, azapropazona y ketorolaco¹³⁴. Estas diferencias pueden atribuirse en parte a las dosis y formulaciones. Para los AINE individuales aún son escasos los datos sobre el efecto de la dosis y duración del tratamiento. Una revisión sistemática en 2007 de ensayos clínicos aleatorizados mostró que los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib y lumiracoxib) producían significativamente menos úlceras (RR 0,26; 95%IC, 0,23 a 0,30) y complicaciones ulcerosas (RR, 0.39; 95%CI, 0.31 a 0.50) además de mejor tolerabilidad gastrointestinal comparados con los AINE no selectivos ¹³⁵.

En el año 2002 se publicó un ensayo clínico ¹³⁶que comparaba la seguridad de celecoxib frente a diclofenaco más omeprazol en la prevención secundaria de úlcera sangrante en pacientes que seguían tomando AINE (287 pacientes con artritis o artrosis e historia reciente de úlcera sangrante, H. pylori negativo o erradicado). No se observaron diferencias significativas en la recurrencia de sangrado entre ambos grupos. Sin embargo, lo más llamativo de los resultados es que la frecuencia de recurrencia del sangrado a los 6 meses sigue siendo muy elevada tanto en el grupo de celecoxib, 4,9% (IC95% 3,1-6,7%), como en el de diclofenaco más omeprazol, 6,4% (IC 95% 4,3-8,4%), teniendo en cuenta además que son pacientes H. pylori negativos o en los que H. pylori se ha erradicado.

Una interesante revisión sistemática de ensayos clínicos controlados publicada en 2012, comparó los inhibidores selectivos de la cox-2 versus los AINE no selectivos más inhibidores de la bomba de protones (IBP) respecto a la seguridad gastrointestinal. Involucró a 7,616 pacientes y concluyó que los inhibidores de la cox-2 redujeron significativamente el riesgo de perforación, obstrucción y sangrado (RR, 0.38; 95% CI, 0.25 a 0.56; $P < 0.001$) en pacientes de alto riesgo de complicaciones gastrointestinales y con tratamientos largos, así como las diarreas y abandonos comparado con AINE no selectivos más IBP, mientras que el riesgo de dispepsia fue superior con los AINE selectivos¹³⁷.

Sobre el tracto digestivo inferior.

La incidencia de complicaciones graves del tramo digestivo bajo no está bien definida, pero podría suponer el 20% del total de la morbilidad asociada a AINE¹³⁸. Hay estudios que señalan que el 70% de los pacientes que toman AINE de forma crónica desarrollan lesiones del tramo GI inferior, si bien muchas de ellas tienen poca relevancia clínica. Entre las lesiones descritas se incluyen aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación, erosiones, úlceras, estenosis, anemia, enteropatía que pierde proteínas, diverticulitis, hemorragia y perforación. Existen datos recientes sobre la tasa de perforación del tramo GI alto y bajo en pacientes con artritis reumatoide, de los cuales el 83% se refieren al tramo bajo ¹³⁹. Recientes publicaciones muestran que la incidencia de complicaciones en el tracto digestivo inferior, muchas de las cuales relacionadas con el uso concomitante de AAS a dosis bajas y AINE, está aumentando mientras que la incidencia en el tracto superior está disminuyendo ¹⁴⁰.

El rango de mortalidad asociado a úlceras sangrantes se sitúa cerca de un 5 a 12 % en países desarrollados. Un estudio español observó un descenso de mortalidad en el período entre 1998 y 2006 en pacientes hospitalizados por un evento gastrointestinal ¹⁴¹. Al analizar los resultados de forma estratificada se observó que esta disminución sólo se presentó en pacientes con eventos en el tracto gastrointestinal superior, debiéndose probablemente a las terapias gastroprotectoras. Hay que añadir que la mayoría de las muertes no están relacionadas directamente con las úlceras sangrantes en sí mismas sino que derivan de condiciones cardiopulmonares, fallos multiorgánicos o condiciones malignas de los pacientes.

Datos de estudios aleatorizados señalan que los COXIB se asocian a menor frecuencia de lesiones GI bajas que las producidas por la asociación de un AINE no selectivo más un IBP ^{79, 142, 143}.

Un ensayo clínico doble ciego, randomizado, de 6 meses de duración (CONDOR) en pacientes con osteoartritis ó artritis reumatoide y alto riesgo gastrointestinal, reportó un riesgo 4 veces menor para la variable principal (eventos gastrointestinales en el tracto superior e inferior) en el grupo tratado con celecoxib 200 mg dos veces al día que el de diclofenaco 75 mg dos veces al día más omeprazol 20mg (3,8%; HR=4,3;95%IC; 2,6-7,0) ¹⁴⁴. Un metaanálisis del año 2013 que enroló 52 ensayos clínicos randomizados, mostró que celecoxib se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos en todo el tracto gastrointestinal respecto a los AINE no selectivos ¹⁴⁵.

Una cuestión relevante es si es posible extrapolar los datos de seguridad gastrointestinal de celecoxib en el tracto gastrointestinal inferior con los demás coxib, y que el daño en la mucosa asociado a AINE depende no sólo de la inhibición cox-1/cox-2, sino de las propiedades fisicoquímicas y de la circulación enterohepática de los AINE individuales¹⁴⁶.

El estudio MEDAL señala por su parte que etoricoxib no fue superior a diclofenaco en la incidencia de complicaciones GI altas y bajas¹⁴⁷.

1.9.3. Terapia preventiva del daño gastrointestinal inducido por AINE.

Los antagonistas H2 se han mostrado inferiores a los inhibidores de la bomba de protones (IBP), tanto para la curación como para la prevención de las úlceras asociadas al uso de AINE o de AAS ¹⁴⁸⁻¹⁵².

Los IBP se han mostrado superiores a los antagonistas H2 para la prevención de úlceras endoscópicas por AINE y similares a misoprostol, pero mejor tolerados ^{153,154}.

Si bien está claro que los IBP reducen el desarrollo de úlceras y complicaciones en pacientes tomando AINE y/o aspirina ^{155,156}, su efecto beneficioso, el cual está relacionado con su actividad antisecretora, no se espera más allá del duodeno¹⁴⁶. Este fallo de los IBP para proteger el intestino delgado es debido al hecho de que la enteropatía por AINE no es un fenómeno dependiente del pH, concurriendo otros factores patogénicos que dañan la mucosa del tracto distal como la ausencia de ácido (el cual juega un papel primordial en el daño del tracto GI superior), la presencia de bacterias y bilis ¹⁵⁷. Alguna evidencia reciente experimental sugiere que los IBP podrían empeorar el daño intestinal provocado por los AINE por inducir disbiosis, un efecto adverso descrito frecuentemente en humanos ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Esto puede explicar el incremento de hospitalizaciones debidas a complicaciones del tracto GI bajo, observado en algunos estudios, mientras que el correspondiente número de complicaciones gastrointestinales en el tracto superior están disminuyendo ¹⁴¹.

Datos recientes señalan que el uso combinado de IBP, AAS a dosis bajas y clopidogrel en pacientes con riesgo CV se asocia a una baja frecuencia de hemorragias GI (1,8 casos por 100 pacientes-año). Sin embargo, se observa un desplazamiento de la localización de las mismas al tracto GI inferior, ya que, de todas las hemorragias, el 73% se localizaron en el delgado y en el colon (muchas de ellas como consecuencia de lesiones vasculares, posiblemente preexistentes). Estas hemorragias ocurrieron predominantemente de forma precoz durante el primer año de seguimiento ¹⁶¹.

En los pacientes con riesgo gastrointestinal alto, las pruebas para erradicar *H. pylori* se deben considerar ¹⁶² pero serán insuficientes sin una gastroprotección en curso. En estas pacientes, si el riesgo CV es bajo, un inhibidor selectivo de la COX-2 solo o un AINE no selectivo con un IBP parecen ofrecer una protección similar de eventos gastrointestinales superiores. Sin embargo, según recientes estudios, sólo el celecoxib reduce el daño de la mucosa en todo el tracto GI (superior e inferior). Este fármaco debe ser combinado con un IBP en pacientes con muy alto riesgo de hemorragia digestiva alta ¹⁶³. Modelos económicos que han incorporado la evidencia reciente respecto a los efectos adversos GI de los AINE, confirman que asociar un IBP

a celecoxib resulta ser tan coste-efectivo como indicar diclofenaco con IBP en pacientes con osteoartritis, en el caso de pacientes con riesgo en el tracto GI inferior ó alto riesgo. Esto ha supuesto un cambio en las recomendaciones de algunas Guías de Práctica Clínica como la NICE¹⁶⁴.

1.10. SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS AINE.

1.10.1. Riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxib)

El uso de AINE se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertensión¹⁶⁵ e insuficiencia cardíaca^{166, 167}, y su posible asociación con el desarrollo de enfermedad aterotrombótica surgió a finales de los años noventa. En el 2000 se publicó el primer estudio epidemiológico que mostraba un pequeño incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) asociado con el uso crónico de los AINE¹⁶⁸. Por esas fechas, los coxib empezaron a comercializarse mundialmente. El inesperado aumento del riesgo cardiovascular observado entre los pacientes tratados con dosis altas de rofecoxib en el estudio VIGOR⁸⁰, complementado con los resultados de otros 2 estudios farmacológicos previos sobre los coxib^{169,170}, parecía indicar un efecto de clase respecto al daño cardiovascular.

Cuatro Ensayos Clínicos (APC, VIGOR, APPROVe, and TARGET) fueron fundamentales en el descubrimiento de evidencia de riesgo cardiovascular.

El Ensayo Clínico APC (Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention)¹⁷¹ se centraba en la prevención de adenomas colorrectales. En este ensayo, 2.035 pacientes con antecedentes de neoplasia colorrectal fueron aleatorizados para recibir un placebo o 1 de 2 dosis de celecoxib (200 o 400 mg) dos veces al día.

Después de 2.8 a 3.1 años de seguimiento, se concluyó que la exposición a celecoxib colocaba a los pacientes en un riesgo cardiovascular estadísticamente significativo y paralelo al incremento de dosis. No obstante, en otros tres ensayos realizados no se repitieron estos resultados¹⁷²⁻¹⁷⁵.

El Ensayo Clínico VIGOR (The Vioxx Gastrointestinal Outcome Study) realizado en pacientes con artritis reumatoide, comparaba el rofecoxib (50 mg/día) con naproxeno (1000 mg/día). Se observó un aumento de los acontecimientos adversos cardiovasculares en el grupo tratado con rofecoxib (1,67 por cada 100 pacientes y año) comparado con el grupo tratado con naproxeno (0,70 por cada 100 pacientes y año). La publicación de este estudio suscitó una polémica acerca de si los resultados eran debidos a un efecto cardioprotector del naproxeno o, por el contrario, a un aumento del riesgo cardiovascular originado por el rofecoxib^{80, 176}.

El Ensayo Clínico APPROVe (Atheromatous Polyp Prevention on Vioxx Trial) comparaba rofecoxib (25 mg/día) con placebo en la prevención de la recurrencia de los pólipos neoplásicos colorrectales. Una vez más, rofecoxib era asociado con un riesgo significativo de un evento

cardiovascular grave ((infarto agudo de miocardio e ictus). (RR: 1,92; 95% IC: 1,19-3,11; p=0,008) ¹⁷⁷.

En septiembre de 2004, Merck, el fabricante de rofecoxib (Vioxx), voluntariamente retiró el medicamento del mercado basado en el análisis provisional de los resultados del Ensayo APPROVE.

Fruto de los múltiples informes sobre efectos trombóticos asociados con rofecoxib, celecoxib y valdecoxib, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una advertencia de salud el 23 de diciembre de 2004, relativa al uso de todos los coxib. Posteriormente, en febrero de 2005, la FDA convocó un Comité Asesor para revisar la evidencia emergente. El Comité recomendó que Celecoxib y valdecoxib podían permanecer en el mercado teniendo en cuenta las advertencias sobre el riesgo cardiovascular ^{15, 178, 179}

El Ensayo TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) comparó lumiracoxib 400 mg una vez al día con naproxeno 500 mg dos veces al día e ibuprofeno 800 mg tres veces al día, durante un año y en 18.325 pacientes. La randomización fue estratificada según el uso de aspirina y edad. Las variables de punto final fueron infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular y muerte. Se determinaron 109 eventos cardiovasculares, 59 en el grupo lumiracoxib y 9 en el de ibuprofeno. Los investigadores concluyeron que lumiracoxib era un tratamiento adecuado en pacientes con osteoartritis y alto riesgo cardiovascular que toman aspirina a baja dosis. Sin embargo, en la ausencia de un grupo placebo, la conclusión de que es lumiracoxib tan seguro como ibuprofeno es tenue porque los datos también sugieren que los tres fármacos se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares^{8, 180}.

Entre los inhibidores selectivos de la COX-2 autorizados en España, aparte de rofecoxib, se mencionan celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib (profármaco del anterior de administración parenteral).

El valdecoxib, a pesar de estar autorizado nunca se ha comercializado en España, fue retirado del mercado europeo en parte por las reacciones cutáneas de hipersensibilidad que causaba ¹⁸¹ y la FDA finalmente, el 7 de abril de 2005, solicitó a Pfizer la retirada voluntaria de valdecoxib del mercado, y Pfizer así lo hizo. Además, indicó que tanto en el etiquetado como prospectos de los AINE se incluyera la advertencia del aumento de riesgo cardiovascular ^{15, 182}.

El parecoxib, cuyo metabolito activo es el valdecoxib, sí se comercializa en España. Desafortunadamente, no existen ensayos clínicos de seguimiento prolongado con estos fármacos. No obstante, en dos estudios en los que se administró parecoxib por vía intravenosa seguido de valdecoxib por vía oral frente a placebo tras una intervención de *bypass* coronario, se observó un incremento en la aparición de eventos cardiovasculares graves ^{183,184}. Sin embargo, en un estudio de cirugía general no se observó incremento de riesgo alguno asociado a la administración de estos dos fármacos¹⁸³.

Ensayos clínicos con celecoxib:

Tras la retirada del rofecoxib, los ensayos APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*), PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*) y ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) se interrumpieron prematuramente ante el incremento del riesgo cardiovascular con celecoxib observado en el primero (tabla 5).

Los resultados preliminares del estudio ADAPT¹⁸⁵, planteado para comparar la incidencia de Alzheimer en mayores de 65 años tratados con celecoxib o naproxeno, comunicados a finales de 2004, indicaban un incremento en el número de eventos cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio y muerte) en pacientes tratados con naproxeno respecto a los que usaron celecoxib o placebo. La idea de que el naproxeno, al que algunos habían atribuido propiedades cardioprotectoras similares a las de AAS, tuviera relación con la aparición de eventos aterotrombóticos resultó, cuando menos, sorprendente. A pesar de la escasa validez del ADAPT, ese estudio generó cierta alarma al señalar, por primera vez en un ensayo clínico controlado, una asociación entre el consumo de AINEs tradicionales (AINET) y el riesgo cardiovascular.

Tabla 5: Ensayos clínicos y metaanálisis que miden eventos cardiovasculares asociados al consumo de celecoxib¹⁸⁶

ESTUDIO Y POBLACIÓN	MEDICIONES	INTERVENCIONES Y RESULTADOS
<p>CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study)¹⁷³ 8.059 pacientes con artrosis o artritis reumatoide Duración de tratamiento: Mediana 6 a 9 meses</p>	<p>Incidencia de eventos tromboembólicos</p>	<p>Celecoxib 400 mg/12h: 1,3% Ibuprofeno 800 mg/8h: 1,1% Diclofenaco 75 mg/12h: 1,4% Sin diferencias estadísticamente significativas Celecoxib vs resto AINE: Riesgo Relativo (RR) RR=1,1 (IC95% 0,7 a 1,6)</p>
<p>APCyPreSAP¹⁸⁷ 3.596 pacientes en prevención de recurrencia de adenomas colorrectales. Seguimiento previsto: 37 meses. Se consiguió en el 77% de los pacientes del APC y en el 54% del PreSAP</p>	<p>Variable combinada: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o insuficiencia cardiaca</p>	<p>Celecoxib 400-800 mg/día frente a placebo Razón de riesgos (HR)*= 1,9 (IC 95% 1,1 a 3,1)</p>
<p>Metaanálisis de Kearney et al⁵⁰ 41 ensayos clínicos de al menos 4 meses de duración 13.929 pacientes-año</p>	<p>Eventos vasculares graves (infarto de miocardio, ictus, muerte de causa vascular)</p>	<p>Celecoxib: 0,9% /año Placebo: 0,6%/ año</p>
<p>Metaanálisis de Caldwell et al¹⁸⁸ Ensayos clínicos doble-ciego de al menos 6 semanas de duración. Frente a placebo: 4 estudios, 4.422 pacientes. Frente a placebo, paracetamol, otros AINE: 5 estudios, 12.780 pacientes</p>	<p>Infarto de miocardio</p>	<p>Celecoxib frente a placebo: razón de odds (OR)= 2,26 (IC95% 1 a 5,1) Celecoxib frente a placebo, paracetamol, otros AINE: OR=1,88 (IC95% 1,15 a 3,08) No se encontraron diferencias en la incidencia de ictus, muerte de causa cardiovascular ni en la variable compuesta de todos estos resultados</p>
<p>Metaanálisis de Chen et al¹⁸⁹ Ensayos clínicos doble-ciego de al menos 4 semanas de duración Frente a placebo: 8 estudios, 8.183 pacientes Frente a otros AINE: 13 estudios, 29.568 pacientes</p>	<p>Infarto de miocardio</p>	<p>Celecoxib frente a placebo: OR= 1,68 (IC95% 0,82 a 3,42) Celecoxib frente a otros AINE OR= 1,51 (IC95%: 0.93 a 2,45)</p>
<p>ADAPT¹⁸⁵ 2.528 pacientes mayores de 70 años con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer 4.660 pacientes-año</p>	<p>Incidencia de variable combinada de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva y ataque isquémico transitorio</p>	<p>Celecoxib 200 mg/12h: 5,54% Naproxeno 220 mg/12h: 8,25% Placebo: 5,68% Celecoxib frente a placebo: HR= 1,10 (IC95% 0,67% a 1,79) Naproxeno frente a placebo: HR=1,63 (IC95% 1,04 a 2,55)</p>
<p>Metaanálisis de Salomon¹⁹⁰ Ensayos de al menos 3 años de duración prevista para indicaciones distintas de la artritis o la artrosis 6 ensayos, 16.070 pacientes-año</p>	<p>Variable compuesta de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca o evento tromboembólico</p>	<p>Celecoxib frente a placebo: Conjunto de dosis: HR=1,6 (IC95%: 1,1 a 2,3) Celecoxib 400 mg/24h: HR= 1,1 (IC95% 0,6 a 2,0); Celecoxib 200 mg/12h: HR=1,8 (IC95% 1,1 a 3,1); Celecoxib 400 mg/12h: HR = 3,1 (IC95% 1,5 a 6,1). Para los pacientes de mayor riesgo basal, el riesgo en términos relativos era también mayor</p>

(*) La razón de riesgos (*hazard ratio*, HR) es una medida de asociación que se usa en el análisis de supervivencia mediante regresión de Cox; es similar al riesgo relativo con la diferencia de que incorpora el tiempo en el que se producen los sucesos. Se puede consultar una exposición sobre el tema en: Martínez-González MA et al. ¿Qué es el hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. Med Clin (Barc). 2008; 131(2):65-72.

Ensayos clínicos con etoricoxib:

La información que tenemos sobre el fármaco proviene fundamentalmente del programa MEDAL, en el que se analizó la incidencia de eventos cardiovasculares trombóticos (infarto de miocardio, angina inestable, trombo intracardiaco, parada cardiaca con resucitación, ictus trombótico, trombosis cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa periférica, embolismo pulmonar, trombosis arterial periférica, muerte súbita o inexplicada) en los ensayos que comparaban etoricoxib a dosis de 60 ó 90 mg/día con diclofenaco 150 mg/día. Se incluyeron 34.701 pacientes con artrosis o artritis reumatoide y el seguimiento medio fue de 18 meses.

No se encontraron diferencias entre etoricoxib y diclofenaco en la incidencia de eventos trombóticos en conjunto [1,25 por 100 pacientes-año con etoricoxib frente a 1,19 con diclofenaco; HR =1,03 (IC95%: 0,89 a 1,18)]. Tampoco se observaron diferencias en la variable combinada de infarto de miocardio, ictus o muerte por causa vascular.

Sin embargo, los abandonos por edemas o por incrementos de la presión arterial fueron más con etoricoxib⁷⁷

Un problema con este estudio es que el diclofenaco se asocia a un mayor riesgo cardiovascular que otros AINE y, por lo tanto, no era el comparador más adecuado ¹⁵.

El etoricoxib no ha sido aprobado en EE.UU. tras presentarse en un documento interno de la FDA datos que mostraban un aumento de riesgo respecto a naproxeno¹⁹¹.

A raíz de la retirada del rofecoxib, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por European Medicines Agency) inició un arbitraje para evaluar la seguridad cardiovascular de todos los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2. Las medidas urgentes consistieron en contraindicar el uso de Coxib en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia cardiaca de grado II-IV. Debido a que los datos indicaban que el riesgo cardiovascular asociado a estos medicamentos se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento, se recomendó utilizar la dosis más baja posible y durante el menor periodo de tiempo posible. En la nota se indicó también que la necesidad del tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis ¹⁹².

Adicionalmente, debido a que el etoricoxib se asoció a un mayor riesgo de hipertensión grave en comparación a otros Coxib y AINE-t, se contraindicó su uso para la hipertensión no controlada (presión arterial persistentemente por encima de 140/90 mmHg) y se recomendó monitorizar la presión arterial durante el tratamiento¹⁹²

Las conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA publicadas posteriormente sobre los coxib, incluyeron además la contraindicación para la enfermedad arterial periférica y la precaución en

caso de que los pacientes presenten factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes o tabaquismo)¹⁹³.

Contraindicaciones y precauciones cardiovasculares de los coxib¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

Los coxib están contraindicados en:

- Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA II-IV).
- Cardiopatía isquémica.
- Enfermedad arterial periférica.
- Enfermedad cerebrovascular.

El etoricoxib está contraindicado, además, en hipertensión arterial no controlada (>140/90 mmHg). Se debe controlar antes de iniciar el tratamiento, a las semanas y luego regularmente.

Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo, sólo deberán ser tratados con coxib después de una cuidadosa valoración.

1.10.2. Riesgo cardiovascular de los AINE tradicionales

La seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t) fue revisada en el año 2006 en la Unión Europea ^(197,198). En dicha revisión se concluyó que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantenía favorable, aunque su uso podía asociarse, en diversa medida, a un incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico.

Posteriormente a esta revisión se han publicado diversos estudios con el objetivo de esclarecer el nivel de riesgo cardiovascular de los diferentes AINE disponibles. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha finalizado recientemente la revisión de estos estudios. La información analizada en esta revisión procede de metaanálisis de ensayos clínicos ^(189,199) y de estudios observacionales ⁽²⁰⁰⁻²⁰²⁾, así como de diversos estudios observacionales recientemente publicados y del proyecto de investigación independiente "*Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs*" (SOS)²⁰³.

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) ha revisado recientemente toda la evidencia disponible sobre los AINE tradicionales, especialmente el diclofenaco.

. Los AINE-t incluidos en estos estudios son, fundamentalmente, los más utilizados: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.

Para **naproxeno** los resultados son consistentes con las conclusiones establecidas en 2006. Los recientes metaanálisis de ensayos clínicos muestran un menor riesgo que los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib)¹⁸⁹ y un riesgo similar al que presentan los pacientes que recibieron placebo¹⁹⁹. Aunque los resultados de un metaanálisis de estudios observacionales muestran un ligero incremento de riesgo, naproxeno sería el AINE-t con el menor riesgo de problemas cardiovasculares de tipo aterotrombótico²⁰². Estos resultados se confirman en algunos estudios individuales. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno.

Para **ibuprofeno** existen ciertas inconsistencias entre estudios en lo que respecta al riesgo de ictus. De forma global, los resultados de estudios observacionales muestran que ibuprofeno se asocia a un ligero incremento de riesgo cardiovascular cuando se compara con naproxeno, siendo inferior al observado para diclofenaco y los coxib. Aunque los datos tienen ciertas limitaciones, de nuevo muestran que la administración de dosis diarias de ibuprofeno de 1200mg/día o inferiores, parecen más seguras que el uso de dosis superiores^(202,203).

En relación con **diclofenaco**, el PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de diclofenaco se mantiene favorable; no obstante, los datos disponibles indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado a su uso similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib), particularmente cuando diclofenaco se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo. No se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de este riesgo.

El riesgo absoluto de infarto de miocardio atribuible a diclofenaco depende del nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente. Los datos disponibles indican que, en general, se pueden esperar 3 casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco.

En base a las conclusiones antes mencionadas, el PRAC ha recomendado aplicar para diclofenaco las mismas condiciones de uso que para los Coxib²⁰⁴:

- Diclofenaco no se debe utilizar en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después considerar detalladamente el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente.
- Se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

Para **otros AINE-t** los datos disponibles procedentes de estudios recientes siguen siendo insuficientes para obtener conclusiones sobre su riesgo aterotrombótico, por lo que no puede excluirse un incremento de riesgo asociado a su uso.

1.10.3. Riesgo de infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca con el uso de AINE

➤ Evidencias sobre el uso de AINE en pacientes con infarto de miocardio

Un estudio de cohortes, evaluó el riesgo de muerte o de nueva hospitalización por infarto de miocardio asociado al consumo de coxib o AINE tradicionales comparado con no consumirlos en pacientes que ya habían sufrido un infarto agudo de miocardio. Incluyó 58.432 pacientes de los que 9.773 fueron rehospitalizados y 16.573 murieron²⁰⁵. En la tabla 2 se muestran los resultados

Se apreciaba una importante relación dosis-efecto en todos los fármacos. El riesgo se evidenciaba para el celecoxib, tanto a dosis mayores como menores de 200 mg/día; para el ibuprofeno, a más de 1.200 mg/día; y, para el diclofenaco, a dosis iguales o mayores de 100 mg/día

Tabla 6: Riesgos de muerte o de reinfarcto asociados al uso de AINE tras infarto de miocardio²⁰⁵.

FARMACO	HR DE MUERTE (IC 95%)	NNH* (IC 95%)	HR DE REINFARTO DE MIOCARDIO (IC 95%)
Rofecoxib	2,80 (2,41 a 3,25)	13(10 a 20)	1,63 (1,27 a 2,10)
Celecoxib	2,57 (2,15 a 3,08)	14 (10 a 24)	1,50 (1,10 a 2,05)
Ibuprofeno	1,50 (1,36 a 1,67)	45 (29 a 102)	1,25 (1,07 a 1,46)
Diclofenaco	2,40 (2,09 a 2,80)	24 (16 a 45)	1,54 (1,23 a 1,93)
Otros AINE	1,29 (1,16 a 1,43)	(58 a 143315)	1,27 (1,09 a 1,47)

(*) Número de pacientes que deben recibir AINE durante un año para producirse una muerte adicional.

Una serie de estudios recientes de pacientes con infarto de miocardio (IM) previo demostró que el tratamiento a corto plazo con la mayor parte de AINE tiene que ver con un riesgo cardiovascular aumentado en relación a ningún tratamiento antiinflamatorio. Estos estudios además demostraron que el uso de AINE entre pacientes con nuevo IM se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y de un compuesto de muerte coronaria o IM recurrente no fatal durante al menos los 5 años siguientes²⁰⁶.

➤ **Evidencias sobre el uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardiaca**

Un estudio de cohortes en pacientes que habían sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca ha evaluado el riesgo del uso de AINE respecto al no consumirlos. Se incluyeron 107.092 pacientes de los que 60.974 murieron, 8.970 fueron hospitalizados por infarto de miocardio y 39.984 por insuficiencia cardiaca. En la tabla 3 se presentan los resultados²⁰⁷.

El uso de cualquier AINE se asoció con un incremento de la mortalidad, encontrándose también una relación dosis efecto. El riesgo se evidenciaba para coxib y diclofenaco a cualquier dosis, para ibuprofeno a dosis mayores de 1.200 mg/día y, para naproxeno, a más de 500 mg/día ²⁰⁷.

Tabla 7: Riesgo del uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardiaca²⁰⁷.

FARMACO	HR DE MUERTE (IC 95%)	NNH* (IC 95%)	HR DE REHOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDIACA (IC 95%)	HR DE REHOSPITALIZACIÓN POR INFARTO DE MIOCARDIO (IC95%)
Rofecoxib	1,70 (1,58 a 1,82)	8 (8 a 11)	1,40 (1,26 a 1,55)	1,30 (1,07 a 1,59)
Celecoxib	1,75 (1,63 a 1,88)	14 (11 a 19)	1,24 (1,12 a 1,39)	1,38 (1,13 a 1,69)
Ibuprofeno	1,31 (1,25 a 1,37)	53 (36 a 100)	1,16 (1,10 a 1,23)	1,33 (1,19 a 1,50)
Diclofenaco	2,08 (1,95 a 2,21)	11 (9 a 13)	1,35 (1,24 a 1,48)	1,36 (1,12 a 1,64)
Naproxeno	1,22 (1,07 a 1,39)	51 (22 a 158)	1,18 (1,00 a 1,40)	1,52 (1,11 a 2,06)
Otros AINE	1,28 (1,21 a 1,35)	43 (29 a 78)	1,27 (1,18 a 1,36)	1,32 (1,13 a 1,54)

(*) Número de pacientes que deben recibir AINE durante un año para producirse una muerte adicional

AINE en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Los AINE deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca²⁰⁸:

- Causan retención de sodio y vasoconstricción periférica.
- Disminuyen la eficacia de los diuréticos y de los IECA y ARAII.
- Aumentan la toxicidad de diuréticos y de IECA/ARAII aumentando el riesgo de deterioro renal.
- Aumentan el riesgo de hiperpotasemia y deterioro renal con los antagonistas de la aldosterona.
- En un reciente estudio epidemiológico han mostrado aumentar la mortalidad y la morbilidad cardiaca.

Según varios estudios, los eventos cardiovasculares se evidencian desde el primer mes de tratamiento.^{201,209-212}

1.10.4. Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de los AINE ²¹³

Como resumen de las recomendaciones realizadas por La AEMPS a los profesionales sanitarios en relación con el riesgo cardiovascular de los AINE se relacionan las siguientes:

-El balance beneficio/riesgo de los AINE continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.

-Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

La prescripción y selección de un AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas (disponibles en www.aemps.gob.es), y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

1.10.5. Interacciones relevantes de los AINE que pueden afectar a la seguridad cardiovascular

En la literatura científica se comentan algunas posibles interacciones entre los AINE y antiagregantes plaquetarios, aún no muy concluyentes respecto a su relevancia clínica, relacionadas con la disminución del efecto antiagregante. La asociación entre antiagregantes plaquetarios (fundamentalmente AAS a dosis bajas) y AINE, es común en pacientes de riesgo cardiovascular alto.

Por último comentamos otras interacciones de AINE y antihipertensivos como diuréticos, IECA y ARA II más respaldadas por la evidencia científica.

Las interacciones de medicamentos y AINE que afectan al riesgo GI, ya han sido comentadas anteriormente en el apartado de factores de riesgo GI.

• Interacción de AINE y antiagregantes plaquetarios

Dosis bajas de aspirina se utiliza ampliamente para la prevención de infarto de miocardio y otras enfermedades cardiovasculares, pero no hay evidencia de que el uso concomitante de AINE puede inhibir el efecto antiplaquetario de la aspirina ²¹⁴. Parece que hay diferencias, sin embargo, en la probabilidad relativa de los distintos AINE para interactuar con la aspirina.

Mecanismo

La aspirina actúa por acetilación de la COX-1 plaquetaria, produciéndose una inhibición irreversible de la función plaquetaria. El ibuprofeno parece bloquear el acceso de la aspirina al sitio activo de la plaqueta, aunque otros mecanismos también pueden estar involucrados ^{214, 215}. Otros AINE pueden interactuar de manera similar, como se describe a continuación.

Estudios de plaquetas

En sujetos sanos, la administración de aspirina 81 mg / día durante 6 días e ibuprofeno 400 mg administrados 2 horas antes de cada dosis de aspirina bloqueó el efecto antiplaquetario de la aspirina, al igual que varias dosis diarias de ibuprofeno dados 2, 7, y 12 horas después de la aspirina. Sin embargo, una sola dosis diaria de ibuprofeno dadas 2 horas después de cada dosis de aspirina no interactúa. La aspirina tiene una vida media muy corta (~ 15 a 20 minutos) así que tiene sentido que la administración de ibuprofeno 2 horas después de la aspirina evite la interacción.

Otros estudios realizados en sujetos sanos también encontraron que ibuprofeno inhibe los efectos antiplaquetarios de aspirina ^{216,217}. Naproxeno e indometacina también puede inhibir los efectos antiplaquetarios de la aspirina, pero el paracetamol, diclofenaco, meloxicam, y sulindac pueden no hacerlo ²¹⁵⁻²²⁰. Un estudio encontró que celecoxib no tiene ningún efecto sobre el efecto antiplaquetario de la aspirina ²¹⁷, mientras que otro sugirió una interacción ²²¹.

Estudios de pacientes

En 18 pacientes en tratamiento con ibuprofeno o naproxeno que también estaban recibiendo aspirina para prevenir el accidente cerebrovascular, la función plaquetaria se encontró que era similar a los pacientes que no toman aspirina ¹¹⁹.

Otros estudios mayores sugieren que ibuprofeno reduce la eficacia cardioprotectora de la aspirina y que el diclofenaco, naproxeno, y un inhibidor de la COX - 2 (lumiracoxib) pueden no interactuar²²²⁻²²⁵

No todos los estudios han encontrado una eficacia reducida de aspirina con AINE ^{226,227}, pero la mayor parte de la evidencia sugiere que una interacción existe.

Dada la evidencia sustancial de la interacción, y la gravedad potencial de la reducción de la eficacia de aspirina (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular), sería prudente errar por el lado de la precaución en el tratamiento de estas interacciones. Por lo tanto, se debe asumir que el ibuprofeno puede reducir la eficacia de aspirina, y, o bien evitar el ibuprofeno por completo o administrarlo 2 horas después de la aspirina. Puede que no sea posible evitar la interacción si el ibuprofeno se toma más de una vez al día. El naproxeno y celecoxib probablemente son menos propensos que el ibuprofeno para interactuar con la aspirina, pero hay cierta evidencia de interacción. Así que a la espera de información adicional, sería prudente evitarlos también. Los fármacos con menos probabilidades de interactuar con la aspirina parecen ser el paracetamol y el diclofenaco, pero la evidencia sugiere que meloxicam y sulindac también pueden evitar la interacción con aspirina (tabla 8). El efecto de los AINE sobre la eficacia de otros fármacos antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, clopidogrel, prasugrel) no se ha establecido, pero la combinación de los AINE con tales fármacos antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Tabla 8: Inhibición de la eficacia de la Aspirina con el uso de AINE

PROBABLE	POSIBLE	NO PROBABLE	SE DESCONOCE
Ibuprofeno	Celecoxib* Indometacina Naproxeno*	Paracetamol Diclofenaco Meloxicam Sulindac	Otros AINE*

*Datos contradictorios

● **Interacciones de AINE con antihipertensivos**

En un estudio implicando a cerca de 10.000 individuos, con 55 años o más, el uso concomitante de diuréticos y AINE se asoció al aumento de dos veces en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca. Pacientes con historia previa de insuficiencia cardiaca congestiva presentaron mayor riesgo¹⁷⁵.

Todos los AINE se asocian con incremento de la presión arterial en sujetos hipertensos, siendo este efecto escaso en individuos con presión arterial normal. De modo general, la frecuencia de hipertensión asociada a AINE es de $\approx 2\%$, y ocurre con mayor frecuencia en sujetos con comorbilidad renal y/o CV preexistente. El cambio medio mínimo en la presión arterial tras el inicio de AINE es una elevación de 5 mmHg, siendo el significado clínico de este incremento incierto²²⁸⁻²³⁰.

La interacción farmacológica entre los AINE y fármacos antihipertensivos es muy común en la práctica clínica. La severidad de esta interacción se clasifica como clase C, con una

recomendación para monitorizar la terapia. Sin embargo, incluso un pequeño incremento a largo plazo en la presión arterial puede aumentar significativamente el riesgo de mortalidad cardiovascular, mientras que la tasa de mortalidad puede reducirse posiblemente por un eficaz tratamiento de la hipertensión. Por lo tanto, en la práctica clínica, este tipo de interacción no debe olvidarse como la principal causa de fracaso del tratamiento de la hipertensión en los pacientes ancianos, así como en muchos casos en general. En una revisión que incluía varios estudios clínicos, se observa distinto grado de influencia en el aumento de la tensión arterial de los diferentes antihipertensivos y AINE. Así como Beta-bloqueantes, IECA y ARA II pueden incrementar la TA, los antagonistas del calcio parecen no influir. Entre los AINE más implicados en el aumento de cifras tensionales están los coxib (rofecoxib > etoricoxib y menor para celecoxib) y piroxicam ²³¹. Es importante monitorizar la presión arterial tras el inicio de AINE sobre todo en ancianos, en sujetos con hipertensión arterial previa y en pacientes con enfermedad renal crónica. El empleo de AINE no está recomendado en pacientes con hipertensión arterial descontrolada ²²⁸⁻²³⁰.

1.11. SEGURIDAD RENAL DE LOS AINE.

Los AINE interfieren con la homeostasis renal. Esto tiene repercusiones en la función renal, ya conocidas en los AINE clásicos, y que como resultado de las investigaciones más recientes con COXIB se han definido mejor. Las revisiones sistemáticas sobre el riesgo de desarrollar comorbilidad renal en enfermos reumáticos concluyen que es difícil establecer la magnitud del problema, debido a que los ensayos clínicos no miden los desenlaces renales de modo sistematizado ni como parte de los episodios primarios de interés ²³²⁻²³⁴

La Sociedad Española de Nefrología recomienda hacer una estimación anual de la función renal según el filtrado glomerular.

De acuerdo con ello se categoriza la presencia de enfermedad renal crónica según la tabla 9²³⁵. Se considera riesgo moderado de desarrollar un episodio adverso renal si los enfermos cursan con enfermedad renal crónica estadio 3 y/o depleción de volumen intravascular, hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca congestiva y edema periférico. Los estadios 4 y 5 se consideran riesgo elevado de desarrollar un episodio adverso renal.

Tabla 9: Estimación del daño renal²³⁵

Estadio	FG (ml/min/1,73 m ²)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FGe
3	30-59	Descenso moderado del FGe
4	15-29	Descenso grave del FGe
5	<15 o diálisis	Prediálisis/diálisis

FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado

Como ya se ha comentado anteriormente los AINE producen disminución de la función renal y retención de sodio y agua. Clínicamente puede manifestarse con elevación de las cifras de creatinina séricas, edema, hipertensión, desequilibrio de agua y electrolitos, fallo renal, necrosis papilar renal o síndrome nefrótico²³². El riesgo relativo de presentar algún episodio adverso renal es diferente para cada tipo de AINE, y aparentemente no sigue ningún efecto de clase. Al igual que con otro tipo de toxicidad, estos efectos son dependientes de la dosis y acumulativos a través del tiempo de exposición. Además, en los enfermos reumáticos la comorbilidad renal y CV suele asociarse, lo que incrementa el riesgo^{232, 233, 54}.

La disminución de la función renal (elevación de las cifras de creatinina sérica > 1,3 veces el límite normal superior) ocurre con una frecuencia del 1%. Esta elevación se observa por igual en pacientes que reciben dosis terapéuticas de AINE, y es mayor con los AINE que con placebo.

Otro de los efectos secundarios clínicamente relevantes asociados a los AINE es el desarrollo de edemas periféricos, con un riesgo estimado del 3%. Este riesgo es aún mayor cuando se emplean COXIB frente a placebo (5-38%, más alta en los ensayos clínicos en los que el edema es una variable principal en la investigación). Sin embargo, celecoxib a dosis de 200 mg/día no se asoció con incremento del riesgo de edema²³⁶. Esto hace pensar que la presencia de edema no sigue un efecto de clase específico para los COXIB. El desarrollo de insuficiencia cardiaca como consecuencia de la retención de sodio y agua en pacientes susceptibles es otro efecto secundario común a todos los AINE⁸⁹.

1.11.1. Interacciones relevantes de los AINE que pueden afectar a la seguridad renal

En un estudio de cohortes retrospectivo, con un análisis de casos y controles anidado realizado a partir de los datos de 487.372 pacientes tratados con antihipertensivos obtenidos de la UK Clinical Practice Research Datalink, se midió la tasa de insuficiencia renal aguda (IRA) asociada con el uso de la doble y triple asociación de antihipertensivos y AINE. Durante el seguimiento (5,9 años) se registraron 2.215 casos de IRA (tasa de incidencia de 7/10.000 personas y año). La doble terapia con un diurético o un IECA o un ARA II más un AINE no se asoció con un incremento de la tasa de IRA. Sin embargo, el uso de la triple terapia (diurético, más un IECA ó ARA II, más AINE) se asoció con un incremento (RR: 1,31; IC95% 1,12-1,53). En un análisis secundario se observó que el mayor riesgo se registraba en los primeros 30 días de tratamiento (RR: 1,82; IC95% 1,35-2,46)²³⁷.

2-JUSTIFICACIÓN

2-JUSTIFICACIÓN

Dada la alta prevalencia de patologías susceptibles a ser tratadas con antiinflamatorios, los AINE se convierten en uno de los grupos más utilizados en la práctica clínica. Por esta elevada utilización, incluso como automedicación, se trata de uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en la producción de reacciones adversas a medicamentos, siendo las de origen gastrointestinal, cardiovascular y renal las más frecuentes y/o potencialmente graves ^{238,239}.

Importantes revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos y estudios observacionales han llevado a las principales Agencias Reguladoras a emitir recomendaciones tanto a los profesionales sanitarios como a pacientes sobre el uso adecuado de los Coxib y AINE tradicionales (AINEt). En algunas ocasiones, se han modificado las fichas técnicas respecto a precauciones y contraindicaciones y en otras, se han suspendido la comercialización de algún AINE, es el caso de rofecoxib ²⁴⁰, ó cambiado la clasificación a diagnóstico ó uso hospitalario (piroxicam y ketorolaco) ²⁴¹⁻²⁴³. Las últimas recomendaciones emitidas por la European Medicine Agency (EMA), en junio de 2013, vienen a corroborar las conclusiones de años anteriores sobre los diferentes AINE estudiados y cataloga a diclofenaco como un AINE de riesgo similar a los Coxib¹⁹⁵.

Indudablemente, muchas de las medidas de carácter regulatorio o de política de uso racional de los medicamentos, implantadas a nivel del Sistema Sanitario Público desde hace algo más de una década (implantación del visado de Coxib, introducción de indicadores de calidad de prescripción de AINE en los Distritos de Atención Primaria, etc) unidas a la aparición de diferentes notas de seguridad sobre el riesgo cardiovascular de los Coxib y AINEt emitidas por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) han contribuido de alguna manera a la reducción del consumo de estos medicamentos.

Estudios que han analizado la evolución del consumo de AINE tanto a nivel del SNS en general, como en algunos Distritos de Comunidades Autónomas, constatan este hecho ^{244,245}.

Algunas de estas medidas adoptadas en la Comunidad de Andalucía difieren del resto de Comunidades. Por ejemplo, la introducción del visado de los Coxib se produjo un año antes en Andalucía que en el resto de España y meses antes de la alerta de seguridad de celecoxib y rofecoxib²⁴⁶. De igual forma, la suspensión del visado tampoco fue simultánea a nivel nacional y en la comunidad andaluza ²⁴⁷. Esta peculiaridad hace interesante analizar la evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa y relacionarlo cronológicamente con todas las medidas que se han ido sucediendo así como realizar una comparativa con la evolución del consumo de AINE en el Sistema Nacional de Salud.

Los estudios llevados a cabo en España sobre adecuación de tratamientos antiinflamatorios son escasos. Han sido referidos a coxib y generalmente de tipo descriptivo y

con pocos pacientes²⁴⁸(como el realizado en una oficina de farmacia) ó intervenciones informativas-educativas dirigidas a los médicos cuya finalidad era disminuir el consumo de coxib, como los realizados simultáneamente en un Distrito de Cataluña y en otro de la Comunidad Valenciana^{244,249}. La coincidencia en el tiempo de una primera intervención en ambas comunidades con la alerta de seguridad sobre el riesgo cardiovascular de coxib²⁵⁰,y posteriormente con el visado en una segunda intervención en el área valenciana, hace que no se pudiera valorar la efectividad de las intervenciones educativas en la disminución del consumo de coxib, siendo esta reducción similar en toda España²⁵¹.

Tras datos preliminares de un estudio realizado en la misma área de Cataluña años después sobre la adecuación de celecoxib²⁴⁹, se observó que un 17% de pacientes con enfermedad cardiovascular seguían en tratamiento con celecoxib a pesar de la alerta de seguridad y descensos de los consumos de coxib. Es por ello que los autores señalan que las estrategias educativas y administrativas deben de ir acompañadas de estrategias de adecuación²⁴⁹.

Sin embargo, a pesar de estas circunstancias, en la actualidad los AINE continúan siendo uno de los grupos más utilizados. Y lo que es más, diclofenaco junto a naproxeno e ibuprofeno han sido los AINE recomendados en el SAS como de primera elección.

Considerando la amplia evidencia científica sobre el riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de los AINE, se hace necesario evaluar si en la práctica clínica habitual, los profesionales sanitarios tienen en cuenta las recomendaciones realizadas por la AEMPS y la Europea Medicine Agency (EMA)²⁰⁴.

Por todo lo expuesto anteriormente, es de importancia para los resultados en salud y seguridad de los pacientes tratados con AINE, el evaluar la adecuación de los tratamientos antiinflamatorios, según las recomendaciones actualizadas de la EMA y AEMPS, teniendo en cuenta tanto el perfil de riesgo gastrointestinal y cardiovascular de los pacientes, como la elección del AINE según su toxicidad y así garantizar la seguridad de los tratamientos. Máxime cuando la población que utiliza estos tratamientos no solo es muy numerosa sino que también es manifiestamente vulnerable dado que suelen ser pacientes mayores de edad, con comorbilidades y polimedicados, y por tanto, más susceptibles de interacciones y reacciones adversas.

Por otra parte, se hace necesario desarrollar estrategias que, de forma continuada en el tiempo, informen al clínico y faciliten la revisión de posibles errores en la prescripción de estos tratamientos que puedan afectar la seguridad de los pacientes ²⁵²⁻²⁵⁴.

La implantación del sistema electrónico de prescripción de recetas en la comunidad andaluza (RXXI), desde hace más de una década, y su amplia utilización por los médicos (más del 96% de prescripciones), ofrece una oportunidad para detectar errores de prescripción ²⁵⁵.

La importancia de la revisión clínica de la prescripción de un paciente, en el que se detecta una posible prescripción inadecuada por potenciales problemas de seguridad, deriva de la oportunidad que nos ofrece para confirmar si estamos ante un posible error de prescripción o por el contrario estamos ante una situación clínica que justifica la prescripción²⁵⁶.

El propósito de este trabajo de investigación es por una parte realizar un análisis descriptivo de la evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa de forma comparada con el Sistema Nacional de Salud desde el año 2000 a 2013 y por otra parte, evaluar la efectividad de dos intervenciones farmacéuticas: una para reducir potenciales errores de prescripción electrónica de AINE que puedan afectar a la seguridad de los pacientes y otra para adecuar los tratamientos AINE a las recomendaciones de la AEMPS.

Las estrategias pretenden contribuir además a la creación de una cultura de seguridad, por lo que no sólo es interesante actuar sobre los errores ó inadecuaciones que se informan, sino generar conocimiento y cambio en los hábitos de prescripción.

3-OBJETIVOS

3-OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar la efectividad de dos intervenciones para adecuar los tratamientos antiinflamatorios (AINE) en pacientes del Distrito Huelva-Costa.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Analizar la evolución del consumo de AINE en el Distrito Sanitario Huelva-Costa, de forma comparada a nivel nacional, desde el año 2000 al 2013 y relacionar cronológicamente las posibles medidas influyentes.

- **PRIMERA INTERVENCIÓN:**

- Detectar potenciales problemas de prescripción electrónica de AINE que puedan afectar a la seguridad de los pacientes.
- Valorar la reducción de tales problemas tras la revisión de los tratamientos por parte de los médicos.
- Analizar los motivos por el que los médicos no han intervenido en todos los problemas comunicados.

- **SEGUNDA INTERVENCIÓN:**

- Describir el perfil de pacientes en tratamiento con AINE.
- Calcular el riesgo vascular y determinar los factores de riesgo gastrointestinal de los pacientes en tratamiento con AINE.
- Caracterizar las inadecuaciones de tratamientos antiinflamatorios según las indicaciones de fichas técnicas, el riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de los pacientes.
- Evaluar la efectividad de la intervención: recomendaciones aceptadas por los médicos ó intervenciones realizadas. Impacto de la intervención. También se valorará las respuestas recibidas por los médicos.

4- METODOLOGÍA

4- METODOLOGÍA

4.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se realiza en el ámbito de la Atención Primaria, en el Distrito Sanitario Huelva-Costa.

El Distrito Huelva-Costa está integrado por 14 centros de salud (siete urbanos y siete rurales), que da cobertura a una población de 291.708 habitantes.

4.2. TIPOS DE ESTUDIOS:

Se realizaron 3 tipos de estudios:

- Un estudio observacional descriptivo respecto a la evaluación del consumo de AINE: Estudio de evaluación del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa durante el período 2000-2013.
- Un estudio cuasi-experimental antes/después de una intervención sin grupo control: Intervención farmacéutica para reducir potenciales problemas de prescripción de AINE.
- Una intervención farmacéutica para adecuar los tratamientos AINE y mejorar la seguridad de los pacientes.

4.3. ESTUDIO DE EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE AINE EN EL DISTRITO HUELVA-COSTA DURANTE EL PERÍODO 2000-2013.

4.3.1. Tipo de estudio: estudio observacional descriptivo.

4.3.2. Muestra: recetas de AINE (grupo M01A de la Clasificación ATC de la OMS²⁵⁷), prescritas en el Distrito Huelva-Costa, y facturadas con cargo al Servicio Andaluz de Salud (SAS) durante el período 2000 a 2013. Los subgrupos terapéuticos y principios activos han sido:

M01AA Butilpirazolidinas: Fenilbutazona, oxipizona

M01AB Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, dexibuprofeno, dexketoprofeno, fenbufen, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno.

M01AC Oxicam: Lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam

M01AE Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas: Aceclofenaco, acemetacina, diclofenaco, diclofenaco/misoprostol, indometacina, indometacina/prednisona, ketorolaco trometamol, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, algedrato/indometacina.

M01AG Fenamatos: Meclofenamato sódico, ácido mefenámico.

M01AH Coxib: Celecoxib, etoricoxib, rofecoxib

M01AX Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos: Condroitín sulfato, condroitínsulfatasa, diacereína, glucosamina, isonixino, morniflumato, nabumetona, ácido niflúmico, nimesulida, oxaceprol, oxaceprol/tocoferol succinato.

4.3.3. Variables: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD), de los anteriores subgrupos farmacológicos y principios activos de AINE facturados anualmente en el período de estudio (2000-2013).

Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre Estudios de Utilización de Medicamentos²⁵⁷, los consumos de las especialidades farmacéuticas se han expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos. Las DDD de los principios activos las establece la OMS y están publicadas en la web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology²⁵⁷.

La base de datos Microstrategy permite explotar las DDD de forma automática.

Las cifras oficiales de población se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística (datos del padrón municipal)²⁵⁸ y tiene revisiones anuales. Se ha considerado todos los habitantes de todos los municipios que integra el Distrito Huelva-Costa.

Una utilización de 20 DHD en un año determinado puede ser interpretada como si cada día de dicho año un promedio de 20 de cada 1.000 habitantes hubiesen recibido una DDD del medicamento.

Se debe tener en cuenta que la DDD es una unidad técnica de medida y que no necesariamente refleja la dosis diaria realmente prescrita o utilizada por el paciente, aunque debería aproximarse a ella. Las discrepancias entre la DDD y la dosis realmente utilizada por la población pueden hacer que los resultados expresados en DDD sobreestimen o infraestimen el uso real del medicamento. Además, los datos manejados no permiten conocer el cumplimiento de los tratamientos; por eso, los términos utilización (o consumo) no se emplean en un sentido literal.

4.3.4. Procedimiento: A través de la explotación de la base de datos Microstrategy se obtuvieron las DDD de envases dispensados en oficinas de farmacias con cargo al Servicio Andaluz de Salud (SAS), no incluye por tanto el consumo a cargo de mutualidades (MUFACE, ISFAS, MUGEJU) o de otras entidades aseguradoras, el consumo hospitalario, el procedente de recetas privadas, ni la dispensación sin receta (básicamente automedicación).

Hay que puntualizar que dicha base de datos sólo contenía información de DDD desde el año 2000 para los COXIB, y a partir de 2001 para el resto de AINE.

4.3.5. Análisis de datos: Se obtuvieron las DHD anuales en el período de estudio a nivel nacional y del Distrito Huelva-Costa, tanto de la totalidad de los AINE estudiados como de cada subgrupo terapéutico. Se representaron estos datos en gráficos para mostrar la evolución de los consumos de forma individual para el Distrito ó comparada con el SNS. Se analizaron las posibles medidas influyentes en la variación de los consumos. De este modo, se tuvieron en cuenta todas las Notas Informativas de Seguridad sobre AINE emitidas por la AEMPS desde el año 2000 al 2013, normativas de visado en el SNS y SAS e Indicadores relacionados con prescripción de AINE que formaban parte de los objetivos anuales de los diferentes Contratos Programas acordados entre el Distrito Huelva-Costa y el SAS en el período de estudio (se referencian posteriormente en el estudio de evaluación del consumo).

Para realizar una comparativa con las DHD nacionales, se ha considerado el informe de utilización de AINE en España, publicado en enero de 2014 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), donde se describe los consumos de AINE por subgrupos terapéuticos desde el año 2000 hasta 2012²⁴⁷.

4.4. INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA PARA REDUCIR POTENCIALES PROBLEMAS DE PRESCRIPCIÓN DE AINE

4.4.1. Marco general de la investigación

Dentro de la perspectiva del paciente, y bajo el objetivo estratégico del Servicio Andaluz de Salud de implementar actuaciones que contribuyan a incrementar la seguridad de los usuarios, se enmarca el objetivo de "Revisión de pacientes con potenciales problemas de prescripción (RP4)" que pretende potenciar el uso seguro de los medicamentos con el fin de evitar posibles problemas relacionados con el mismo.

En el año 2011 se creó un grupo de trabajo multidisciplinar (médicos, enfermeros y farmacéuticos) a nivel regional, para la selección de potenciales problemas de prescripción en los pacientes polimedcados mayores de 65 años. Se tomaron en cuenta listas de problemas validadas y publicadas: criterios STOPP, Criterios Beers, Criterios Berdot et al (BMC), criterios Priscus²⁵⁹⁻²⁶⁴.

El farmacéutico investigador de este Proyecto, formó parte del grupo panelista Delphi (metodología Delphi)²⁶⁵ para la priorización de todos los problemas. Los problemas se priorizaron según gravedad, frecuencia, valoración social (interés mostrado por el médico en la resolución del problema) y vulnerabilidad (solución factible ó no) mediante un método Delphi a dos vueltas.

Los problemas relacionados con los AINE fueron unos de los priorizados y su reducción constituyó uno de los objetivos propuestos en el Contrato Programa de 2013 de los Distritos de Atención Primaria.

4.4.2. Tipo de estudio: estudio cuasi-experimental antes/después sin grupo control.

4.4.3. Muestra: La muestra de estudio estaba formada por todas las incidencias detectadas por potenciales problemas seleccionados de prescripción de AINE, en las prescripciones activas de recetas electrónicas del SAS, de los centros de salud del Distrito Huelva-Costa efectuadas en dos fases, marzo y agosto de 2013.

Se incluyeron todos los problemas potenciales seleccionados con AINE (grupo M01A de la Clasificación ATC). Se excluyeron los principios activos diacereina, glucosamina, condroitín.

4.4.4. Variables:

- Todas las incidencias detectadas por potenciales problemas de prescripción de AINE antes y después de la intervención

Se seleccionaron los siguientes problemas potenciales de AINE, que podían ser explotados a través del sistema de prescripción electrónica, y cuya reducción formaba parte de los objetivos del Contrato Programa 2013:

- Prescripción de dos AINE durante un periodo superior a dos meses^{239,263}.
- Pauta de un AINE por un periodo superior a 3 meses en mayores de 65 años^{260,262}.
- Prescripción concomitante de un AINE con un antihipertensivo, un anticoagulante o un antiagregante^{237, 260, 262}.

4.4.5. Procedimiento

Los potenciales problemas fueron explotados por los Servicios Informáticos del SAS mediante la base de datos de prescripciones electrónicas.

El Servicio de Farmacia del Distrito accedió a la información a través de la base de datos FARMA y tras obtención de los informes, realiza una intervención cuyo objetivo es la reducción de estos problemas.

El estudio fue planificado en dos fases, por decisión de los Servicios Informáticos de SAS, tras las cuales se evalúan los resultados obtenidos. Se tiene en cuenta que a lo largo del estudio pueden surgir nuevos problemas que también entran dentro del análisis.

1ª Fase: Disponibilidad de informes de prescripciones activas a 31 de marzo de:

- Dos AINE durante un periodo superior a 2 meses
- AINE pautados por un periodo superior a 3 meses en mayores de 65 años

2ª Fase: Disponibilidad de informes de prescripciones activas a 31 de agosto de:

- Un AINE y un fármaco antihipertensivo, antiagregante plaquetario o anticoagulante oral
- AINE pautados por un periodo superior a 3 meses en mayores de 65 años (distintos de los ya comunicados en el primer corte)

La intervención realizada por el Servicio de Farmacia del Distrito consistió en que los dos farmacéuticos titulares (que previamente se habían formado sobre el tema) impartieron una sesión de dos horas en cada centro de salud mediante una presentación en power point. En esta sesión se informó a los médicos sobre el proyecto (que, además, formaba parte de los objetivos del contrato-programa del año 2013), se impartió formación actualizada sobre los AINE, se entregó documentación de apoyo y se recomendó bibliografía. Para asegurar que la información le llegaba a todos médicos, se realizó control de la asistencia mediante hoja de firmas. Estas sesiones se realizaron entre los meses de enero a febrero de 2013 pasando por los 14 centros de salud.

Después de la realización de todas las sesiones en los centros, y tras acceder a la base de datos FARMA, el Servicio de Farmacia del Distrito emitió un informe personalizado por clave médica en formato PDF, que incluía por paciente la descripción de los posibles problemas detectados y medicamentos implicados, el número único de historia de salud (NUHSA), edad,

duración, posología y fecha de inicio del tratamiento. Este informe se envió en sobre cerrado a cada facultativo junto al material de apoyo para la revisión de tratamientos que, además, incorporaba claves para la mejora de la prescripción y bibliografía en la que se sustentaba las recomendaciones (ANEXO 1).

En el caso de que el médico considerara que el tratamiento relacionado con el problema pudiera darse por finalizado o tener una alternativa, lo esperable era que anulara la prescripción y eliminara así el problema de seguridad, para lo cual debía dejar registro en la historia clínica e informar al paciente en su próxima visita.

En caso de prescripción justificada, era necesario dejar registrado en la historia clínica que se había realizado dicha revisión y que la decisión, basada en el análisis beneficio/riesgo, se le había proporcionado al paciente.

Se entregaron informes para la revisión de los problemas potenciales encontrados a 168 médicos y se les pidió, a efectos de evaluación, que anotaran abiertamente al lado de cada problema la actuación llevada a cabo, especialmente el motivo de decidir continuar con el tratamiento antiinflamatorio, y reenviaran dichos informes con las anotaciones pertinentes al Servicio de Farmacia. La revisión clínica finalizó en mayo y octubre de 2013 respectivamente para cada fase.

4.4.6. Análisis de los datos: En esta investigación se analiza el histórico de los potenciales problemas de prescripción de AINE previa a la intervención con los resultados obtenidos tras la misma en el año 2013. Se analizó el conteo de problemas totales existentes a través de la base de datos Microstrategy antes/después de la intervención.

Problemas antes de la intervención: todos los problemas detectados antes de la intervención, expresados como notificados (fueron comunicados a los médicos para su supresión).

Problemas después de la intervención: todos los problemas contabilizados después de la intervención, incluyen los problemas notificados que no fueron suprimidos más los nuevos generados.

El indicador de monitorización se calculó según la fórmula:

% de reducción: $[(A-B) / A] \times 100$

A: nº de problemas de prescripción al inicio

B: nº de problemas de prescripción al final

La contabilización de problemas tras la intervención en cada fase se explota en los meses de junio y noviembre de 2013 respectivamente.

Los resultados se expresan como porcentaje de reducción de problemas antes/después de la intervención y como reducción de problemas notificados.

4.5. INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA PARA LA ADECUACIÓN Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON AINE EN LOS PACIENTES

4.5.1. Muestreo: La muestra de pacientes se obtuvo a través de la explotación de la base de datos de recetas electrónicas facturadas al Servicio Andaluz de Salud (base de datos Microstrategy). Se realizó una consulta de búsqueda de AINE facturados en el período de septiembre a noviembre de 2013, correspondientes a recetas dispensadas a pacientes de los 14 centros de salud.

Se filtraron todas las dispensaciones por paciente (identificado por número único de historia de salud: NUHSA) de tres o más envases en dicho período con objeto de detectar posibles tratamientos crónicos, contabilizándose un total de 3.883 sujetos. Se ha partido de estudios previos que marcan aproximadamente en un 23% los usuarios crónicos de AINE¹⁸⁶.

Para conseguir una precisión del 5% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico Normal con corrección para poblaciones finitas al 95% bilateral, asumiendo que la proporción esperada es del 23% y que el tamaño total de la población es de 3883, la muestra del estudio sería 255 pacientes. Se añadió un 5% (porcentaje esperado de pérdidas) obteniendo una muestra final de 262 pacientes. Partiendo de los datos reales de distribución de pacientes por los distintos centros, un cálculo ponderado de la muestra necesaria estratificada por cada centro, nos ofrecería la siguiente distribución (tabla10):

Tabla 10: Pacientes a reclutar por centro de salud

Datos reales de distribución: septiembre-noviembre 2013		Fracción de muestreo
C.S. Punta Umbría	277	19
C.S. El Molino	225	15
C.S. Los Rosales	331	22
C.S. Lepe	260	18
C.S. La Orden	367	25
C.S. Isla Cristina	346	23
C.S. Isla Chica	121	8
C.S. Huelva - Centro	267	18
C.S. Cartaya	223	15
C.S. El Torrejón	258	17
C.S. Adoratrices	199	14
C.S. Aljaraque	233	16
C.S. Andévalo	368	25
C.S. Ayamonte	408	27
TOTAL	3883	262

C.S. Centro de Salud.

Los pacientes fueron seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple.

4.5.2. Criterios de inclusión:

- Paciente mayor de edad.
- Paciente asignado a un médico de familia del Distrito.
- En tratamiento activo con algún AINE (grupo M01A de la Clasificación ATC de la OMS) pautado a través de receta electrónica.

4.5.3. Criterios de exclusión:

- Menor de edad
- Paciente asignado a una clave que no pertenezca al Distrito.
- Paciente que, al revisar el tratamiento, no tiene pautado AINE.
- Paciente en tratamiento exclusivo con alguno de los siguientes fármacos del grupo M01A: glucosamina, diacereína y condroitín.

4.5.4. Variables: Se obtuvo la información necesaria, relativa a las diferentes variables estudiadas, a partir de los datos recogidos en las historias de salud digital (DIRAYA) de cada uno de los pacientes, y se registraron en el cuaderno de recogida de datos, creado para este fin (ANEXO 2). La recogida de datos se efectuó de enero a abril de 2014.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Variables demográficas: Edad y sexo.
- Tipo de centro donde pertenece el paciente: rural ó urbano
- AINE: principio activo y número.
- Patología por la cual está prescrito el AINE.
- Duración del tratamiento con AINE: desde 1 a < 3 meses, de 3 a 12 meses y > 12 meses.
- Prescripción de fármaco gastroprotector y tipo.
- Diabetes
- Fumador
- Cifra de Tensión arterial sistólica
- Cifra de Tensión arterial diastólica
- Colesterol total (mg/dl)
- Colesterol HDL (mg/dl)
- Colesterol LDL (mg/ dl)
- Estimación del riesgo vascular (RV): Se siguieron las recomendaciones recogidas en el Proceso Asistencial Integrado Riesgo Vascular del año 2010 de la Consejería de la Junta de Andalucía, y se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular del año 2012^{266, 267}. Se utilizó la tabla de Score calibrada para países de bajo riesgo, como es nuestro caso, y la tabla sobre riesgos relativos (que estratifica el riesgo en personas jóvenes) (ANEXO 3).
- Factores de riesgo gastrointestinal (GI)^{73, 268}:
 - Historia previa de úlceras o complicaciones.
 - Edad avanzada (>65 años)
 - Tratamiento concomitante con anticoagulantes, corticoides orales, inhibidores de la recaptación de serotonina.
 - Presencia de comorbilidad grave (enfermedad cardiovascular, renal o hepática severa).

- Tratamiento con AINE a dosis altas durante períodos prolongados.
- Tratamiento simultáneo con ácido acetil salicílico (AAS) a dosis baja.
- Tratamiento simultáneo con otros antiagregantes.
- Factores renales: Existencia de insuficiencia renal y tipo (leve, moderada, grave).
- Otras informaciones respecto a la Ficha Técnica del AINE prescrito:
 - Indicación autorizada.
 - Dosis adecuada.
 - Contraindicación y tipo.
 - Interacciones de AINE con:
 - Diuréticos
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II)
 - Diuréticos más IECA ó ARA II
 - Inhibidores de la Recaptación de Serotonina
 - Corticoides orales
 - AAS a dosis bajas
 - Antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes
 - Otros AINE
 - Litio
 - Interacción de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol

Respecto a las interacciones de AINE con medicamentos, a parte de las fichas técnicas, se consultaron distintas bases de datos: Bot Plus, Stockley y Micromedex y se realizó una búsqueda en la literatura científica que respaldara las interacciones con la evidencia al respecto. Se seleccionaron las más frecuentes y relevantes desde el punto de vista de riesgo cardiovascular y renal como: diuréticos, IECA y/o ARAII^{157,228,237} y AAS a dosis bajas ²⁰⁵⁻²¹²; desde el punto de vista de riesgo gastrointestinal como inhibidores de la recaptación de serotonina¹¹⁸⁻¹²³, corticoides orales¹¹⁶, AAS a dosis baja¹⁰²⁻¹¹², otros antiagregantes plaquetarios¹¹³⁻¹¹⁵, anticoagulantes ⁹⁰⁻¹⁰¹, otros AINE ⁸⁶⁻⁸⁹ y por último, la de litio²⁶⁹ por su gravedad y coincidencia en todas las bases consultadas.

En cuanto a la posible interacción de clopidogrel con los Inhibidores de la Bomba de Protones ²¹⁹⁻²²⁷, la evidencia científica no es aún concluyente.

4.5.5. Intervención:

Tras finalizar la recogida de datos, se procedió con una intervención farmacéutica, consistente en realizar una propuesta a los facultativos para intentar adecuar los tratamientos AINE sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas (disponibles en www.aemps.gob.es), y en función de los factores de riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de cada paciente, según recomienda la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ²⁰⁴.

Cada facultativo recibía en un sobre individualizado un informe con las propuestas formuladas sobre sus pacientes, con una nota previa explicativa de los objetivos de este estudio (ANEXO 4). El médico debía reenviar al Servicio de Farmacia dicho informe con las actuaciones llevada a cabo por cada paciente.

Se seleccionaron a pacientes que en el momento de la recomendación continuaban con el tratamiento antiinflamatorio activo en la receta electrónica y presentara alguna de las siguientes inadecuaciones sobre las que el farmacéutico intervino:

- Una indicación del AINE no autorizada en la Ficha Técnica del medicamento en cuestión.
- Una dosis no adecuada a la descrita en Ficha Técnica según las condiciones de utilización.
- Una duración de tratamiento antiinflamatorio de un año ó más.
- Una contraindicación.
- Duplicidad de AINE.
- Elección de AINE no ajustada al riesgo cardiovascular del paciente.
- Elección del AINE no ajustada al riesgo gastrointestinal del paciente y necesidad de IBP en pacientes de alto riesgo que no lo tenían pautado.

La recomendación sobre estas inadecuaciones se complementaba con un abordaje más amplio donde se analizaban además las interacciones relevantes de los AINE con otros fármacos que pudieran afectar a la seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal de los pacientes.

Desde el punto de vista cardiovascular y renal se destacaban las interacciones de AINE y doble terapia antihipertensiva (IECA/ARA II+diurético), principalmente en pacientes con insuficiencia renal. Desde el punto de vista de riesgo gastrointestinal se destacaban las interacciones con anticoagulantes, antiagregantes, corticoides orales, inhibidores de la recaptación de serotonina y/o necesidad de IBP en algún caso.

4.5.6. Evaluación de la efectividad de la intervención.

Se realizaron las siguientes mediciones:

- Número de recomendaciones realizadas por el farmacéutico.
- Número de recomendaciones de las que se obtuvo respuesta por parte del médico. Entendiéndose respuesta, a la contestación del médico sobre la propuesta formulada por el farmacéutico sobre el tratamiento AINE. Bien aceptando ó no la recomendación.
- Número de intervenciones realizadas ó recomendaciones aceptadas por el médico. Se ha considerado una intervención al proceso de adecuación del tratamiento AINE en un paciente, desde la detección de alguna inadecuación y recomendación farmacéutica hasta la aceptación del médico de esta recomendación con la consiguiente actuación sobre la prescripción.
- Impacto de la intervención: $(\text{número de intervenciones realizadas} / \text{número de intervenciones posibles}) \times 100$

4.5.7. Procedimientos estadísticos: Para describir variables cuantitativas se utilizó la media como resumen numérico y la desviación típica como estimación de la dispersión. Para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Se obtuvieron intervalos de confianza al 95% de los resultados principales.

Para comparar variables cualitativas se utilizó la Chi-cuadrado de Pearson. Así mismo se realizó un análisis estratificado.

Se verificaron las condiciones de aplicación.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS:

Para el desarrollo de esta investigación se ha considerado la legislación vigente, en particular:

- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (L.O.P.D). Atendiendo a dicha ley, y con el fin de proteger los datos de carácter confidencial de los pacientes, se identificó a éstos con su NUHSA (Número Único de Historia de Salud de Andalucía) precedido por las iniciales DHC (Distrito Huelva-Costa).
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Decreto 232/2002 por el que se regulan los órganos de ética e investigación sanitarias y los Ensayos clínicos en Andalucía.

Este Proyecto de Investigación fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica de la provincia de Huelva. Tuvo la autorización correspondiente de la Dirección del Distrito Huelva-Costa para su ejecución.

5- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE AINE EN EL DISTRITO HUELVA-COSTA DE 2000 A 2013

En la última década se ha modificado la oferta de AINE que pueden ser prescritos con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) por la irrupción en el mercado de nuevos principios activos o la introducción de restricciones en su prescripción y/o dispensación (ej.: paso a uso hospitalario). Asimismo, se han llevado a cabo modificaciones de sus condiciones de uso o suspensiones de la autorización de comercialización tras el análisis de nuevos datos sobre riesgo cardiovascular ^{183,184, 188,189,195, 250,240.270-272}, gastrointestinal ^{188,241-243}, hepático ²⁷³, o por causar reacciones adversas dermatológicas ^{271,188, 241}. Finalmente, se han producido anulaciones de la autorización de comercialización a petición de los titulares de dichas autorizaciones por motivos comerciales.

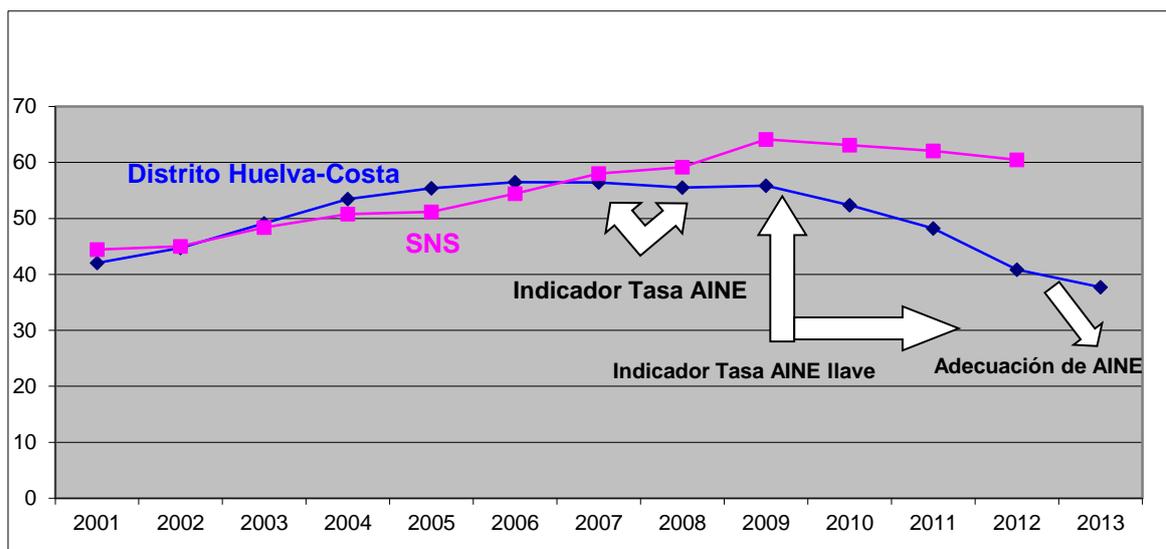
El consumo de AINE en España, teniendo en cuenta todos los subgrupos terapéuticos incluidos en la muestra de estudio, ha pasado de 44,46 DHD en el año 2001 a 60,48 DHD en el año 2012, lo que supone un incremento del 36,03%²⁴⁷. En cambio, el consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa, ha pasado de 42,06 DHD en 2001 a 40,85 DHD en 2012 (descenso del 2,87%) y 37,69 DHD en 2013 (descenso del 10,38%) (tabla11).

Tabla 11: Evolución del consumo anual de AINE en el Sistema Nacional de Salud y en el Distrito Huelva-Costa. Datos expresados enDHD. 2001-2013

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Distrito	42,06	44,75	49,13	53,44	55,41	56,50	56,41	55,53	55,85	52,36	48,22	40,85	37,69
SNS	44,46	45	48,38	50,77	51,15	54,45	58,02	59,15	64,1	63,07	62,09	60,48	

En la representación gráfica de la evolución anual de consumos (figura 6), se observa un ascenso gradual, tanto a nivel nacional como en el Distrito Sanitario Huelva-Costa del consumo general de AINE hasta 2007, siendo algo más elevado en el Distrito a partir de 2003. A partir de 2007 decrece, discretamente al principio, en el Distrito Huelva-Costa. En cambio, en el SNS continúa ascendiendo hasta 2009, fecha tras la cual ambas líneas experimentan un descenso, mucho más marcado en el Distrito.

Figura 6: Evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud desde 2001 a 2013.



Según un estudio realizado por la AEMPS durante los años 1990 a 2003²⁴⁶, el importante incremento del consumo de AINE en España, sobre todo a partir de 1998 puede tener su explicación al aumento concomitante de consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) tras demostrarse la eficacia de omeprazol en la prevención de las complicaciones gastrointestinales asociadas al uso de AINE ^{143,145}. En 1999 se autorizó en España dicha indicación. Tanto el uso concomitante de IBP como el tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* habrían ampliado el sector de población candidata a recibir AINE, en el que incluiría a los pacientes con riesgos gastrointestinales a los que antes, por prudencia, no se les prescribirían.

A lo largo del periodo se han comercializado nuevos AINE en España como el derivado arilpropiónico dexibuprofeno (2001) y el inhibidor de la COX-2 etoricoxib (2005). Además se han introducido nuevas combinaciones a dosis fijas: ibuprofeno/codeína (2008) y naproxeno/esomeprazol (2011).

Por otro lado a lo largo del periodo de estudio se han dejado de comercializar diferentes AINE¹: salsalato (2001), fenbufeno (2002), nimesulida (2002)²⁷³, oxipizona (2003), ácido meclofenámico (2004), rofecoxib (2004)²⁴⁰, diflunisal (2007), fosfosal (2007), fosfosal/codeína (2007), proglumetacina (2009), sulindaco (2009), tolmetina (2009), ácido acetilsalicílico (AAS)/bencidamida (2009), AAS/codeína/paracetamol/cafeína (2009), oxaceprol (2011) acemetacina (2012) y feprazona (2012).

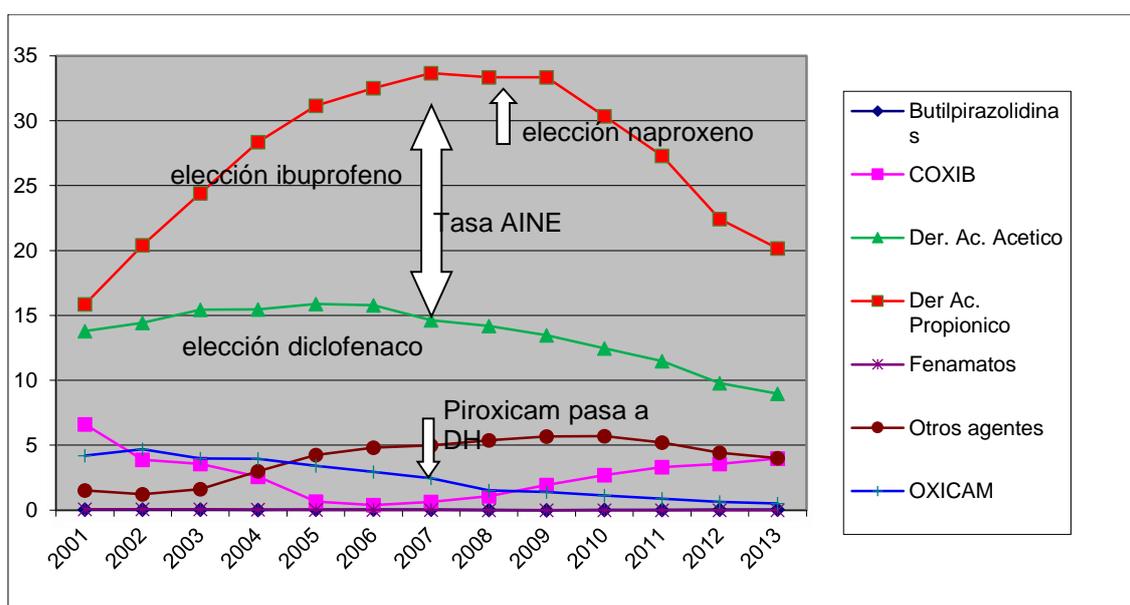
A continuación analizamos más detalladamente la evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa por cada subgrupo farmacológico durante los años 2001 a 2013 y desde el año 2000 para coxib (tabla 12). Realizamos además una comparativa con los consumos a nivel nacional.

Tabla 12: Evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa por subgrupos farmacológicos, 2001-2013. Datos expresados en DDD/1000 habitante y día (DHD).

AINE	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Butilpirazolidinas	0,03	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,01	0,00	0,02	0,03	0,05	0,04
COXIB	6,60	3,89	3,57	2,58	0,65	0,38	0,64	1,08	1,95	2,71	3,31	3,55	3,98
Der. Ac. Acético	13,78	14,43	15,43	15,47	15,88	15,80	14,62	14,19	13,48	12,47	11,49	9,77	8,98
D.Ac. Propiónico	15,87	20,40	24,42	28,36	31,17	32,51	33,67	33,34	33,35	30,34	27,31	22,43	20,16
Fenamatos	0,07	0,08	0,07	0,04	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Otros agentes	1,51	1,21	1,62	3,00	4,25	4,81	4,98	5,38	5,67	5,69	5,20	4,41	4,00
OXICAM	4,20	4,70	3,98	3,95	3,40	2,96	2,45	1,52	1,39	1,13	0,88	0,64	0,52
TOTAL	42,06	44,75	49,13	53,44	55,41	56,50	56,41	55,53	55,85	52,36	48,22	40,85	37,69

Los derivados del ácido propiónico representan el subgrupo más prescrito con diferencia, seguidos de los derivados del ácido acético y sustancias relacionadas aunque en claro descenso. Otros subgrupos como COXIB se mantienen en menor proporción pero en discreto ascenso (figura 7).

Figura 7: Evolución del consumo de AINE en el Distrito Huelva-Costa por subgrupos farmacológicos. 2001-2013



5.1.1. DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO.

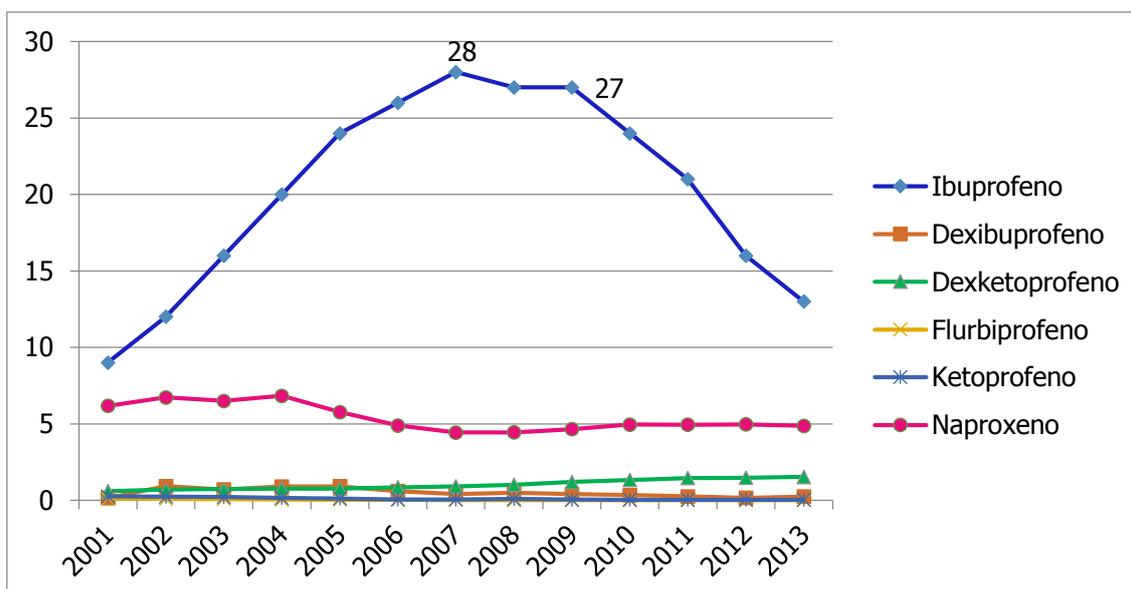
Los derivados del ácido propiónico, subgrupo más prescrito, experimentaron un amplio ascenso en el Distrito, alcanzando su punto más alto en 2007 (incremento del 112%). Ibuprofeno era el principio activo responsable de la mayoría del consumo del grupo (83,16%), representando el 49,38% del consumo total de AINE en ese año (tabla 13).

Tabla 13: Consumo de derivados del ácido propiónico en DHD. Distrito Huelva-Costa

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Ibuprofeno	9	12	16	20	24	26	28	27	27	24	21	16	13
Dexibuprofeno	0,14	0,92	0,70	0,90	0,91	0,60	0,40	0,48	0,40	0,34	0,26	0,16	0,25
Dexketoprofeno	0,60	0,69	0,74	0,77	0,77	0,85	0,91	1,02	1,20	1,33	1,46	1,48	1,53
Flurbiprofeno	0,12	0,09	0,08	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
Ketoprofeno	0,26	0,23	0,21	0,15	0,12	0,06	0,06	0,09	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04
Naproxeno	6,17	6,73	6,50	6,83	5,77	4,89	4,43	4,44	4,65	4,95	4,94	4,96	4,87
TOTAL	15,86	20,40	24,42	28,36	31,17	32,51	33,67	33,34	33,35	30,34	27,31	22,43	20,16

En la figura 8 se observa como ibuprofeno es el principio activo más utilizado con diferencia. Su consumo incrementa sustancialmente desde el año 2000 a 2007, fecha a partir de la cual va descendiendo, fundamentalmente a partir de 2009. Naproxeno es el segundo más prescrito del grupo. Aunque su consumo es mucho menor que ibuprofeno, las DHD no experimentan grandes cambios a lo largo de los años.

Figura 8: Derivados del ácido propiónico. Distrito Huelva-Costa



Desde el año 2003 se diseñaron en el Servicio Andaluz de Salud de Andalucía indicadores de selección de antiinflamatorios, figurando el ibuprofeno y diclofenaco como los AINE de elección en el numerador del indicador. De esta forma, se establecieron objetivos ligados a incentivos económicos en lo que respecta a la prescripción de AINE de elección.

La menor gastrolesividad de ibuprofeno y diclofenaco comparada con otros AINE tradicionales ^{78, 274-277} y mejor coste-efectividad respecto a COXIB fueron determinantes para su recomendación en un principio, máxime a partir de que los acontecimientos cardiovasculares de coxib empezaron a dar la luz.

El año 2007 supone un punto de inflexión en el Distrito, pues se empieza a observar un descenso en la prescripción de ibuprofeno. El descenso del ibuprofeno se situó en un 51,66% desde el año 2007 a 2013.

La explicación a este hecho puede ser debida a que en el CP 2007 ²⁷⁸ se introdujeron además dos indicadores, uno que preconizaba la utilización preferente de paracetamol en indicaciones donde el componente inflamatorio no era predominante (1 g/6-8 h, dosis máxima 4 g/día), por tratarse de un fármaco eficaz y más seguro que los AINE y otro indicador que trataba de reducir el consumo de AINE en general, con objeto de disminuir la morbimortalidad atribuible al efecto de los AINE (efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales). Ambas medidas podían tener un impacto previsible en la seguridad, adecuación y eficiencia en la utilización de antiinflamatorios, atribuyéndose este último a la disminución tanto del consumo de AINE como de la necesidad de indicación de gastroprotección

Los indicadores que se monitorizaron en 2007 se definen a continuación:

- Selección de AINE: porcentaje de prescripción, en DDD, de ibuprofeno y diclofenaco, frente al total de AINE.
- Uso de analgésicos y AINE: porcentaje de prescripción, en DDD, de paracetamol (sólo ó con codeína de 30 mg*), frente al total de DDD AINE (M01A1)+ paracetamol (sólo ó con codeína 30 mg).
- Tasa de prescripción de AINE: $(\text{DDD de AINE}/1000 \text{ tarjetas ajustadas}) \times 100$, es decir, porcentaje de DDD de AINE totales por población ajustada por edad y tipo de farmacia (activo ó pensionista).

*NOTA: en el numerador sólo se incluyen las especialidades farmacéuticas clasificadas por el SAS como categoría A de valor intrínseco. Por ejemplo, no se contabilizaran las presentaciones rectales de diclofenaco por su absorción errática por esta vía.

En definitiva, los objetivos perseguían disminuir el consumo de AINE en aquellas patologías donde el componente analgésico era predominante, y en tal caso, se recomendaba

pautar paracetamol como analgésico de elección. No se consideraron de elección otros analgésicos de bajo riesgo de hemorragia digestiva porque presentan efectos adversos graves (agranulocitosis con metamizol), existe poca evidencia sobre su eficacia (propifenazona), ó poca evidencia sobre su eficacia y seguridad (clonixinato de lisina).

En el CP 2008 y hasta 2012²⁷⁸, se introduce en el indicador de selección a naproxeno como uno de los AINE de elección junto a diclofenaco e ibuprofeno. Sin embargo, las nuevas evidencias llevan a recomendar a ibuprofeno (dosis \leq 1200 mg/día) como el AINE de elección por su menor incidencia de efectos cardiovasculares y gastrointestinales. Si el tratamiento con ibuprofeno falla ó no es tolerado, naproxeno (\leq 1000 mg/día) es una alternativa razonable en los pacientes en los que el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares es significativo. Diclofenaco (dosis \leq 100 mg/día) es una alternativa a ibuprofeno en pacientes de bajo riesgo trombótico por ser menos gastrolesivo que naproxeno. En ambos casos deben usarse a la menor dosis eficaz durante el tiempo estrictamente necesario

A pesar de que naproxeno ha demostrado un mejor perfil cardiovascular que otros AINE, su prescripción se ha mantenido en un nivel por debajo de ibuprofeno y diclofenaco y prácticamente mantenido a lo largo de los años estudiados. Quizás este hecho sea debido a la inercia terapéutica, por ser ibuprofeno y diclofenaco los primeros AINE considerados de elección en el indicador y con mejores perfil gastrointestinal.

Fue a partir del año 2010, cuando se introduce en el CP de los Distritos la condición necesaria, para que puntuase el indicador de elección de AINE (puntuación ligada a incentivo económico), de alcanzar el objetivo estipulado en la tasa de AINE. Es decir, el consumo de AINE no debía ser superior a un determinado valor. Sólo en el caso de que se cumpliera ese criterio, los centros de salud que lograran llegar al objetivo mínimo del indicador de elección de AINE, obtendrían una puntuación ligada a incentivos económicos. El indicador de tasa fue denominado por esta razón un "indicador llave" para que el indicador de elección puntuara. De ahí que se observe un pronunciado descenso de ibuprofeno a partir de esta fecha.

El consumo de ibuprofeno en el Distrito ha estado por encima del nacional hasta 2008, potenciado tal vez por la inclusión de este principio activo en un indicador de selección ligado a incentivos, que no iba acompañado de una tasa de reducción de AINE.

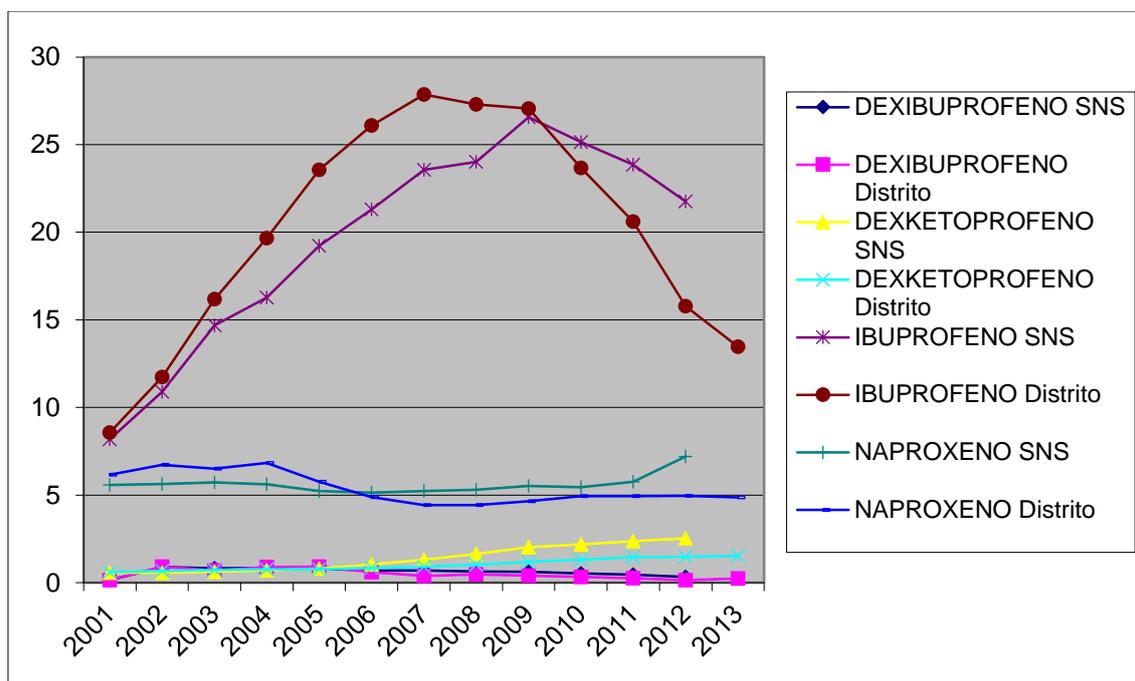
A partir de dicha fecha se aprecia un marcado descenso en el consumo de ibuprofeno, que viene a corroborar lo anteriormente expresado con la introducción del "indicador llave", referente a tasa de AINE, en los Contratos Programas acordados entre el Servicio Andaluz de Salud y Distritos Sanitarios.

Es por tanto deducible que las políticas de gestión encaminadas a realizar un uso racional de medicamentos, traducidas en indicadores relacionados con objetivos, tienen gran influencia en la evolución de los consumos de medicamentos, en este caso, de AINE ^{251, 279}.

Respecto a dexketoprofeno, se observa bastante menor consumo pero en línea discretamente ascendente a partir de 2008. Tal vez, la no contraindicación de este principio activo en pacientes con enfermedad vascular establecida (ictus, infarto de miocardio), al contrario que diclofenaco y COXIB ^{188,189,195}, lo haya convertido en alternativa en este grupo de pacientes.

En la figura 9 se muestra la evolución del consumo de derivados del ácido propiónico en el Distrito de forma comparada con el SNS. Se observa que a partir de 2009, con la introducción del indicador tasa de AINE en el Distrito Huelva-Costa, el descenso del consumo de ibuprofeno es mucho más marcado en el Distrito que a nivel nacional.

Figura 9: Evolución comparada de los derivados del ácido propiónico. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud



5.1.2. DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS.

El consumo de derivados del ácido acético ha disminuido en el Distrito un 34,76%, pasando de 13,77 DHD en 2001 a 8,98 DHD en 2013 (tabla 14), y representan el 23,83% del consumo total de AINE en el último año analizado.

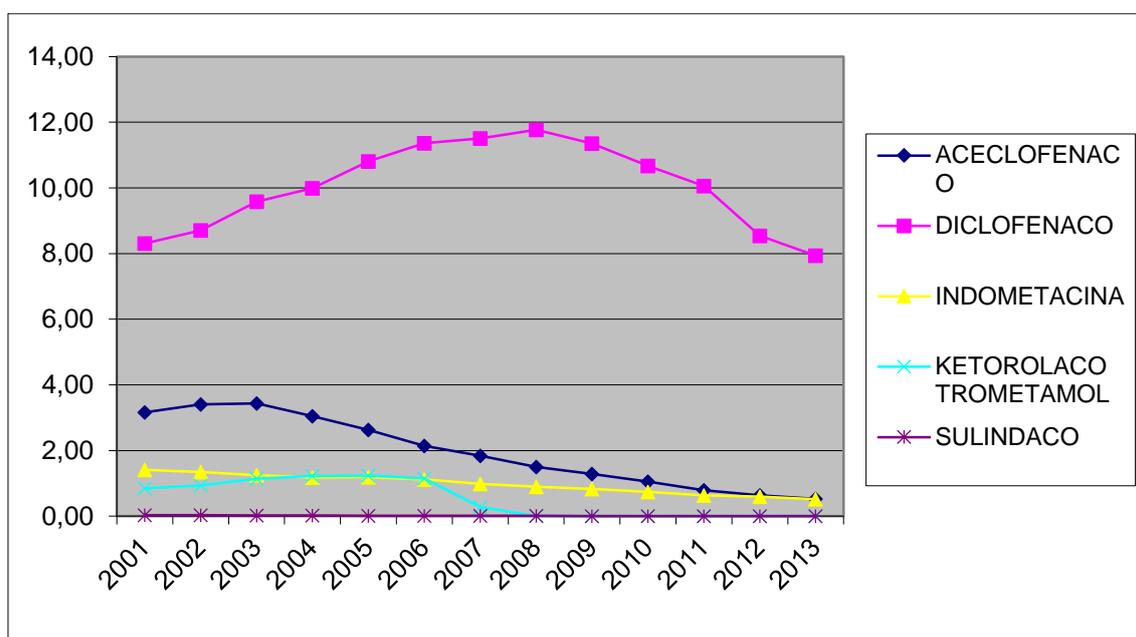
Tabla 14: Consumo de derivados del ácido acético en DHD. Distrito Huelva-Costa

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Aceclofenaco	3,16	3,40	3,44	3,05	2,63	2,14	1,84	1,50	1,29	1,05	0,79	0,64	0,53
Diclofenaco	8,31	8,71	9,58	9,99	10,80	11,36	11,50	11,77	11,36	10,67	10,06	8,54	7,94
Indometacina	1,41	1,34	1,24	1,18	1,19	1,13	0,99	0,89	0,83	0,75	0,64	0,60	0,52
Ketorolaco	0,85	0,93	1,14	1,23	1,24	1,15	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sulindaco	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL	13,77	14,42	15,43	15,47	15,88	15,79	14,62	14,19	13,48	12,47	11,49	9,77	8,98

Desde el año 2008 Ketorolaco no contribuye a la serie con motivo de su cambio de estatus administrativo a medicamento de uso hospitalario (2007) por el riesgo de complicaciones graves de úlcera péptica y daño renal agudo²⁴³.

Diclofenaco fue el segundo AINE más consumido a lo largo del período de estudio, después de ibuprofeno. La evolución del consumo de diclofenaco sigue el mismo patrón que ibuprofeno, apreciándose un punto de inflexión en 2007. Las mismas circunstancias antes reseñadas con ibuprofeno, respecto a su inclusión en el indicador de selección y posterior introducción del indicador de tasa hacen que se reproduzca el mismo comportamiento (figura 10)

Figura 10: Derivados del ácido acético. Distrito Huelva-Costa



Aceclofenaco, un producto de síntesis española, podría tener un riesgo de hemorragia digestiva similar ó incluso mejor que ibuprofeno según un estudio²⁸⁰. Esta posible ventaja pudiera haber incitado una cierta prescripción aunque luego decrece. Puesto que aceclofenaco se metaboliza en diclofenaco y se relaciona estructuralmente con él, se ha procedido también a evaluar su riesgo cardiovascular.

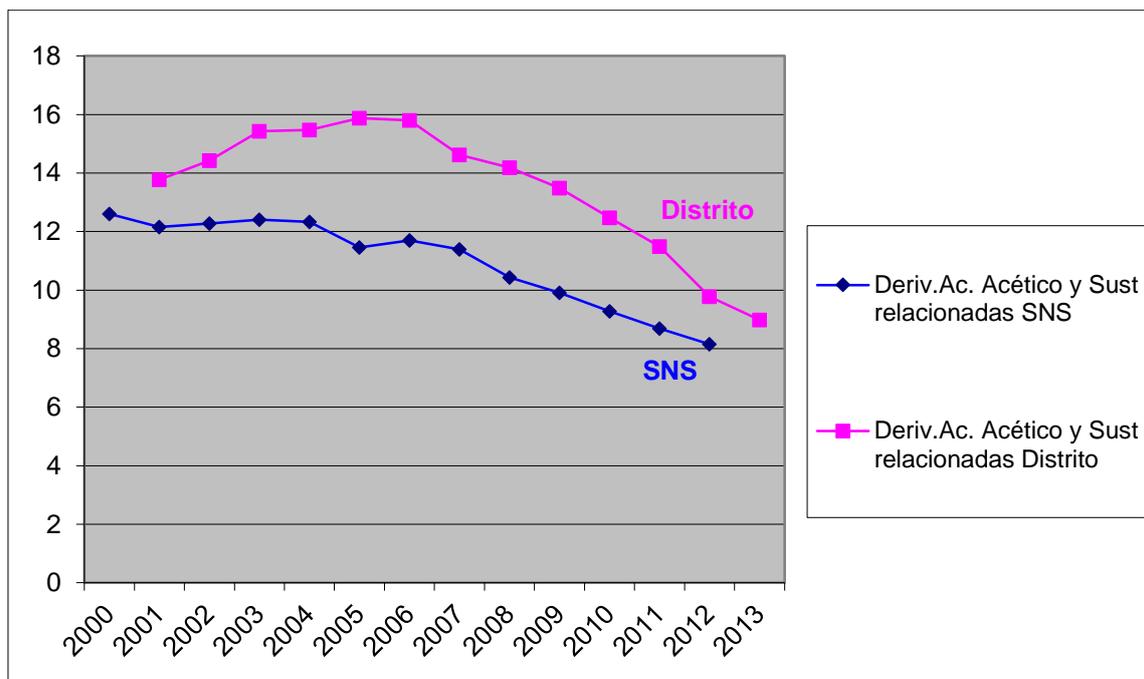
La evaluación realizada ha puesto de manifiesto que el perfil de aceclofenaco es similar al de diclofenaco en lo que respecta al riesgo trombótico. Así los datos procedentes de estudios epidemiológicos recientes^{280,281}, muestran un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, particularmente a altas dosis y durante periodos prolongados de tratamiento) en pacientes tratados con aceclofenaco. En base a dichas conclusiones, la AEMPS establece nuevas contraindicaciones y precauciones de uso semejantes a diclofenaco²⁸² (ANEXO 5).

En la figura 11 se observa la evolución del consumo anual del subgrupo arilacético en el Distrito comparada con el SNS. Los consumos en el Distrito son mayores que a nivel del SNS, circunstancia que puede obedecer a la inclusión de diclofenaco en el indicador como uno de los AINE de elección.

Sin embargo, se aprecia un descenso en ambos consumos, si bien más paulatino en el SNS. Cabe destacar que este descenso generalizado a nivel nacional coincide a partir de 2008 con la publicación de datos que relacionan al diclofenaco con un incremento del riesgo aterotrombótico respecto a otros AINE y un riesgo similar que el de los COXIB^{188,189}. En 2013, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo recomendó seguir las mismas recomendaciones de uso para diclofenaco y COXIB¹⁹⁵. El descenso más acusado en el Distrito puede responder además a la introducción del indicador de tasa de prescripción de AINE en el 2007, como se ha comentado.

Una vez más se pone de manifiesto como los indicadores que forman parte de objetivos ligados a incentivos económicos pueden tener gran influencia en la prescripción de medicamentos por parte de los facultativos. Así, las elevadas prescripciones de ibuprofeno y diclofenaco en respuesta a unos indicadores de elección de AINE y posteriormente el descenso de consumos de AINE tras la introducción del indicador de tasa lo corroboran.

Figura 11: Evolución comparada del consumo del subgrupo arilacético. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud



5.1.3. OXICAM.

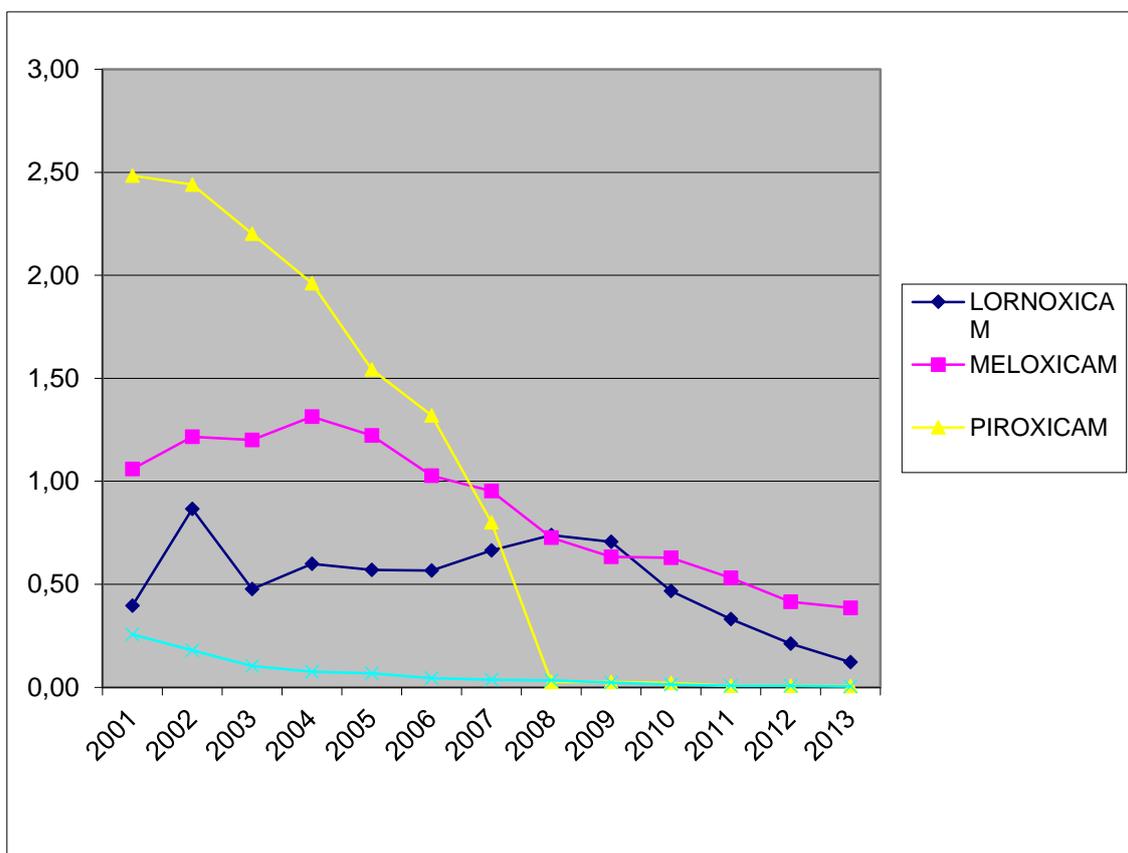
El consumo de derivados oxicámicos (oxicam) en el Distrito ha disminuido un 87,68% a lo largo del período estudiado desde 4,20 DHD en 2001 hasta 0,52 en 2013 (tabla 15).

El piroxicam pasó de constituir el 59,21% del total de consumo de oxicam en 2001 hasta el 1,64% en 2008, año posterior al cambio de estatus administrativo a medicamento de Diagnóstico Hospitalario (DH) por su mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves en comparación con otros AINE^{241,242}(figura 12).

Tabla 15: Consumos de OXICAM en DHD. Distrito Huelva-Costa

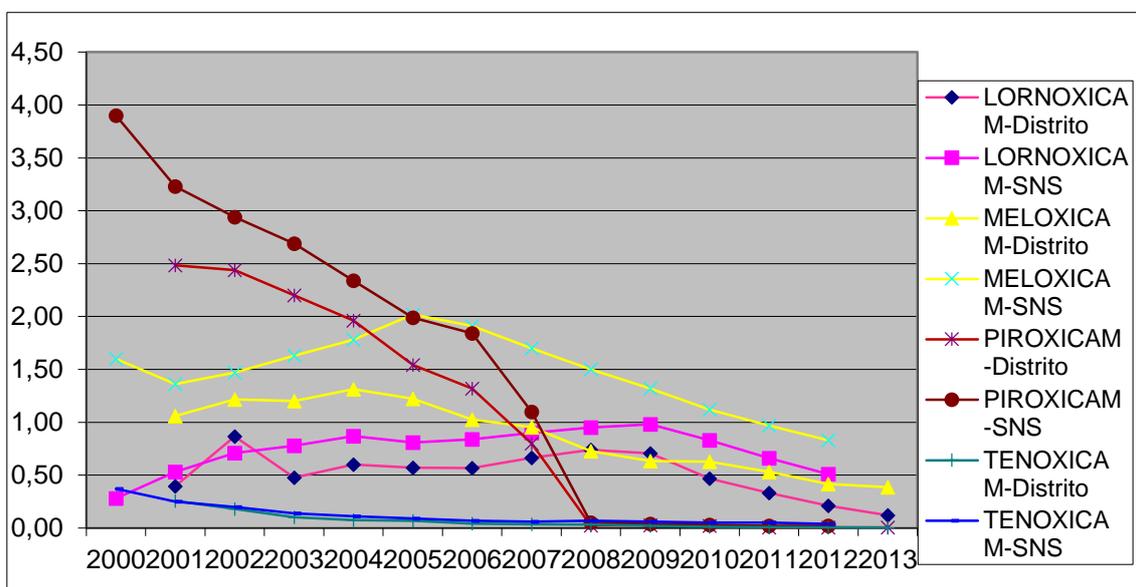
OXICAM	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Lornoxicam	0,40	0,87	0,48	0,60	0,57	0,57	0,66	0,74	0,71	0,47	0,33	0,21	0,12
Meloxicam	1,06	1,22	1,20	1,31	1,22	1,03	0,95	0,73	0,63	0,63	0,53	0,41	0,38
Piroxicam	2,48	2,44	2,20	1,96	1,54	1,32	0,80	0,03	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01
Tenoxicam	0,26	0,18	0,10	0,07	0,07	0,04	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00
TOTAL	4,20	4,70	3,98	3,95	3,40	2,96	2,45	1,52	1,39	1,13	0,88	0,64	0,52

Figura 12: Derivados oxicámicos (OXICAM). Distrito Huelva-Costa



Si se observa la gráfica comparativa de evolución de consumos de OXICAM del Distrito frente al SNS (figura 13), se aprecia tendencias semejantes en el descenso del consumo de estos antiinflamatorios. Si bien las DHD en el Distrito se muestran inferiores al SNS.

Figura 13: Evolución comparada de OXICAM. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud



5.1.4. COXIB.

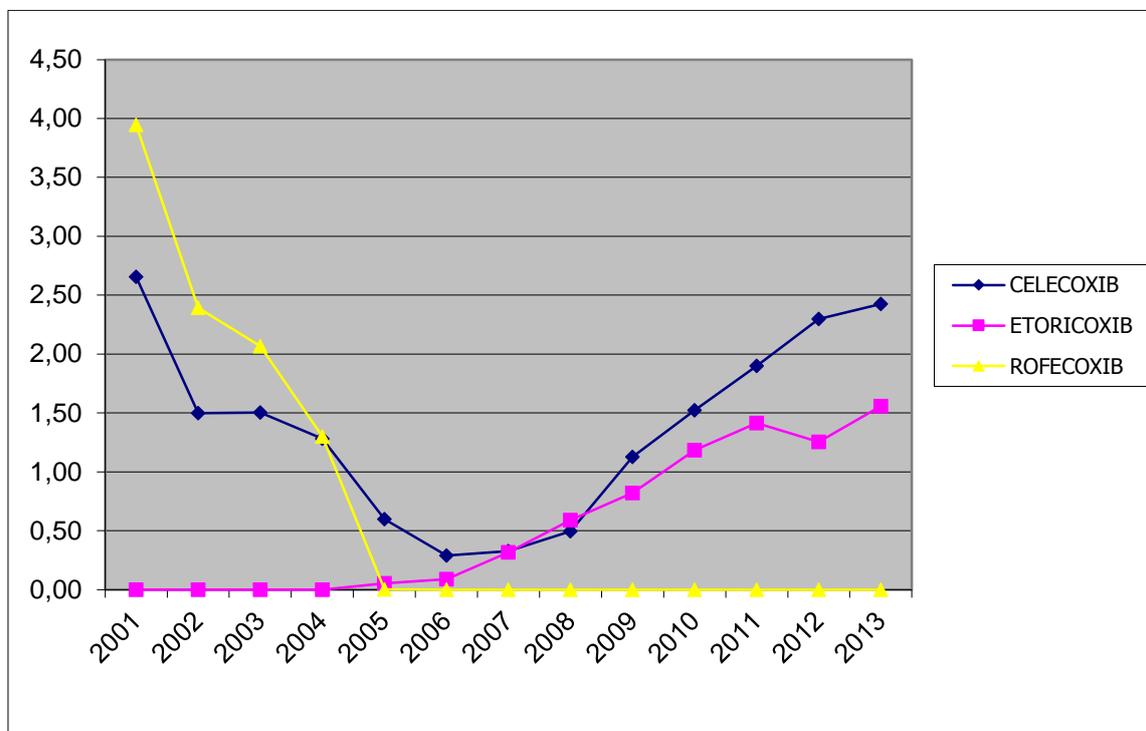
El consumo de COXIB ha fluctuado a lo largo del período 2000-2013. La utilización de COXIB (celecoxib y rofecoxib) aumentó el primer año de la serie (2000-2001) de 3,57 DHD a 6,60 DHD. Descendió a 2,58 DHD en 2004, cuando se retiró rofecoxib por motivos de seguridad²⁴⁰, pasando a 0,38 DHD en 2006. En el año 2005 se comercializa etoricoxib (tabla 16).

Tabla 16: Consumo de COXIB en DHD. Distrito Huelva-Costa

COXIB	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Celecoxib	0,49	2,66	1,50	1,50	1,28	0,60	0,29	0,33	0,50	1,13	1,52	1,90	2,30	2,43
Etoricoxib						0,05	0,09	0,32	0,59	0,82	1,18	1,41	1,25	1,56
Rofecoxib	3,08	3,94	2,39	2,07	1,30									
TOTAL	3,57	6,60	3,89	3,57	2,58	0,65	0,38	0,64	1,08	1,95	2,71	3,31	3,55	3,98

A partir del año 2006 el consumo de COXIB (celecoxib y etoricoxib) se incrementa, alcanzando 3,98 DHD en 2013, representando el 10,57 % del consumo de total de AINE en 2013 (figura 14).

Figura 14: Evolución del consumo de coxib. Distrito Huelva-Costa



Después de un crecimiento extraordinario en los años 2000 y 2001, en el que llegaron a alcanzar una cuota del 15,69% del consumo total de AINE en el Distrito, descendieron cerca del 40% en los años siguientes (tabla 17).

Tabla 17: Consumo de COXIB en DHD. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud

Coxib	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Distrito	3,57	6,60	3,89	3,57	2,58	0,65	0,38	0,64	1,08	1,95	2,71	3,31	3,55	3,99
SNS	4,65	7,61	4,58	3,44	3,03	0,75	0,64	1,94	3,7	5,01	5,97	6,85	7,2	

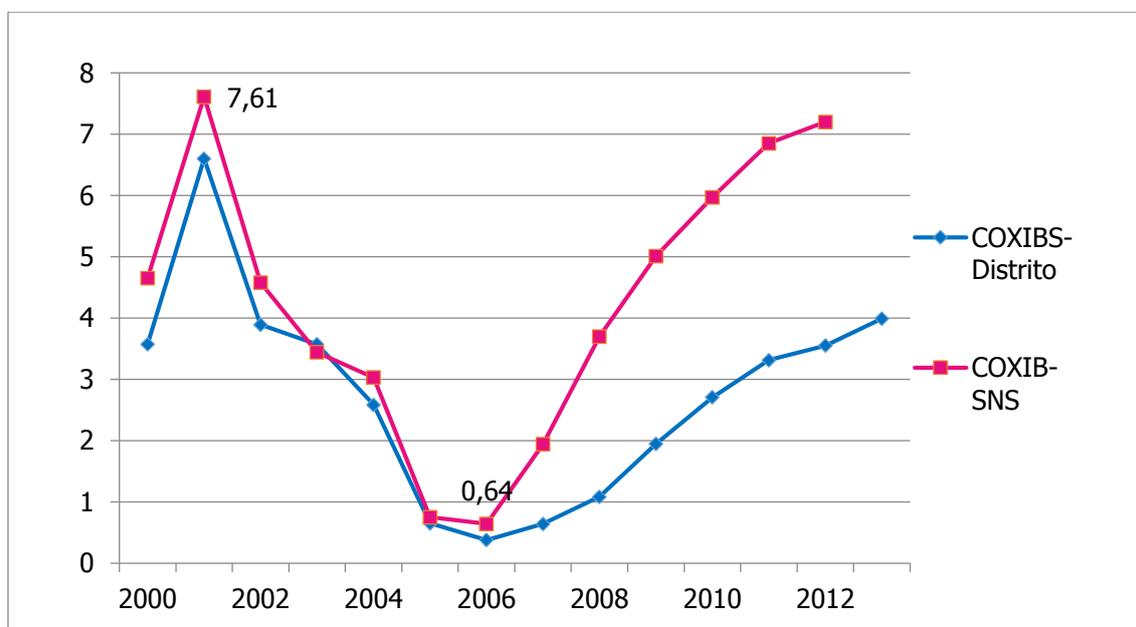
Esto se debe a dos factores que se han retroalimentado. Por un lado, sus ventajas gastrointestinales han sido objeto de controversia, al tiempo que se han generado importantes dudas sobre su seguridad cardiovascular, en especial de rofecoxib, lo que obligó a modificar la ficha técnica del producto en septiembre de 2001²⁵⁰.

Por otro lado, razones sanitarias (utilización de coxib fuera de las indicaciones autorizadas para ello) y económicas (incremento del gasto derivado de una inadecuada utilización), llevó a las Administraciones Sanitarias a adoptar medidas restrictivas en su uso (requerimiento de visado para la inspección de celecoxib y rofecoxib), primero en Andalucía, desde julio de 2001, y después en todo el Estado español a partir de julio de 2002.

En la figura 15 se observa dos escalones de descenso en la serie nacional, el primero correspondiente al peso en el consumo nacional de la instauración del visado en Andalucía en julio de 2001 y el segundo a su implantación en toda España en julio de 2002. Esto, unido a las sucesivas notas de seguridad cardiovascular emitidas por la AEMPS y la retirada de rofecoxib, hace que los COXIB experimenten la mayor bajada prácticamente equiparable en toda España, con una disminución del consumo en 2006 mayor del 90% desde su punto más álgido.

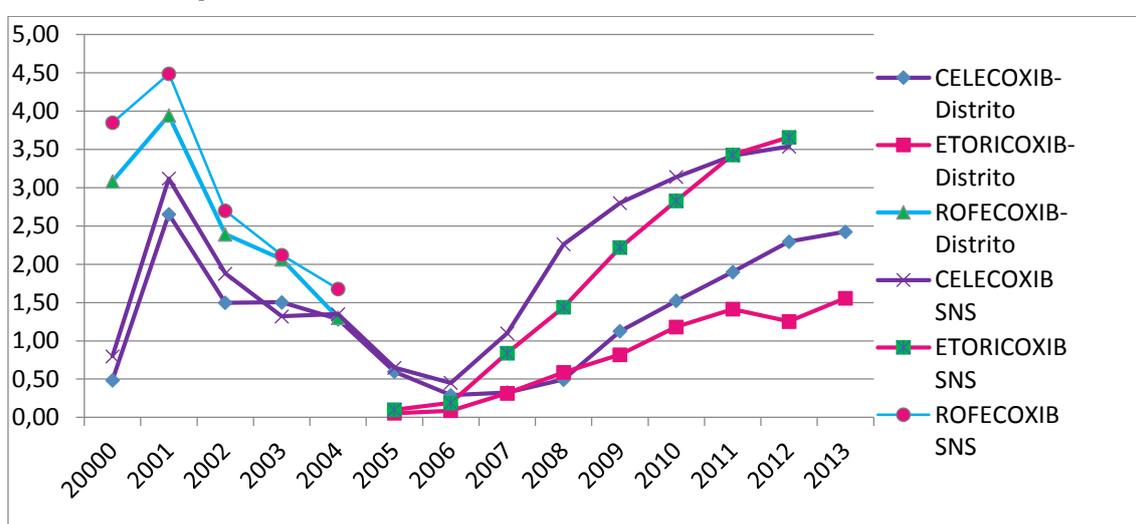
Algunas estrategias tipo informativas-educativas fueron implantadas en algunos Distritos de Comunidades Autónomas con objeto de reducir el consumo de coxib, aunque su coincidencia en el tiempo con las alertas y la introducción del visado no permitieron evaluar la efectividad de la intervención^{244, 249}. No está claro cual medida ha tenido mayor influencia en la reducción de consumo de coxib, algunos autores señalan que el visado tiene más peso que las alertas sanitarias e incluso en ocasiones que las medidas informativas-educativas^{251, 279}.

Figura 15: Evolución comparada del consumo de COXIB totales. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud.



A finales de 2006 se inicia el ascenso del consumo de coxib después de que la Resolución de visado fuese recurrida por el laboratorio titular de celebrex® (celecoxib) y el Tribunal Superior de Justicia de Madrid anulara el requisito de visado previo a la dispensación de esta especialidad (figura 16). Por todo ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios resuelve, con fecha 18/10/2006, anular el visado de inspección para celecoxib y el 2/01/2007 para etoricoxib. El motivo por el que el Tribunal Superior de Justicia de Madrid anuló el visado de inspección fue la consideración de que se estableció por razones fundamentalmente económicas, pero no entró a valorar los problemas de seguridad asociados al uso de estos fármacos.

Figura 16: Evolución comparada del consumo de los diferentes COXIB. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud



Cabe señalar que este incremento del consumo es mucho más acusado a nivel nacional, recuperándose casi los valores más elevados. Sin embargo, las DHD obtenidas en 2012 en el Distrito, representan la mitad que a nivel nacional. Entre las medidas o circunstancias que pueden haber contribuido a este crecimiento más sostenido en el Distrito están: Revocación del requisito de visado más tardíamente en Andalucía (1/1/2009, sólo para celecoxib), indicadores de calidad de prescripción de AINE que no incluían a los COXIB como elección y a las Notas Informativas de Seguridad emitidas por la AEMPS (ANEXO 5).

Por otra parte, los Contratos Programas del SAS desde el año 2007 analizaban la evidencia disponible respecto al riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de los AINE. Respecto a la seguridad gastrointestinal de coxib sólo se actualizó información hasta 2008, concluyendo que la evidencia hasta ese momento era escasa, los abandonos por dispepsia eran más frecuentes que con los AINE tradicionales (AINet), y lo que es más, no eliminaban el riesgo de complicaciones ulcerosas en pacientes de alto riesgo, incrementando el riesgo de

hemorragias digestivas debido a una falsa sensación de seguridad inducida por su promoción activa²⁸³⁻²⁸⁵

Por tanto, la única posible ventaja, referente a su seguridad gastrointestinal, otorgada a los COXIB quedaba en entredicho por la falta de evidencia y hace que en los CP del SAS se recomiende la asociación de un AINEt de menor gastrolesividad (ibuprofeno y como alternativa diclofenaco) y omeprazol, por su mayor eficiencia.

En la figura 17 se resume la evolución anual del consumo de coxib en el Distrito Huelva-Costa y se relaciona con todas las posibles medidas influyentes.

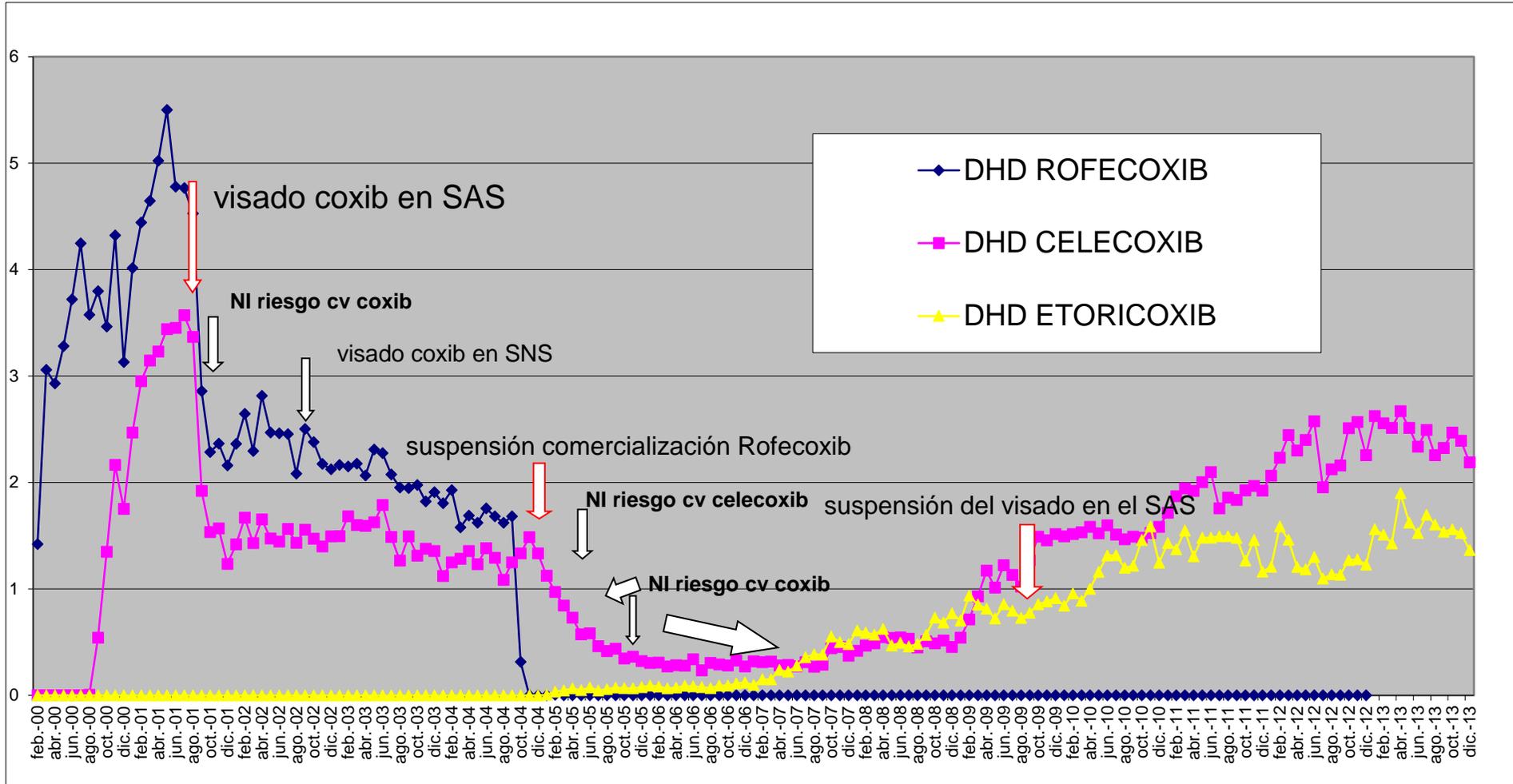


Figura17: Evolución del consumo de los diferentes COXIB y medidas influyentes. Distrito Huelva-Costa.

5.1.5. OTROS AGENTES.

Según los datos observados (tabla 18), el consumo de este subgrupo está prácticamente copado por los medicamentos de acción lenta para el tratamiento sintomático de la artrosis conocidos como "SYSADOA" (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis), que incluye glucosamina, diacereína y condroitín sulfato, por lo que merece la pena analizar este grupo de forma independiente.

Tabla 18: Consumo de otros AINE en DHD. Distrito Huelva-Costa

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Condroitinsulfato	0,00	0,00	0,06	0,37	0,72	0,86	1,04	1,65	1,95	2,12	2,16	2,04	2,09
Diacereína	0,00	0,00	0,08	0,88	0,90	0,82	0,78	0,61	0,60	0,61	0,53	0,40	0,27
Glucosamina	0,49	0,59	1,19	1,50	2,41	3,01	3,04	3,00	2,99	2,78	2,38	1,88	1,57
Isonixino	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Nabumetona	0,07	0,07	0,05	0,04	0,03	0,04	0,08	0,09	0,10	0,16	0,11	0,08	0,06
Ácido niflúmico	0,20	0,15	0,09	0,09	0,06	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
Nimesulida	0,49	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL	1,26	1,00	1,48	2,88	4,13	4,78	4,98	5,38	5,67	5,69	5,20	4,41	4,00

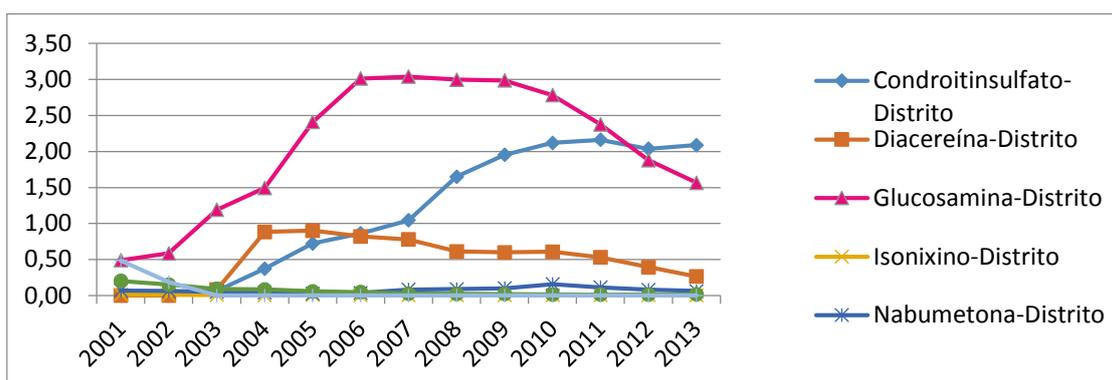
El consumo de SYSADOA aumentó en el Distrito un 698%, desde 0,49 en 2001 hasta 3,92 en 2013, representando en 2013 el 10,62% del consumo total de AINE, similar al de COXIB (tabla 19).

Tabla 19: Consumo de SYSADOA en DHD. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
SNS	2,69	3,24	4,22	5,90	7,12	8,49	9,37	10,14	11,41	11,87	11,70	11,22	
Distrito	0,49	0,59	1,34	2,75	4,03	4,70	4,86	5,26	5,54	5,51	5,07	4,31	3,92

Estos fármacos fueron financiados en 2004, se les atribuyó un efecto analgésico y protector sobre el cartílago articular, este último probablemente asociado con un beneficio en el proceso subyacente de la osteoartritis (artrosis en nuestro medio). Inmediatamente, tras su financiación, aumentó de forma importante su prescripción en el Distrito, liderada por glucosamina (figura 18).

Figura18: Consumo de SYSADOA. Distrito Huelva-Costa



Gran parte de la bibliografía disponible, aunque cuestionada, avaló la eficacia de los SYSADOA en osteoartritis durante varios años, tanto en el alivio del dolor como en la disminución del estrechamiento del espacio articular²⁸⁶. Su prescripción fue creciendo en los años sucesivos, favorecida por el hecho de que son fármacos sin efectos adversos de interés (salvo diacereína, asociada con alta incidencia de diarrea) y que podrían ser de utilidad en pacientes que no toleran AINE. En el año 2007 se publicó un metaanálisis que cuestionaba la eficacia de condroitinsulfato²⁸⁷ y, en 2010, se publicó otro reforzando lo anterior y haciéndolo extensivo a glucosamina y a la asociación de condroitinsulfato y glucosamina²⁸⁸.

Llama la atención que mientras la tendencia de prescripción de condroitinsulfato es creciente en todo momento, la de glucosamina se estabiliza a partir de 2007 para luego ir en continuo descenso, quedando a partir de 2012 en valores inferiores que condroitinsulfato. Este hecho no concuerda con la publicación de estas importantes evidencias ni de otras previas, pero sí con la comercialización de glucosamina como genérico en 2007 y el freno de su prescripción.

La influencia del *marketing* de la industria farmacéutica en las prescripciones es incuestionable, a pesar de que los profesionales que emiten las recetas suelen minimizar o no reconocer su influencia²⁸⁹. Es la industria farmacéutica la que decide qué fármacos hay que promocionar y cuáles abandonar, según su rentabilidad. Aquí, las técnicas de *marketing* constituyen estrategias decisorias fundamentales^{290, 291}.

Diacereína, tuvo un comienzo discreto y similar a condroitín hasta 2007, que inicia su descenso mientras que condroitín experimenta un gran crecimiento. Las reacciones adversas de diacereína (diarrea) pudieron contribuir a su menor prescripción.

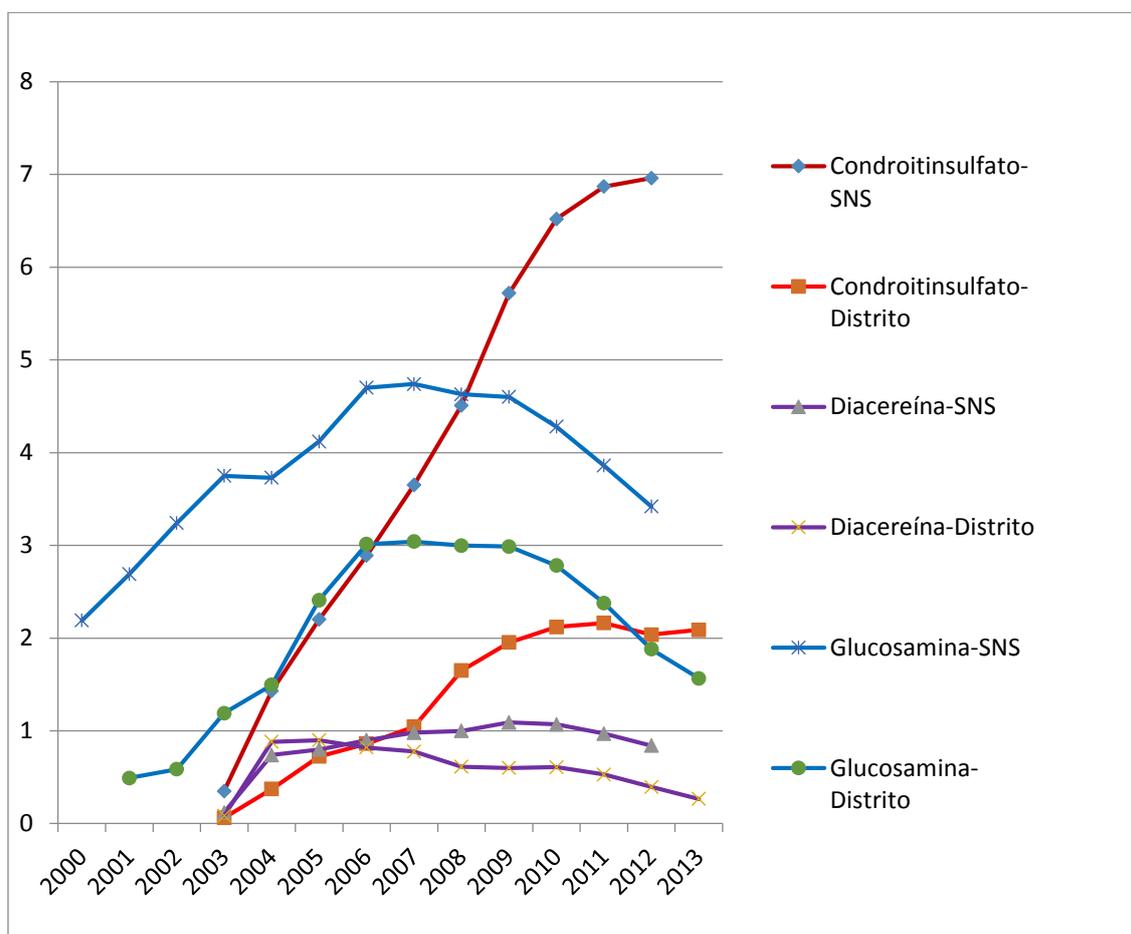
Recientemente han sido publicadas notas de seguridad de la AEMPS informando de riesgos gastrointestinales y hepáticos con diacereína²⁹² (ANEXO 5).

A nivel nacional, los SYSADOA presentan una evolución del consumo ascendente (figura 19), con valores aproximadamente el doble que en el Distrito, siendo condroitínsulfato el responsable de marcar las mayores diferencias (figura 20).

Figura 19: Evolución comparada del consumo de SYSADOA totales. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud



Figura 20: Evolución comparada del consumo de los diferentes SYSADOA. Distrito Huelva-Costa y Sistema Nacional de Salud



Como se puede observar, glucosamina tiene una tendencia descendente paralela a la del Distrito, valiéndonos el mismo comentario realizado anteriormente al respecto.

En cambio, llama la atención el brusco incremento que ha experimentado condroitínsulfato a nivel nacional comparado con el Distrito, alcanzando 7 DHD en 2012, superando ligeramente a diclofenaco en ese año. En el Distrito, se observa un ascenso de condroitínsulfato mucho más leve y gradual e incluso estabilizado en los últimos años.

5.1.6. RESUMEN DE LA COMPARATIVA DEL CONSUMO DE AINE ENTRE EL DISTRITO HUELVA-COSTA Y EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

El consumo general de AINE en relación a las DHD ha descendido en el Distrito desde el 2001 a 2013. Al contrario del SNS, que ha supuesto un aumento, propiciado fundamentalmente por el alto consumo de los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno).

Ibuprofeno y en segundo lugar diclofenaco, eran los principios activos más prescritos en el Distrito pues estaban incluidos en el indicador de elección de AINE y sus consumos eran más elevados que los nacionales hasta 2007 que empezaron a disminuir.

El 2007 supone un punto de inflexión, tras un crecimiento gradual de AINE, principalmente soportado por los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno era el primer principio activo de elección), se observa un decrecimiento en el Distrito coincidente con la introducción de un indicador (tasa de consumo de AINE), cuyo objetivo era reducir el consumo de AINE (figura 21). En cambio, a nivel nacional las DHD siguen aumentando a partir de dicho año hasta 2010 donde se aprecia un decrecimiento discreto (figura 22).

Figura 21: Evolución de subgrupos de AINE en el Distrito Huelva-Costa

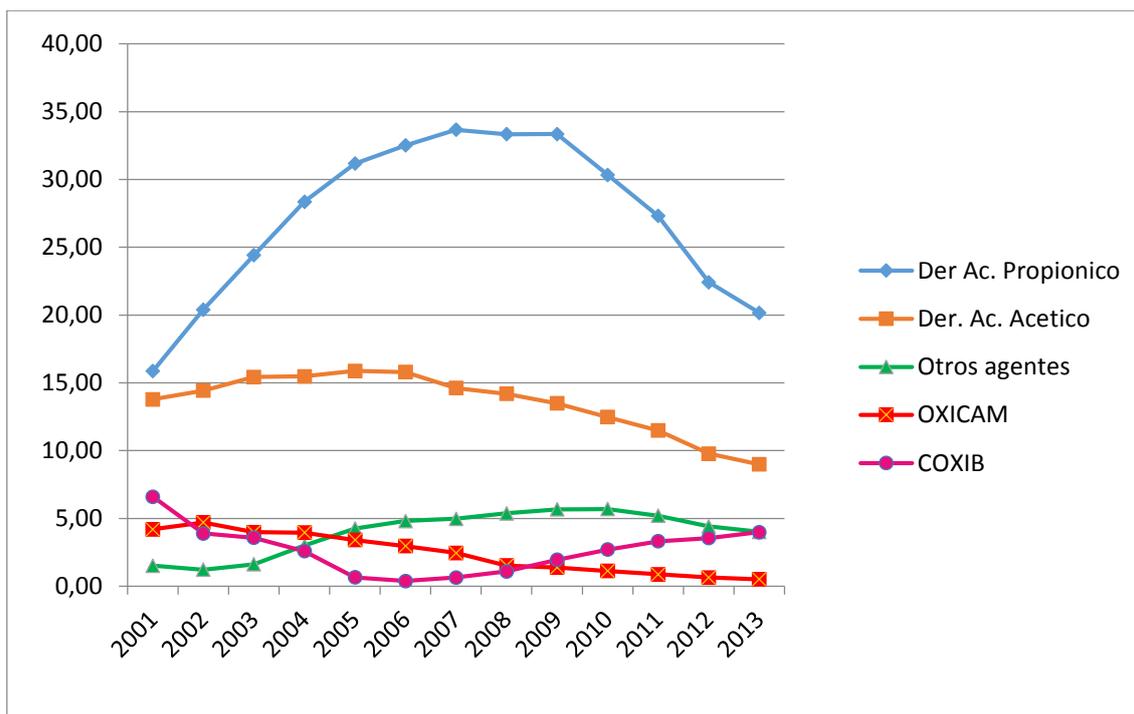
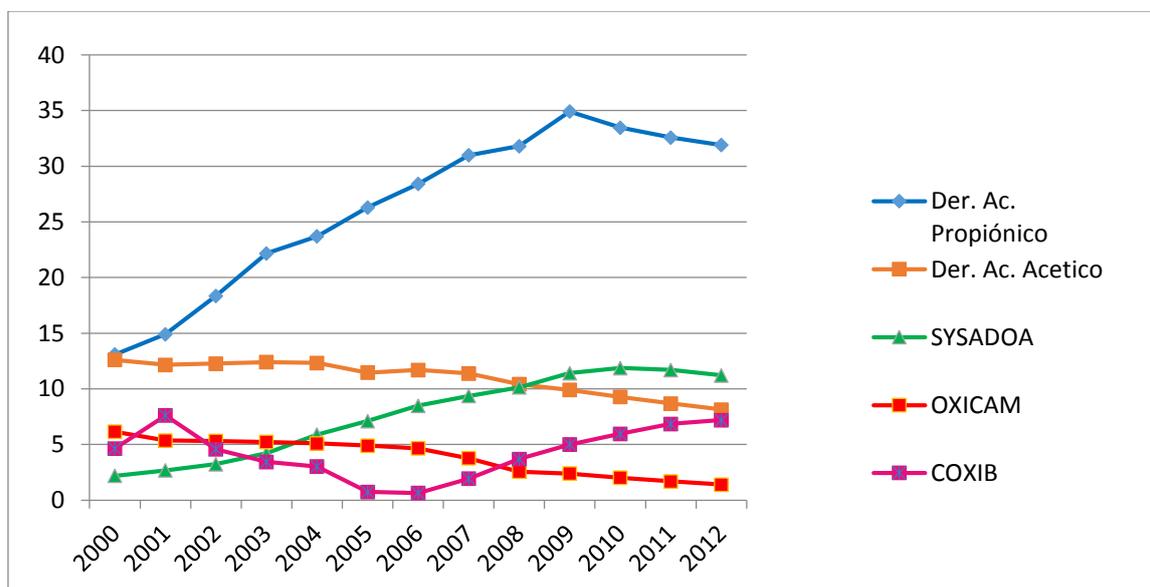


Figura 22: Evolución de subgrupos de AINE en el Sistema Nacional de Salud



El consumo de coxib ha estado influenciado por diversas medidas. La introducción del visado, las alertas sobre el riesgo cardiovascular, la consideración de fármacos no de elección en los Indicadores de Calidad de Prescripción y otras medidas informativas-educativas contribuyeron a su descenso. Sin embargo, tras la retirada del visado en 2009, es el grupo que está en línea ascendente, aunque los consumos en el Distrito son inferiores a los nacionales.

Los SYSADOA en 2013 tienen un consumo similar a coxib en el Distrito. En 2012 era la mitad que a nivel nacional y en ligero descenso.

Si observamos las DHD anuales por subgrupos (figura 23 y 24), se aprecia en 2012 cifras más elevadas a nivel del SNS que en el Distrito, excepto para los derivados del ácido acético. El subgrupo más importante en consumo estaba representado por los derivados del propiónico, le siguen los del acético, los SYSADOA, coxib y oxicam. SYSADOA y coxib muestran valores superiores al doble en el SNS que en el Distrito.

En el año 2013 se observa que los consumos disminuyen en general en el Distrito, en todos los subgrupos excepto coxib que ascienden igualando prácticamente a SYSADOA.

Figura 23: DHD anuales por subgrupos de AINE. Distrito Huelva-Costa

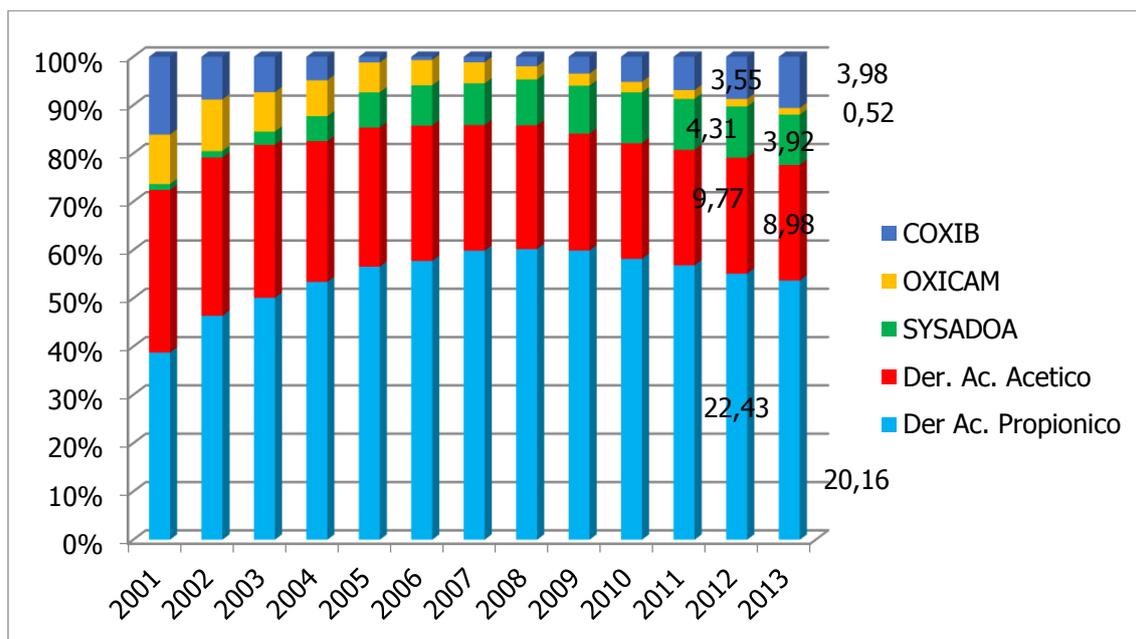
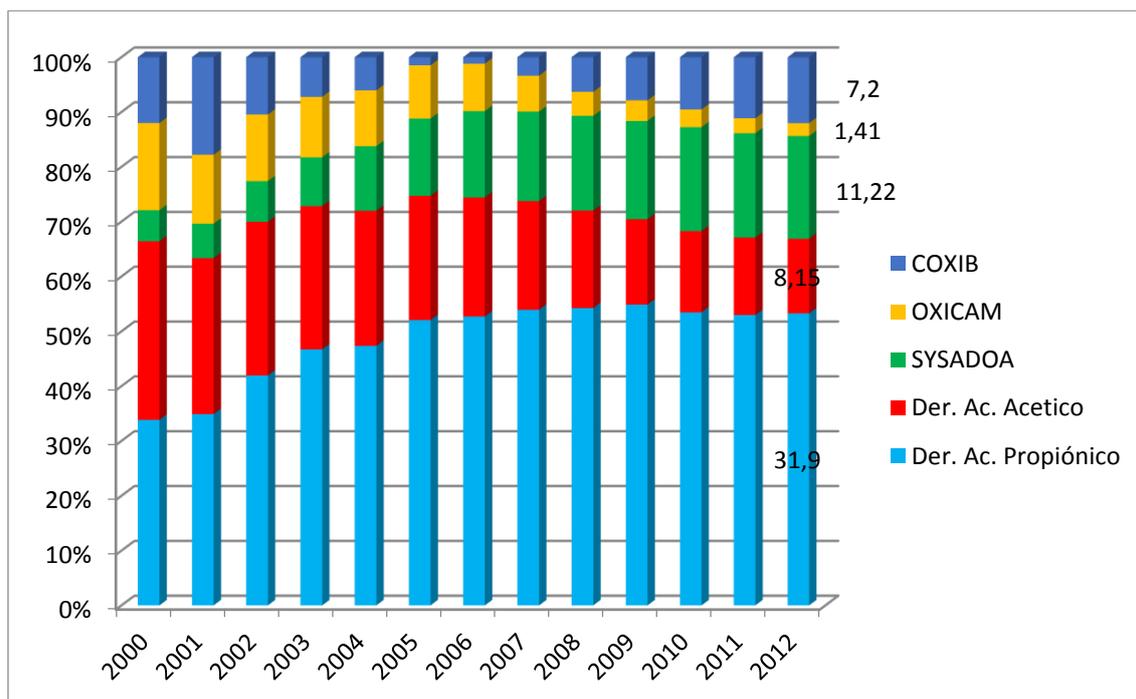


Figura 24: DHD anuales por subgrupos de AINE. Sistema Nacional de Salud



Por último, hay que comentar la evolución descendente en la prescripción de AINE en general que se sigue observando en 2013 en el Distrito (figura 6). Una de las intervenciones que describimos en este Proyecto de investigación, tenían por objeto reducir los errores de prescripción de AINE y se desarrolló a mediados de 2013. Es razonable deducir que dicha intervención ha contribuido probablemente a reducir las DHD de AINE.

5.2. INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA PARA REDUCIR POTENCIALES PROBLEMAS DE PRESCRIPCIÓN DE AINE

5.2.1. RESULTADOS

5.2.1.a. DESCRIPCIÓN Y NÚMERO DE PROBLEMAS ANTES/DESPUÉS. PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE PROBLEMAS

➤ Fase 1

Se partía de un total de 2.586 problemas potenciales, de los cuales 2.396 correspondían a uso de AINE por periodo mayor de 3 meses en pacientes mayores de 65 años y 190 a duplicidades de AINE.

Tras la realización de la 1ª fase de la actividad, los potenciales problemas notificados se redujeron un 57,15%. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los nuevos problemas generados, la reducción fue del 36,62% (tabla20).

Tabla 20: Análisis de los potenciales problemas en la fase 1.

1ª FASE	Total Problemas notificados en la 1ª fase (marzo 2013)	Problemas notificados que persisten + nuevos generados (junio 2013)	% Reducción problemas(junio 2013)	Problemas notificados que persisten (junio 2013)	% Reducción delo notificado (junio 2013)
AINE > 3 meses	2.396	1.494	37,65%	1.027	57,14%
Prescripción 2 AINE	190	145	23,68%	81	57,37%
TOTAL	2.586	1.639	36,62%	1.108	57,15%

Si agrupamos los centros de salud según sean rurales o urbanos (tabla 21), se observa una mayor reducción en la zona rural, que partía de un mayor número de problemas (1,22 problemas por 100 tarjetas sanitarias) respecto a la urbana (0,63 problemas por 100 tarjetas).

Tabla 21: Análisis de los potenciales problemas de los centros de salud según sean rurales o urbanos en la fase 1.

1ª FASE	Total Problemas notificados en la 1ª fase (marzo 2013)	Problemas notificados que persisten + nuevos generados (junio 2013)	% Reducción problemas (junio 2013)	Problemas notificados que persisten (junio 2013)	% Reducción de lo notificado (junio 2013)
ZONA RURAL	1.640	977	40,43%	661	59,70%
ZONA URBANA	946	662	30,02%	447	52,75%

➤ Fase 2

Se partía de un total de 3.398 problemas potenciales, 1.978 referentes a prescripción de un AINE con un antihipertensivo, 860 a prescripción de un AINE con un antiagregante ó anticoagulante oral y 560 prescripciones de AINE por periodo superior a 3 meses (distintas a la de la primera fase).

Tras la realización de la segunda fase de la actividad, los potenciales problemas notificados se redujeron un 54,77%. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los nuevos problemas generados, la reducción fue del 24,75% (tabla 22).

Tabla 22: Análisis de los potenciales problemas en la fase 2.

2ª FASE	Total Problemas notificados en la 2ª fase (agosto 2013)	Problemas notificados que persisten + nuevos generados (noviembre 2013)	% Reducción problemas (noviembre 2013)	Problemas notificados que persisten (noviembre 2013)	% Reducción de lo notificado (noviembre 2013)
AINE y antihipertensivos	1.978	1.491	24,62%	917	53,64%
AINE > 3 meses (nuevos)	560	425	24,11%	222	60,36%
AINE y antiagregante o anticoagulante	860	641	25,47%	398	53,72%
TOTAL	3.398	2.557	24,75%	1.537	54,77%

Si agrupamos los centros de salud según sean rurales o urbanos (tabla 23), se observa una mayor reducción en la zona rural, que partía de un mayor número de problemas (1,46 problemas potenciales por 100 tarjetas sanitarias) respecto la zona urbana (0,95 problemas potenciales por 100 tarjetas sanitarias).

Tabla 23: Análisis de los potenciales problemas de los centros de salud según sean rurales o urbanos en la fase 2.

2ª FASE	Total Problemas notificados en la 2ª fase (agosto 2013)	Problemas notificados que persisten + nuevos generados (noviembre 2013)	% Reducción problemas (noviembre 2013)	Problemas notificados que persisten (noviembre 2013)	% Reducción de lo notificado (noviembre 2013)
ZONA RURAL	1.972	1.442	26,88%	832	57,81%
ZONA URBANA	1.426	1.115	21,81%	705	50,56%

5.2.1. b. JUSTIFICACIONES

En la primera fase, 130 médicos (77,38%) devolvieron al Servicio de Farmacia los informes con las justificaciones de los tratamientos. En la segunda fase se recibieron 146 informes de los 168 entregados a cada médico (87%).

Fase 1

Atendiendo a los problemas notificados que no fueron suprimidos, se hizo constar en los informes justificaciones en 599 de los 1.108 que persisten (54,06%).

En cuanto a la prescripción de AINE por periodos superiores a 3 meses en mayores de 65 años, fue justificada la continuación del tratamiento en 566 casos (55,11%). El 46,5% justificaban algún tipo de artrosis, el 22% refería ser instaurado por el especialista sin especificar diagnóstico, el 9,7% dolor crónico no controlado, 3,29% algún tipo de cáncer, 2,93% artritis reumatoide, 1,5% escoliosis ó hernia discal y el resto argumentaban tener pautado el tratamiento antiinflamatorio para sólo ser adquirido por el paciente en caso de dolor.

En cuanto a continuidad de duplicidad de AINE, se recibieron justificación de 33 continuidades de las 81 halladas (40,74%). 21 correspondían a duplicidades instauradas por el especialista sin detallar diagnóstico, 6 referentes a poliartrosis, 5 tratamientos que justifican utilizar de forma alterna y en un caso sólo utiliza el segundo AINE en crisis.

Fase 2

Se justificaron el 97,27% de los problemas notificados que no fueron anulados. Un 28,42% instaurados por especialistas, de los cuales el 18% no especifica especialidad, 42% reumatólogos, 20% traumatólogos, 11% internistas, 4% oncólogos y 2% neurólogos, unidad del dolor y rehabilitación respectivamente. Un 21,64% de artrosis varias. Un 20,21% de dolores músculo-esqueléticos. Un 15,93% reseña necesidad terapéutica. Un 5,71% sólo toman en caso de dolor. Un 5,23% de enfermedad reumática (artritis gotosa, reumática, LES, etc.). El 1,31% por cefaleas. En el 0,83% el médico deja constancia de que el paciente no es hipertenso y el 0,71% justificadolor agudo.

5.2.2. DISCUSIÓN

En el Contrato-Programa del año 2013 de los Distritos de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud, dentro de la perspectiva del cliente, y bajo el objetivo estratégico de implementar actuaciones que contribuyan a incrementar la seguridad de los usuarios, se enmarca el objetivo de revisión de pacientes con potenciales problemas de prescripción que pretende potenciar el uso seguro de los medicamentos con el fin de evitar posibles problemas relacionados con el mismo. En este estudio nos centramos en un grupo farmacológico concreto: los antiinflamatorios no esteroideos; y en una zona determinada, el Distrito Hueva-Costa, del cual forman parte 14 centros de salud (7 urbanos y 7 rurales).

Para la recogida de los datos, al tratarse de un sistema informático, tenemos la posibilidad de acceder a la totalidad de potenciales problemas de prescripción de los AINE de todos los clínicos prescriptores (variable principal), por lo que el estudio se realiza a la población completa, no siendo necesario realizar inferencia estadística. El sistema de receta electrónica, por tanto, podría utilizarse como una herramienta eficiente para detectar posibles errores de prescripción y medir el impacto de actuaciones^{255, 293}.

Una de las limitaciones es el probable infra registro en la historia clínica digital de enfermedades y problemas del paciente, lo cual dificulta la valoración por parte del clínico de las prescripciones realizadas. Este problema se soluciona cuando el clínico que interviene es el propio médico de cabecera del paciente en cuestión que, además, tiene la posibilidad de contactar con el mismo cuando tiene dudas respecto a las prescripciones realizadas²⁹⁴. Otra limitación es la variabilidad en las intervenciones por parte de los clínicos, aunque en las sesiones de formación realizadas por el farmacéutico del Distrito se procuró consensuar todas las intervenciones.

Por otro lado, también se debe tener en cuenta las limitaciones de los sistemas de información en cuanto a la detección de prescripciones concomitantes o mantenidas en el tiempo sin que esto implique la utilización de los medicamentos por los pacientes. En cualquier

caso, siempre se hablará de problemas potenciales y sólo podrá comprobarse si realmente se trata de un problema de seguridad tras la revisión y valoración clínica de cada caso individual.

En este estudio observamos que los profesionales se muestran sensibles a los potenciales problemas que se comunican y actúan sobre las mismas, de hecho se constata una reducción significativa (por encima del 50%), aunque posteriormente vuelven a generarse nuevos casos. Este resultado podría deberse, por un lado, a la influencia de incentivo económico en los centros sobre la consecución de objetivos, y por otro, al interés de los directores para la revisión de tratamientos de los facultativos (lo que mejoraría los indicadores de prescripción del centro)²⁹⁵. Este sistema, además, facilita al facultativo la intervención sobre problemas concretos.

En la bibliografía científica se muestra que las estrategias más efectivas para influir positivamente en la prescripción de los médicos son las educativas combinadas, individualizadas, participativas, repetidas en el tiempo, con un seguimiento adecuado y con buen material de soporte²⁹⁶.

Un estudio de revisión sistemática sobre intervenciones realizado en 2009³⁰⁰, viene a confirmar que intervenciones generales obtienen resultados nulos o modestos en el cambio de prescripción. Los métodos personalizados, dirigidos a un problema concreto son los más efectivos para cambiar los hábitos de prescripción^{301, 302}.

Respecto a la prescripción adecuada de AINE, motivo de este trabajo, los estudios muestran que deben utilizarse, en la medida que la enfermedad de base lo permita, en ciclos cortos 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 hemáticas^{39, 303, 237}.

Cuando se analizan los resultados sobre los tratamientos de AINE por períodos superiores a 3 meses se observa, en ambas fases, que se ha reducido dicha incidencia. Sin embargo, los facultativos afirman que no siempre dicha pauta terapéutica corresponde con la utilización por parte del paciente, ya que en receta electrónica el paciente puede retirarlos de la farmacia sólo en caso de dolor, sin necesidad de acudir a la consulta para que se los prescriba²⁹⁴. Por tanto, muchos de los casos nuevos que se generan no serían atribuibles como tales.

Comparando la zona rural con la urbana, la reducción de problemas de prescripción de AINE en la zona rural es mayor ya que partía de un mayor número de problemas. En un estudio realizado en este distrito en el 2008²⁹⁵, se observaba que la zona urbana presentaba mejores Índices Sintéticos de Prescripción, lo cual podría deberse al mayor acceso a la formación (cursos, congresos, sesiones clínicas, médicos residentes, que se encuentran en su mayoría en los centros urbanos,...). De hecho en sus conclusiones argumentaba que la formación de posgrado vía MIR constituía un elemento positivo dentro de los equipos de atención primaria, en los aspectos de prescriptores.

Una parte importante de los casos en los que no se elimina la prescripción del AINE son debidas a tratamientos instaurados por especialista, motivo por el cual el médico de cabecera no los retira. Sería necesario consensuar actuaciones inter-niveles, basadas en la evidencia científica, sobre las patologías reumatológicas más prevalentes^{39, 304}. Así mismo, incorporar herramientas de apoyo en el programa de receta electrónica que alerte, a los facultativos de cualquier especialidad, de un posible problema de prescripción (duplicidades, interacciones medicamentosas,...), que ayudara a reducir la incidencia de nuevos casos²⁵⁵.

En este trabajo, la intervención por parte del Servicio de Farmacia mediante la comunicación y formación de los clínicos y la revisión de los problemas comunicados produce una significativa reducción de los potenciales problemas de prescripción de AINE³⁰⁵. Es necesario continuar trabajando y profundizando en la revisión de problemas concretos ya que, aunque se generan nuevos casos, los facultativos actúan sobre los casos notificados. Por otro lado, la insistencia en impulsar actividades de revisión de problemas concretos puede contribuir a la generación de conocimiento entre los profesionales y cambios en los hábitos de prescripción.

5.3. INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA PARA LA ADECUACIÓN Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON AINE EN LOS PACIENTES

5.3.1. Análisis descriptivo

El total de pacientes fue de 262, 87 hombres (33,2%) y 175 mujeres (66,8%), con una edad media de 63,02 años (DT 12,04); siendo el más joven de 20 años y el mayor de 101 años de edad. 142 pacientes (54,2%) pertenecían a centros rurales y 120 pacientes (45,8%) a centros urbanos.

En el 45,8 % de los casos se pautó un AINE de forma crónica para tratar algún tipo de artrosis, en el 31,5% un dolor leve-moderado, en el 11,5% artritis (reumática, psoriásica, gotosa,...), en el 5,8 % inflamación no reumática exclusivamente, en el 4,2 % espondilitis y en el 1,2% migraña ó cefalea de forma independiente.

En la tabla 24 se muestran el perfil de los pacientes en tratamiento con AINE respecto a algunos datos registrados en su historia clínica.

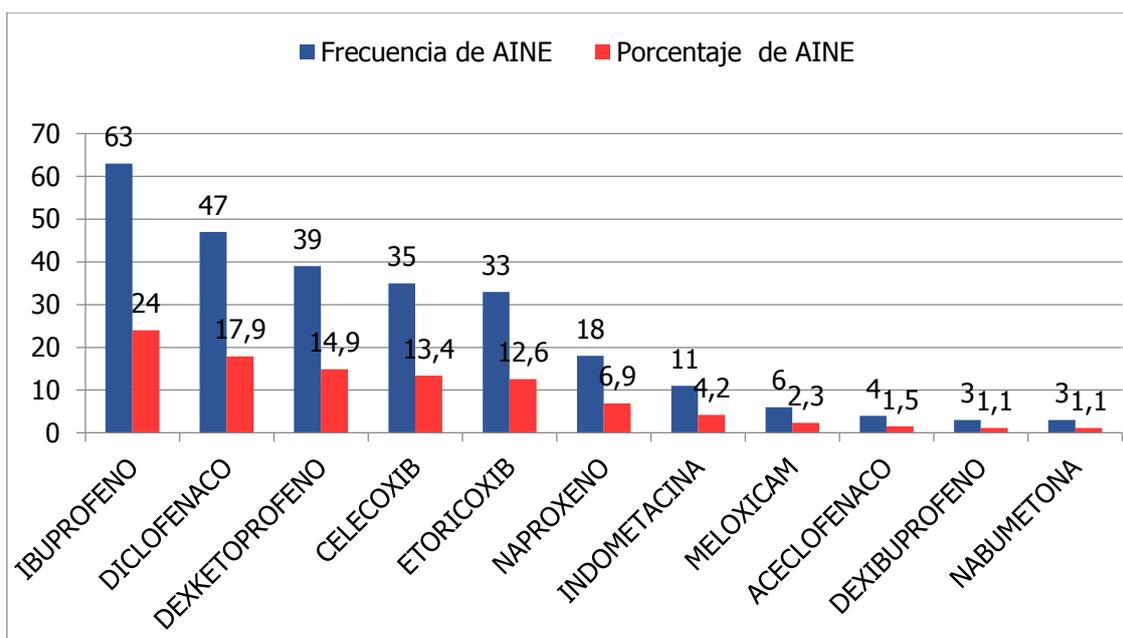
➤ **Tabla 24: Perfil de los pacientes**

Edad	Media: 63,02 años (DT 12,04)
Sexo	Hombres: 33,2%; Mujeres: 66,8%
Tipo de centro	Rural: 54,2%; urbano: 45,8%
Fumador	13,7%
Diabético	22,5%
Tensión Arterial Sistólica	Media: 129,47 (DT 15,83)
Tensión Arterial Diastólica	Media: 75,50 (DT 10,58)
Colesterol Total (mg/dL)	Media: 209,67 (DT 37,59)
Colesterol HDL (mg/dL)	Media: 55 (DT 17,03)
Colesterol LDL (mg/dL)	Media: 127,43 (DT 33,73)
Patología	45,8 % artrosis, 31,5% dolor leve-moderado, 11,5% artritis, 5,8 % inflamación no reumática, 4,2 % espondilitis y 1,2% cefalea.

➤ **Tipo de AINE pautado:**

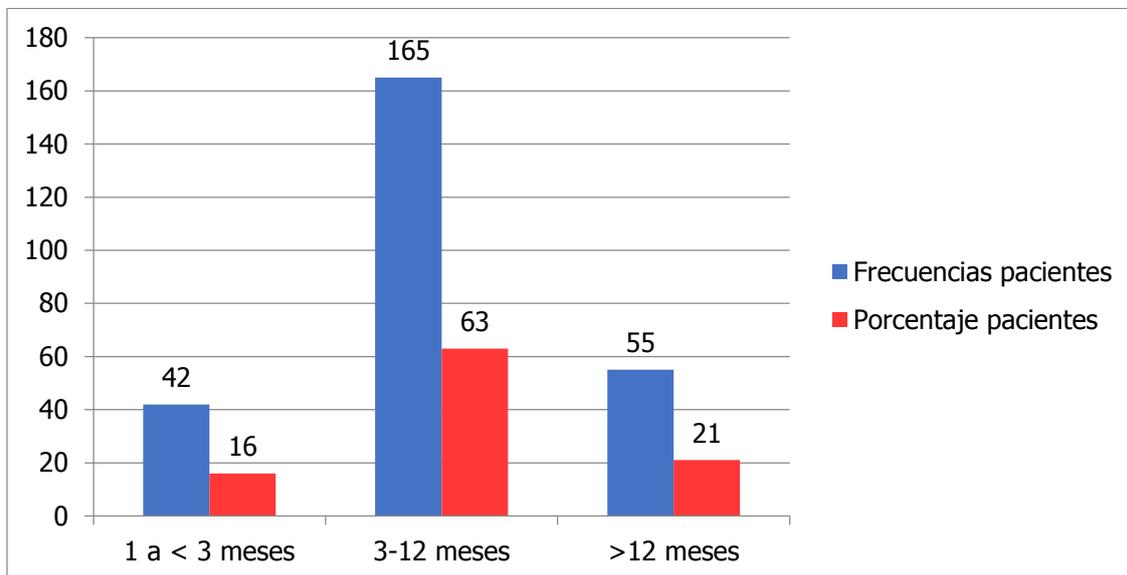
En la figura 25 se muestran los AINE pautados. En el caso de duplicidad de AINE, se contabilizó el AINE cuya indicación está justificada por la Ficha Técnica ó es pautado de forma crónica.

Figura25: Frecuencias y porcentajes de AINE pautados



- **Duración del tratamiento con AINE:** 42 pacientes (16 %) tenían pauta de un AINE por un período de 1 a < 3 meses, 165 pacientes (63%) por un período de 3 a 12 meses y 55 pacientes (21%) durante más de 1 año (figura 26).

Figura 26: Número de pacientes en tratamiento con AINE y duración del tratamiento



El 50,9 % de pacientes con AINE pauta de 3 a 12 meses (84 pacientes) y el 38,2 % de pacientes con AINE durante más de 1 año (21 pacientes), tenían más de 65 años ($p=0.093$) (figuras 27 y 28).

Figura 27: Frecuencias de pacientes según duración de tratamiento y edad.

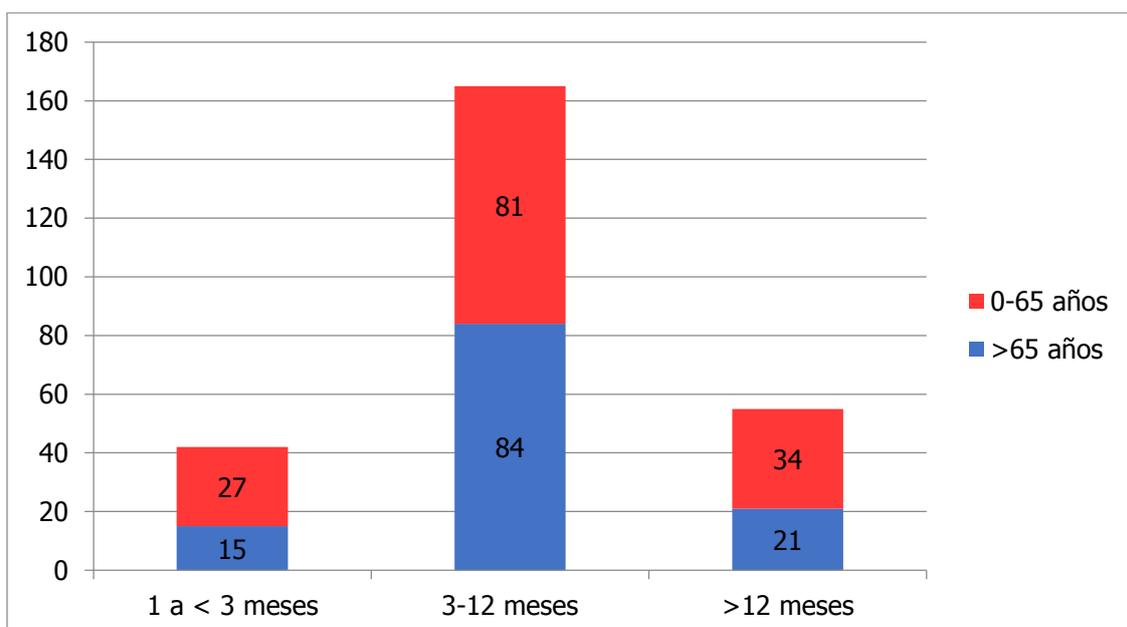
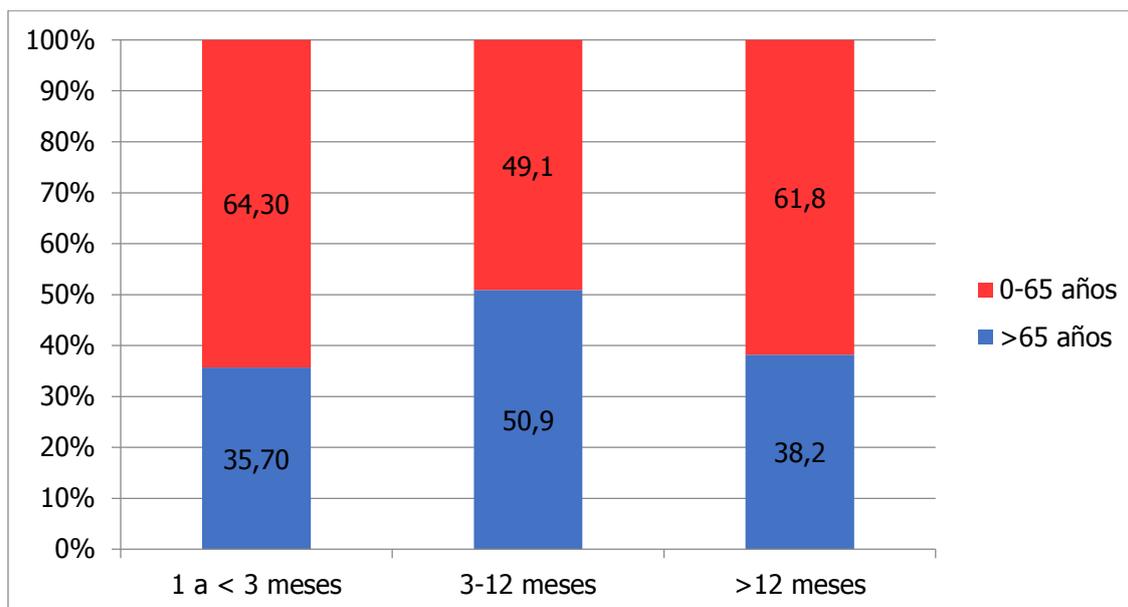


Figura 28: Porcentajes de pacientes según duración de tratamiento y edad



Se observa en la figura 4 que el 89,1% de los pacientes con un AINE pautado durante un período superior a 3 meses tenía más de 65 años.

➤ **Riesgo gastrointestinal (GI):**

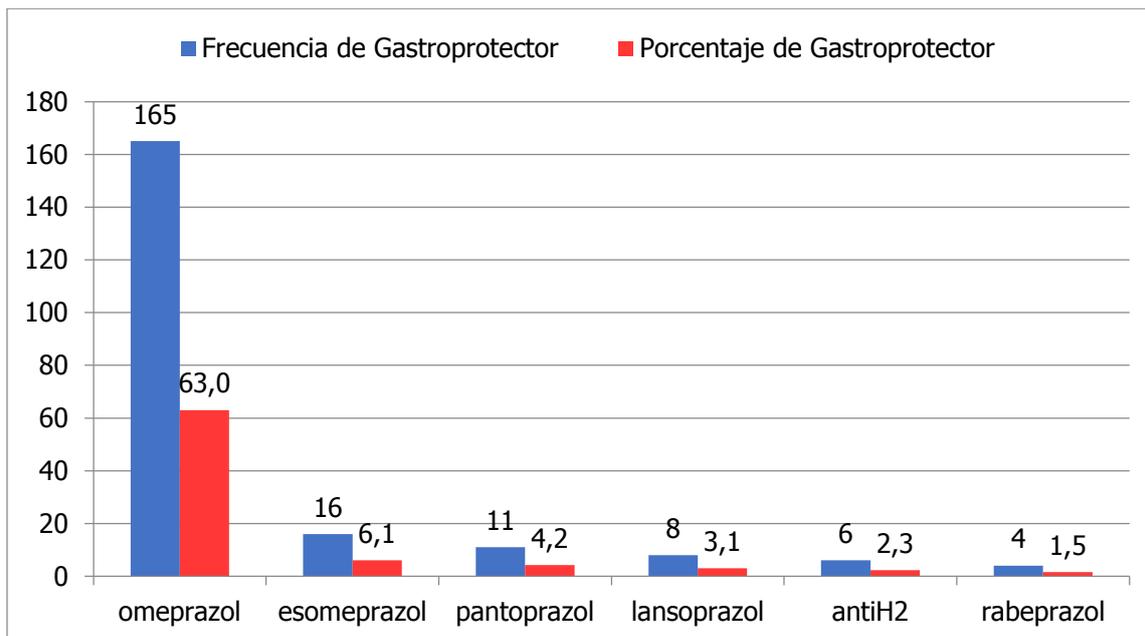
De los 262 pacientes incluidos en el estudio, 210 (80,15%(IC 75,32-84,98)) tenían pautado un gastroprotector.

61 pacientes (23,28% (IC 18,17-28,4)) no presentaban factores de riesgo gastrointestinal, sin embargo 32 de éstos (52,46% (IC 39,93-64,99)) tenían pautado un gastroprotector ($p < 0,01$).

201 pacientes (76,72% (IC 71,6-81,83)), presentaban algún factor de riesgo gastrointestinal de los cuales 23 (11,4% (IC 7,04-15,84)) no tenían indicada ninguna gastroprotección ($p < 0,01$). 20 de ellos (86,96% (IC 73,19-100)) estaban en tratamiento con un AINE por un período superior a 3 meses.

El gastroprotector utilizado en el 63% de los casos (165 pacientes) fue omeprazol, 16 pacientes (6,1%) utilizaron esomeprazol, 11 (4,2%) pantoprazol, 8 (3,1%) lansoprazol, 4 (1,5%) rabeprazol y 6 (2,3%) tenían un anti-H2 (figura 29).

Figura 29: Gastroprotectores pautados



De los 201 pacientes con factores de riesgo gastrointestinal, 94 pacientes (46,77%) presentaron un factor de riesgo, principalmente la edad, 58 pacientes (28,86%) presentaron dos, 30 pacientes (14,93%) presentaron tres, 18 pacientes (8,96%) presentaron cuatro y 1 paciente (0,5%) presentó cinco.

Entre los factores de riesgo GI el más frecuente fue la edad (47,71% de pacientes). En la tabla 25, se muestran los distintos factores de riesgo gastrointestinal detectados.

Tabla 25: Factores de riesgo gastrointestinal

Factores de riesgo GI	Valor absoluto	Porcentaje (%)
Edad avanzada (>65 años)	125	47,71% IC (41,66-53,76)
Tratamiento concomitante con anticoagulantes y/o corticoides orales y/o Inhibidores de la recaptación de serotonina	74	28,24% IC (22,79-33,7)
Tratamiento simultáneo con ácido acetil salicílico a dosis baja	58	22,14% IC (17,11-27,16)
Tratamiento con AINE a dosis altas durante períodos prolongados (\geq 3 meses)	44	16,79% IC (12,27-21,32)
Historia previa de úlceras o complicaciones	38	14,5% IC (10,24-18,77)
Presencia de comorbilidad grave (enfermedad CV, renal ó hepática severa)	21	8,02% IC (4,73-11,3)
Tratamiento simultáneo con otros antiagregantes	16	6,11% IC (3,80-9,69)

Como se ha comentado anteriormente, 23 pacientes con factores de riesgo GI no tenían pautado un gastroprotector. De éstos, 14 (60,87%) pacientes tenían 1 factor de riesgo, 5 (21,74%) pacientes presentaban 2 factores de riesgo, 3 (13,04%) pacientes con 3 factores y 1 (4,35%) paciente con 4. Entre esos factores (no acompañados de gastroprotección) se halló 14 que correspondían a la edad, 7 a dosis bajas de AAS (3 pacientes con etoricoxib, 2 con ibuprofeno, 1 con dexibuprofeno y 1 con dexketoprofeno), 6 a tratamientos con anticoagulantes y/o inhibidores de la recaptación de serotonina y/o corticoides orales, 4 a AINE a altas dosis en tratamientos prolongados, 3 a comorbilidad grave, 2 antecedentes de úlceras ó complicación (ambos en tratamiento con diclofenaco) y 1 al uso de doble antiagregación plaquetaria (clopidogrel más AAS a dosis baja).

En la tabla 26 se relacionan los 23 pacientes que no tenían pautado gastroprotector con el número de factores de riesgo gastrointestinal y AINE utilizado.

Tabla 26: Número de pacientes sin gastroprotector con factores de riesgo gastrointestinal y tipo de AINE

Tipo de AINE	1 Factor de riesgo GI	2 Factores de riesgo GI	3 Factores de riesgo GI	4 Factores de riesgo GI	Pacientes
aceclofenaco	2				2
celecoxib	2				2
dexibuprofeno			1		1
dexketoprofeno	1	1			2
diclofenaco	3	1			4
etoricoxib			2	1	3
ibuprofeno	6	2			8
nabumetona		1			1
TOTAL	14 (60,87%)	5 (21,74%)	3 (13,04%)	1 (4,35%)	23

En cuanto al tipo de AINE utilizado en pacientes con factores de riesgo GI en general, el ibuprofeno fue el más utilizado (22,4%) seguido de diclofenaco (15,9%). En la tabla 27 se muestran el número de pacientes que tiene algún factor de riesgo gastrointestinal y el tipo de AINE utilizado.

Tabla 27: Número de pacientes con factores de riesgo gastrointestinal y tipo de AINE

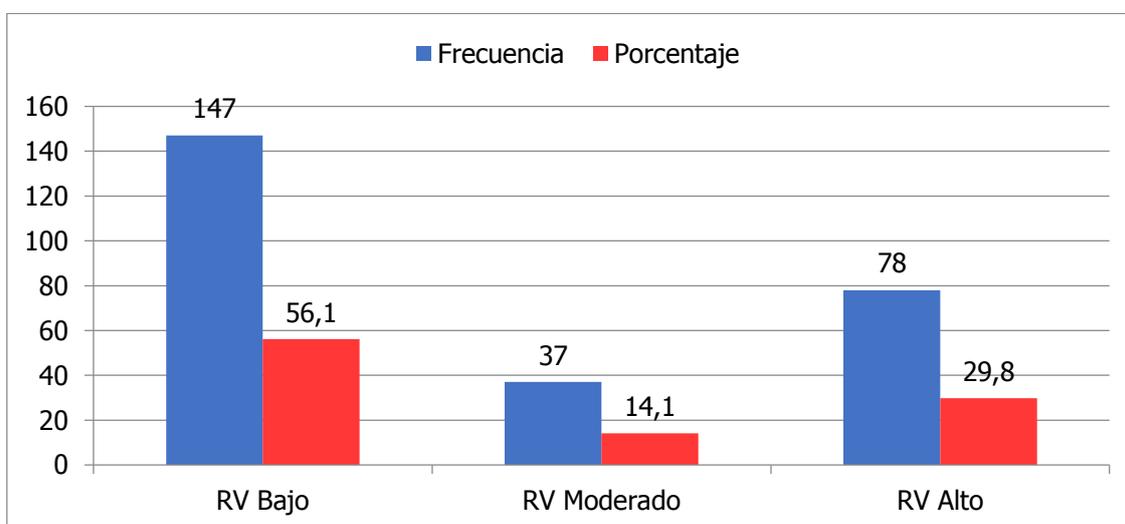
Tipo de AINE	Pacientes con factores de riesgo GI
aceclofenaco	4 (2%)
celecoxib	30 (14,9%)
dexibuprofeno	3 (1,5%)
dexketoprofeno	23 (11,4%)
diclofenaco	32 (15,9%)
etoricoxib	31 (15,4%)
meloxicam	5 (2,5%)
ibuprofeno	45 (22,4%)
indometacina	11 (5,5%)
nabumetona	3 (1,5%)
naproxeno	14 (7%)
TOTAL	201

➤ **Riesgo vascular (RV):**

147 pacientes (56,11% (IC 50,1-62,12)), presentaban un RV bajo, 37 pacientes (14,12% (IC 9,91-18,34)) un RV moderado y 78 (29,77% (IC 24,23-35,31)) alto (figura 30).

Los pacientes que fueron asignados directamente a riesgo vascular alto presentaban: una enfermedad vascular establecida (42 pacientes), dislipemia familiar aterogénica (1 paciente), diabetes con albuminuria (5 pacientes), hipertensión arterial con lesión de órgano diana (5 pacientes). Al resto de los pacientes se les calculó el RV con la tabla Score.

Figura 30: Número de pacientes y tipo de Riesgo Vascular



En la tabla 28 se relaciona el RV de los pacientes y el tipo de AINE utilizado.

Tabla 28: Número de pacientes según el Riesgo Vascular y tipo de AINE utilizado

Tipo de AINE	RV bajo	RV moderado	RV alto
aceclofenaco	3 (2%)	1 (2,7%)	
celecoxib	20 (13,6%)	5 (13,5%)	10 (12,8%)
dexibuprofeno		1 (2,7%)	2 (2,6%)
dexketoprofeno	20 (13,6%)	3 (8,1%)	16 (20,5%)
diclofenaco	23 (15,6%)	8 (21,6%)	16 (20,5%)
etoricoxib	16 (10,9%)	7 (18,9%)	10 (12,8%)
meloxicam	4 (2,7%)	2 (5,4%)	
ibuprofeno	41 (27,9%)	5 (13,5%)	17 (21,8%)
indometacina	5 (3,4%)	3 (8,1%)	3 (3,8%)
nabumetona	2 (1,4%)	1 (2,7%)	
naproxeno	13 (8,8%)	1 (2,7%)	4 (5,1%)
TOTAL	147	37	78

➤ **Riesgo renal:**

13 pacientes (4,96% (IC 2,33-7,6)) tenían insuficiencia renal (IR), según datos registrados en la historia clínica. De éstos, 9 pacientes con insuficiencia renal leve (69,2%), 3 pacientes con insuficiencia renal moderada (23,1%) y 1 paciente con insuficiencia renal grave (7,7%).

3 pacientes con IR (23,1%) estaban en tratamiento con un antihipertensivo del sistema renina-angiotensina y 7 pacientes (53,8%) tenían, además, un diurético asociado.

En la tabla 29 se muestran el número de pacientes con IR y el tipo de AINE utilizado.

Tabla 29: Número de pacientes con Insuficiencia Renal y tipo de AINE utilizado

Tipo de AINE	Nº Pacientes con IR.
celecoxib	5 (38,5%)
dexketoprofeno	3 (23,1%)
etoricoxib	2 (15,4%)
naproxeno	2 (15,4%)
indometacina	1 (7,74%)

➤ **Información de la Ficha Técnica del AINE:**

En cuanto a la indicación del AINE, 20 intervenciones (7,63% (IC 4,42-10,85)) se referían a que el AINE pautado no tenía recogida una indicación autorizada en la Ficha Técnica, según constaba en su historia clínica. 10 pacientes tenían pautado etoricoxib, 9 celecoxib y un paciente con meloxicam. 3 pacientes no tenían registrada ninguna indicación para la que se prescribe el AINE.

Respecto a la dosis, se detectaron 28 inadecuaciones (10,7% (IC 6,95-14,43)) en la pauta de AINE no conforme a las recomendaciones de la Ficha Técnica: 13 con etoricoxib, 8 con diclofenaco, 3 con dexketoprofeno, 2 con ibuprofeno, 1 con dexibuprofeno y 1 con meloxicam.

Respecto a las contraindicaciones recogidas en la Ficha Técnica, 40 pacientes (15,27% (IC 10,91-19,62)) presentaron alguna contraindicación al AINE pautado. El 40% de las contraindicaciones estaban referidas a una insuficiencia cardíaca ó cardiopatía isquémica. En la tabla 30 se muestran el número de pacientes con cada tipo de contraindicación y los AINE implicados.

Tabla 30: Número de pacientes con cada tipo de contraindicación y AINE implicados

Tipo de contraindicación	Valores absolutos	Porcentaje	AINE implicados
Insuficiencia cardiaca	8	20%	3celecoxib. 2dexketoprofeno, 2diclofenaco, 1ibuprofeno
Cardiopatía isquémica	8	20%	4celecoxib, 1diclofenaco, 3etoricoxib
Antecedente de ulcera/hemorragia	4	10%	dexketoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina
Enfermedad cerebrovascular	4	10%	2celecoxib, 1diclofenaco, 1etoricoxib
Enfermedad arterial periférica	4	10%	1celecoxib, 3diclofenaco
Tensión arterial >140/90 constantemente elevada (para etoricoxib)	4	10%	4etoricoxib
Reacción de tipo alérgico	2	5%	celecoxib, ibuprofeno
Asma	2	5%	2dexketoprofeno
Embarazo	1	2,5%	naproxeno
Disfunción hepática grave	1	2,5%	ibuprofeno
Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min	1	2,5%	dexketoprofeno
Enfermedad inflamatoria intestinal	1	2,5%	etoricoxib
TOTAL PACIENTES	40	100%	

En cuanto a los AINE implicados en las contraindicaciones, el 20% de éstas fueron debidas a un coxib.

En la tabla 31 se muestra el número de pacientes que presenta una contraindicación con cada tipo de AINE pautado.

Tabla 31: Número de pacientes con una contraindicación por cada tipo de AINE

Tipo de AINE	Número de pacientes con una contraindicación
etoricoxib	9 (22,5%)
diclofenaco	8 (20%)
dexketoprofeno	6 (15%)
ibuprofeno	4 (10%)
celecoxib	11 (27,5%)
indometacina	1 (2,5%)
naproxeno	1 (2,5%)
TOTAL	40

Respecto a las interacciones de AINE con otros medicamentos se detectaron 295 interacciones, el 44,08% de las cuales se debieron a antihipertensivos como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). En la tabla 32 se muestran las interacciones de AINE con otros medicamentos.

Tabla 32: Interacciones

Interacciones de AINE con:	Frecuencia	Porcentaje
Diurético	28	9,5%
IECA o ARA II	40	13,56%
Diurético +IECA o ARA II	62	21,02%
Otro AINE	18	6,10%
Antiagregante ó anticoagulante	70	23,73%
IRS	52	17,63%
Corticoide oral	24	8,14%
Litio	1	0,34%
TOTAL INTERACCIONES	295	100%

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IRS: Inhibidor de la recaptación de serotonina

En cuanto al tipo de AINE utilizado en pacientes que toman AAS a dosis baja (58 pacientes), se observa que el mayor porcentaje corresponde a ibuprofeno (27,59%) seguido de dexketoprofeno (18,97) y en tercer lugar celecoxib (17,24%) (Tabla33).

Tabla 33: Pacientes que toman AAS a dosis bajas y tipo de AINE utilizado

Tipo de AINE	Frecuencia absoluta	Porcentaje
ibuprofeno	16	27,59%
dexketoprofeno	11	18,97%
celecoxib	10	17,24%
diclofenaco	7	12,07%
etoricoxib	6	10,34%
naproxeno	4	6,90%
dexibuprofeno	3	5,17%
aceclofenaco	1	1,72%
TOTAL	58	100%

En cuanto al tipo de gastroprotector utilizado en pacientes que utilizan otros antiagregantes distintos a AAS (16 pacientes), se observa que omeprazol es utilizado en el 46,67% de los pacientes, le sigue en utilización los anti-H₂ en un 20%, rabeprazol y esomeprazol (13,33 % respectivamente) y pantoprazol en el 6,67%. Un paciente con doble antiagregación plaquetaria de AAS y clopidogrel, no tenía ningún gastroprotector pautado (tabla 34).

Tabla 34: Otros antiagregantes y tipo de gastroprotector utilizado

Otros Antiagregantes	omeprazol	esomeprazol	rabeprazol	pantoprazol	antiH2	no gastroprotector
clopidogrel ó clopidogrel/AAS	4	1	2	1	3	1
cilostazol /AAS ó cilostazol		1				
clopidogrel/cilostazol	1					
triflusal	2					
Total	7	2	2	1	3	1
Porcentaje	46,67%	13,33%	13,33%	6,67%	20%	

Si se contabilizan sólo los pacientes que tienen pauta de clopidogrel, el omeprazol sigue siendo el gastroprotector más utilizado pero su porcentaje disminuye al 38,46% de los pacientes. El 23,08% utiliza un anti-H₂, el 15,38% esomeprazol ó rabeprazol respectivamente y el 7,69% pantoprazol (tabla 35). La utilización de omeprazol y esomeprazol fue en el 53,85% de los pacientes.

Tabla 35: Clopidogrel y gastroprotector utilizado

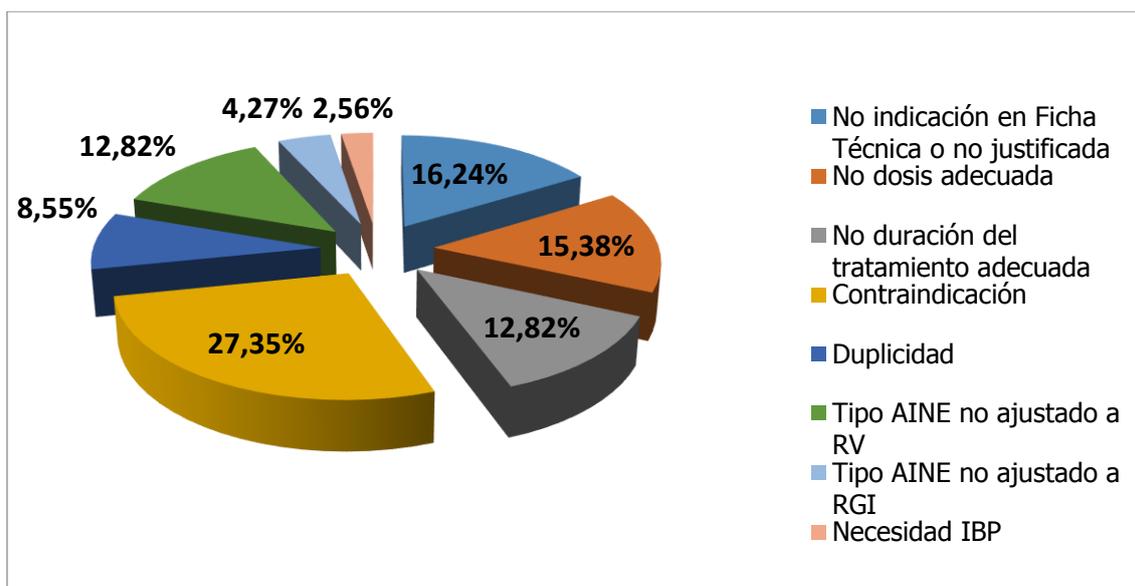
	omeprazol	esomeprazol	rabeprazol	pantoprazol	antiH2	no gastroprotector
clopidogrel	5	2	2	1	3	1
	38,46%	15,38%	15,38%	7,69%	23,08%	
	53,85%					

5.3.2. INTERVENCIÓN

5.3.2. a. Resultados

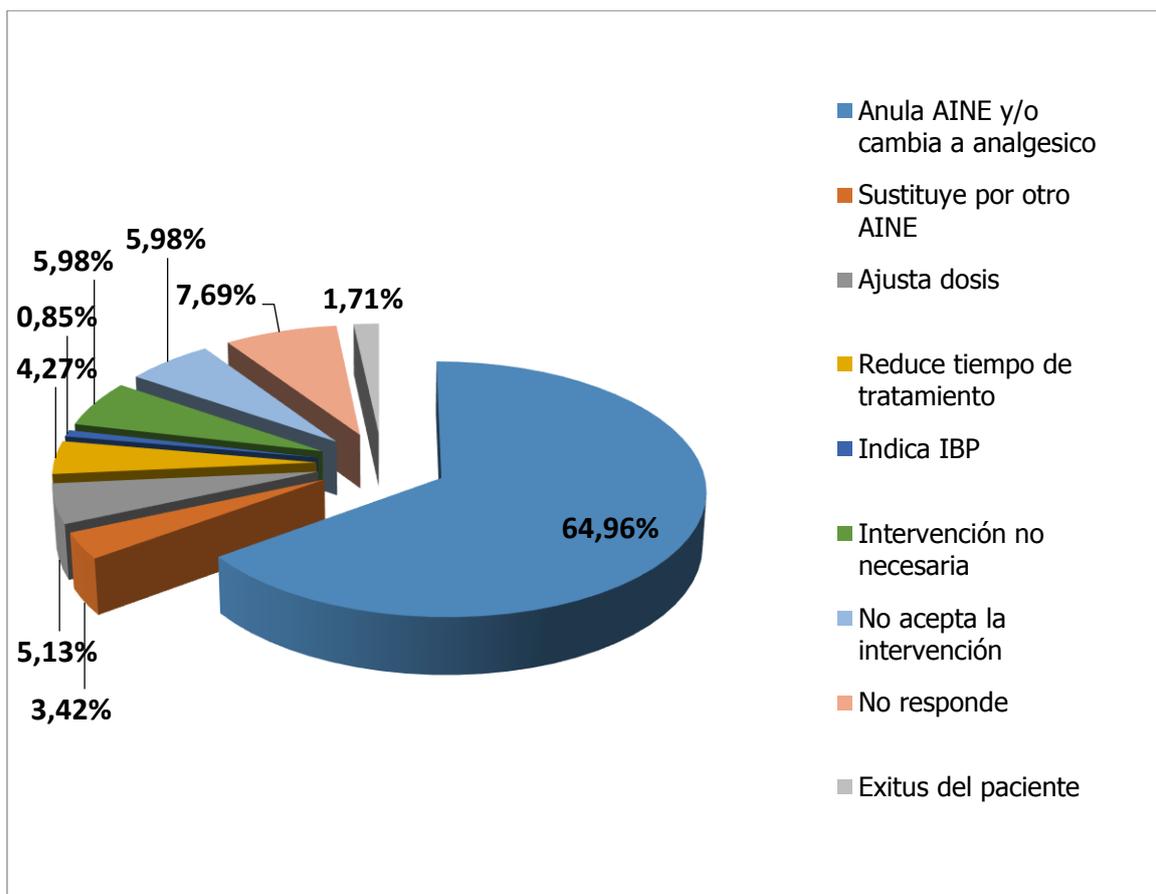
Se realizaron un total de 117 recomendaciones para adecuar los tratamientos de AINE. Aparte de las referentes a interacciones relevantes y riesgo renal, que no se han contabilizado pero iban asociadas en los casos pertinentes a las anteriores. En la figura 31 se muestran las diferentes inadecuaciones sobre las que el farmacéutico intervino.

Figura 31: Inadecuaciones sobre las que el farmacéutico intervino



Se recibieron respuestas de 108 recomendaciones por parte de los facultativos, suponiendo el 92,31% IC (87,48-97,14) de las recomendaciones. En 92 ocasiones (78,63%) los facultativos responden aceptando las recomendaciones, en 7 (5,98%) el médico decide continuar con el tratamiento no aceptando la recomendación, en dos casos (1,7%) el médico comunica el exitus del paciente y de 7 recomendaciones (5,98%) los facultativos justifican una intervención no necesaria. En la figura 32 se muestran las respuestas y actuaciones de los médicos.

Figura 32: Respuestas y actuaciones de los médicos



Los médicos aceptaron la propuesta formulada en 92 recomendaciones, representando el 78,63% IC (71,21-86,06) del total, siendo sus actuaciones las siguientes: en el 64,96% se anuló el AINE ó se pautó analgésico, en el 3,42% se sustituyó el AINE por otro, en el 5,13% se ajustó la dosis, en el 4,27% se redujo la duración del tratamiento antiinflamatorio y en el 0,85% se indicó un IBP.

En el 5,98% de los casos (7 recomendaciones), el facultativo decidió continuar con el tratamiento, no aceptando la propuesta. Sólo hubo justificación de 4 continuaciones del tratamiento: una duplicidad y una no indicación autorizada en ficha técnica en prescripciones inducidas por el especialista, una contraindicación y un tratamiento a largo plazo por ser la única opción que aliviaba el dolor del paciente.

En el 5,98% de los casos (7 recomendaciones), la intervención no fue necesaria ya que los motivos que la propiciaron no eran tales, quedando justificada la no necesidad de actuación por un infraregistro en la historia clínica de la información pertinente.

En el 1,71% de los casos el facultativo indicó exitus del paciente.

5.3.2. b .Evaluación de la efectividad de la intervención:

- Se destaca la amplia participación de los facultativos, obteniéndose un alto porcentaje de respuestas a las recomendaciones propuestas, mediante reenvío de las actuaciones realizadas por escrito al Servicio de Farmacia del Distrito. Se recibieron 108 respuestas de las 117 recomendaciones enviadas, resultando un 92,31 % IC (87,48-97,14) de respuestas ó feedback.
- En cuanto a las intervenciones, hay que tener en cuenta de que de las 117 recomendaciones que se parten, 7 no fueron necesarias y 2 pacientes fallecieron por lo que resultan un total de 108 intervenciones posibles.

Impacto de la intervención: Teniendo en cuenta que se contabilizaron un total de 92 aceptaciones de las recomendaciones, se consiguió un 85,16% IC (78,49-91,88) de intervenciones (92/108) que implicaron aceptación de la recomendación con el consiguiente cambio de prescripción. Resultado que se considera de relevancia clínica.

En la tabla 36 se resume la efectividad de la intervención.

Tabla 36: Resumen de la efectividad de la intervención

Nº Recomendaciones	Respuestas recibidas	Intervenciones realizadas (recomendaciones aceptadas)
117	108	92 intervenciones realizadas
		7 no realizadas (recomendaciones no aceptadas)
		9 no realizadas (recomendaciones no necesarias)
Impacto: $92/117-9 = 85,16\%$ IC (78,49-91,88) de intervenciones realizadas. Resultado obtenido considerado de relevancia clínica.		

A continuación se detallan las respuestas y actuaciones de los médicos por cada tipo de intervención.

5.3.2. c. Respuestas y actuaciones de los médicos por cada tipo de intervención

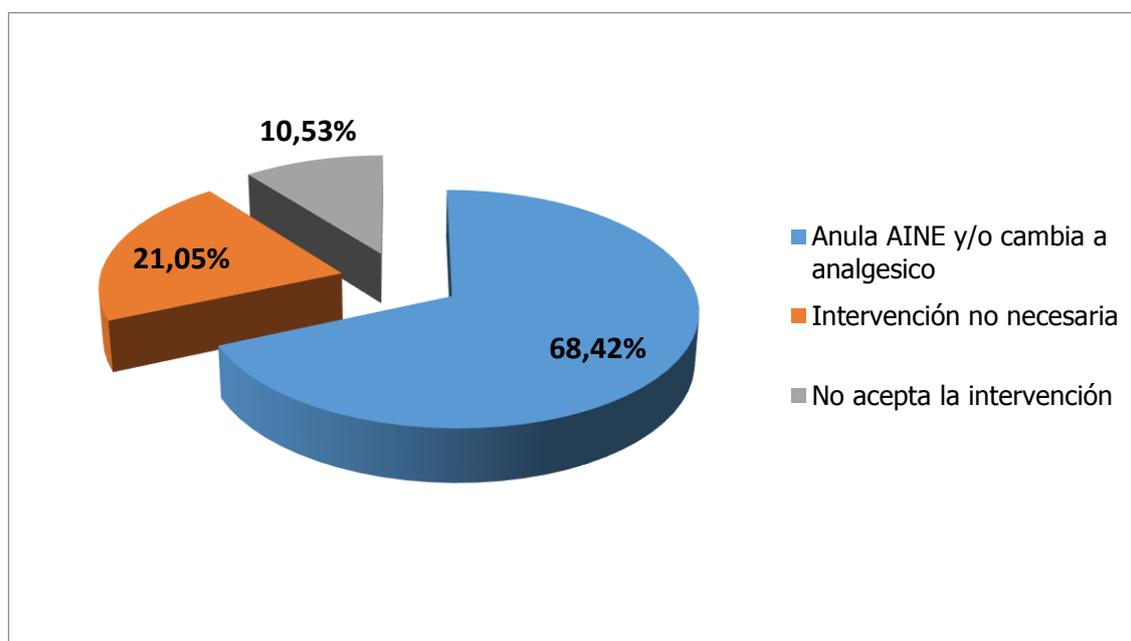
•No indicación autorizada en la Ficha Técnica:

Se realizaron 19 recomendaciones respecto a AINE cuya indicación descrita en la historia clínica no correspondía a una indicación autorizada en la Ficha Técnica.

Las actuaciones de los facultativos al respecto fueron: 13 (68,42%) anulaciones del AINE ó cambio a analgésico, 2 (10,53%) recomendaciones no aceptadas, uno de ellos por tratarse de prescripción inducida por el especialista. En 4 ocasiones (21,05%), el facultativo justificó la indicación autorizada debido a un infra registro de ésta en la historia clínica por lo que se considera que la intervención no fue necesaria (figura 33).

En 18 casos (94,74%), los facultativos han indicado un coxib (etoricoxib, celecoxib) y en una ocasión meloxicam para patologías ó dolencias diferentes a artrosis, artritis y espondilitis anquilosante.

Figura 33: Respuestas y actuaciones sobre indicación no autorizada en ficha técnica



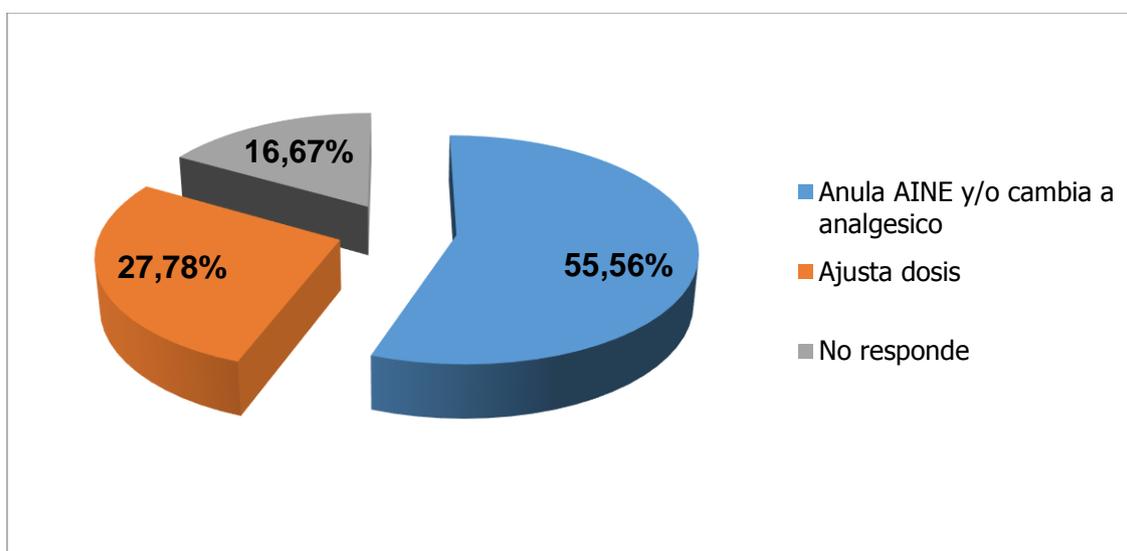
• **No dosis adecuada:**

Hubo 18 casos en los que se recomendó un ajuste de dosis según las condiciones de posología descritas en la Ficha Técnica. En 8 ocasiones se trataban de dosis de etoricoxib superiores a las recomendadas en artrosis (>60 mg/día), en tres ocasiones para diclofenaco y dos para ibuprofeno a dosis superiores a las recomendadas para pacientes de alto riesgo cardiovascular, 3 inadecuaciones para dexketoprofeno, una para meloxicam y una dexibuprofeno.

Las actuaciones de los facultativos al respecto fueron:

10 (55,56%) anulaciones ó cambio a analgésico, 5 (27,78%) ajustes de dosis y 3 (16,67%) no respondieron (figura 34).

Figura 34: Respuestas y actuaciones sobre dosis no adecuadas a la Ficha Técnica

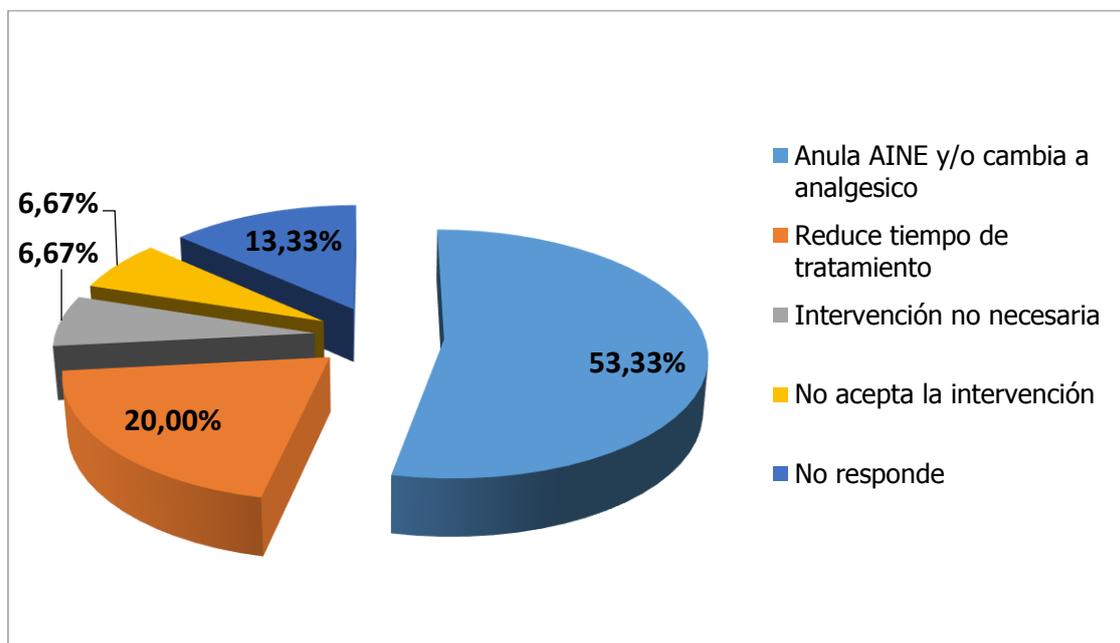


• **No duración de tratamiento adecuada:**

Se realizaron 15 intervenciones respecto a prescripciones pautadas más de un año.

Las respuestas y actuaciones de los médicos al respecto fueron: 8 (53,34%) anulaciones ó cambio de AINE por un analgésico. En 3 (20 %) intervenciones se acortó la duración del tratamiento antiinflamatorio. Una (6,7%) recomendación no fue aceptada por justificar dolor crónico intenso. En otra ocasión (6,7%) el médico justificó que el paciente sólo tomó el antiinflamatorio un mes aunque estuviera aún activo en la receta electrónica por lo que la intervención no se consideró necesaria y en 2 ocasiones (13,33%) no se recibió respuesta (figura 35).

Figura 35: Respuestas y actuaciones sobre duración de tratamiento no adecuada

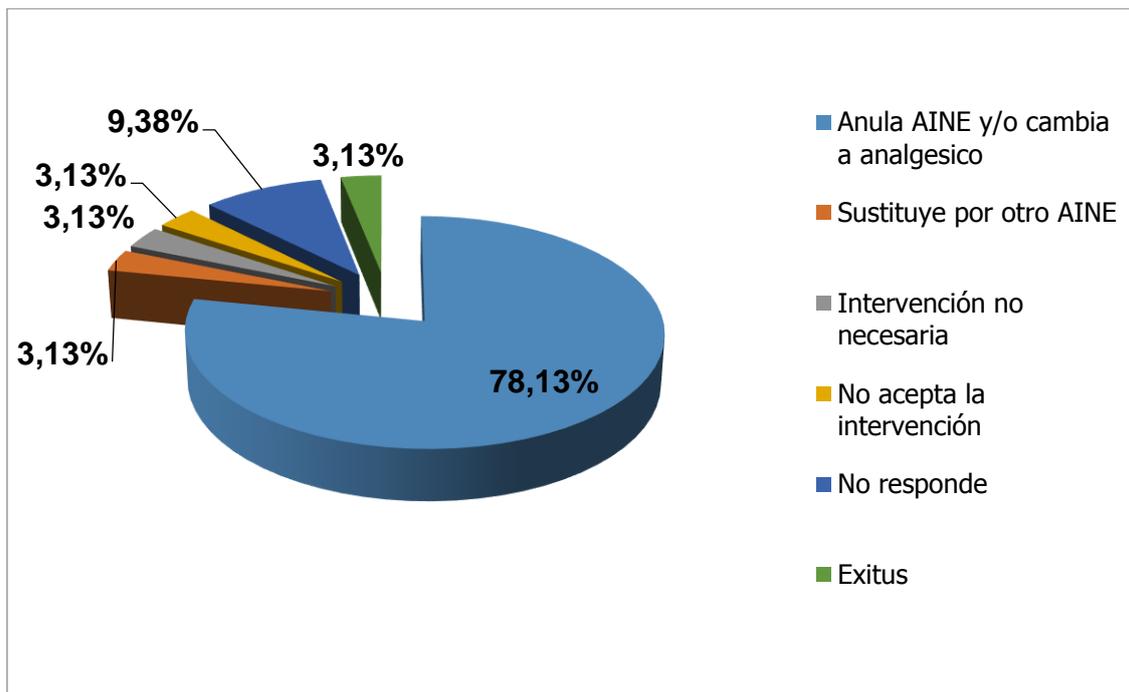


• **Contraindicaciones:**

Se intervino en un total de 32 contraindicaciones. Principalmente referentes al uso de coxib y diclofenaco en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En alguna ocasión etoricoxib a pacientes con tensiones arteriales superiores a 140/90 y mantenidas. Respecto a otros AINE, como dexketoprofeno, estaba contraindicado en dos pacientes con asma e insuficiencia renal grave respectivamente. El ibuprofeno en un paciente con cirrosis hepática.

Las actuaciones de los facultativos al respecto fueron: 25 (78,13%) anulaciones de tratamiento antiinflamatorio ó cambio a analgésico. Un cambio a otro tipo de AINE que no presentaba contraindicación (3,13%). En una ocasión (3,13%) el médico justificó que el paciente no tenía cifras altas de tensiones arteriales para contraindicar etoricoxib por lo que se consideró que la intervención no era necesaria. Un médico no aceptó la recomendación justificando que el coxib era el único tratamiento que aliviaba al paciente (3,13%). De 3 recomendaciones (9,38%) no se recibieron respuestas y en un caso (3,13%) el médico indicó éxito del paciente en tratamiento con diclofenaco (figura 36).

Figura 36: Respuestas y actuaciones sobre contraindicaciones



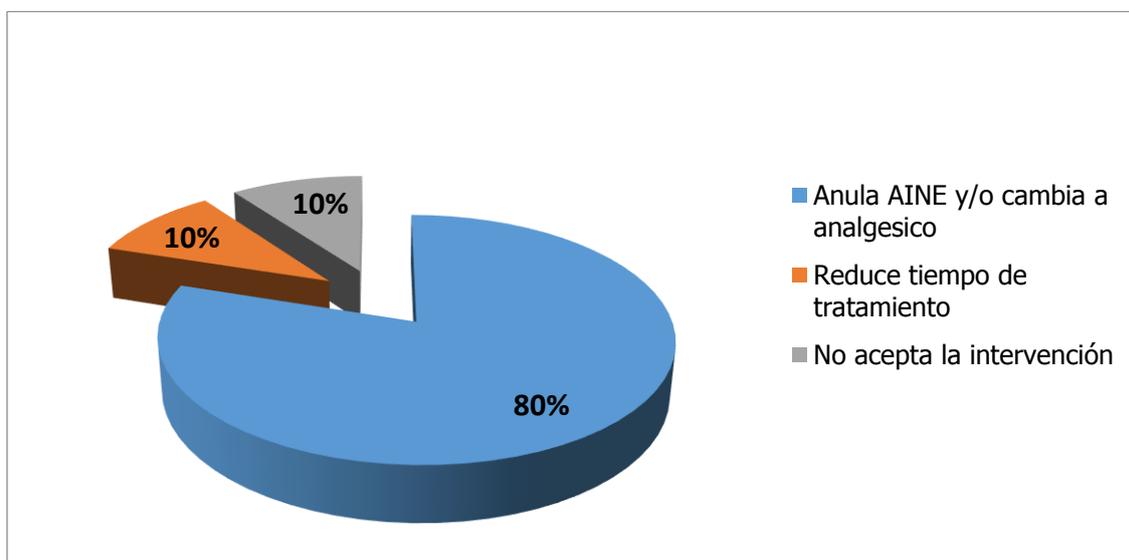
• **Duplicidades:**

Se intervinieron sobre un total de 10 duplicidades de antiinflamatorios.

Las actuaciones de los facultativos fueron:

8 (80%) anulaciones de AINE ó cambio a analgésico. En una ocasión (10%) se acortó la duración del tratamiento. En otra ocasión (10%) no se aceptó la recomendación, el médico justificó que se trataba de una prescripción inducida por el especialista (figura 37).

Figura 37: Respuestas y actuaciones sobre duplicidades



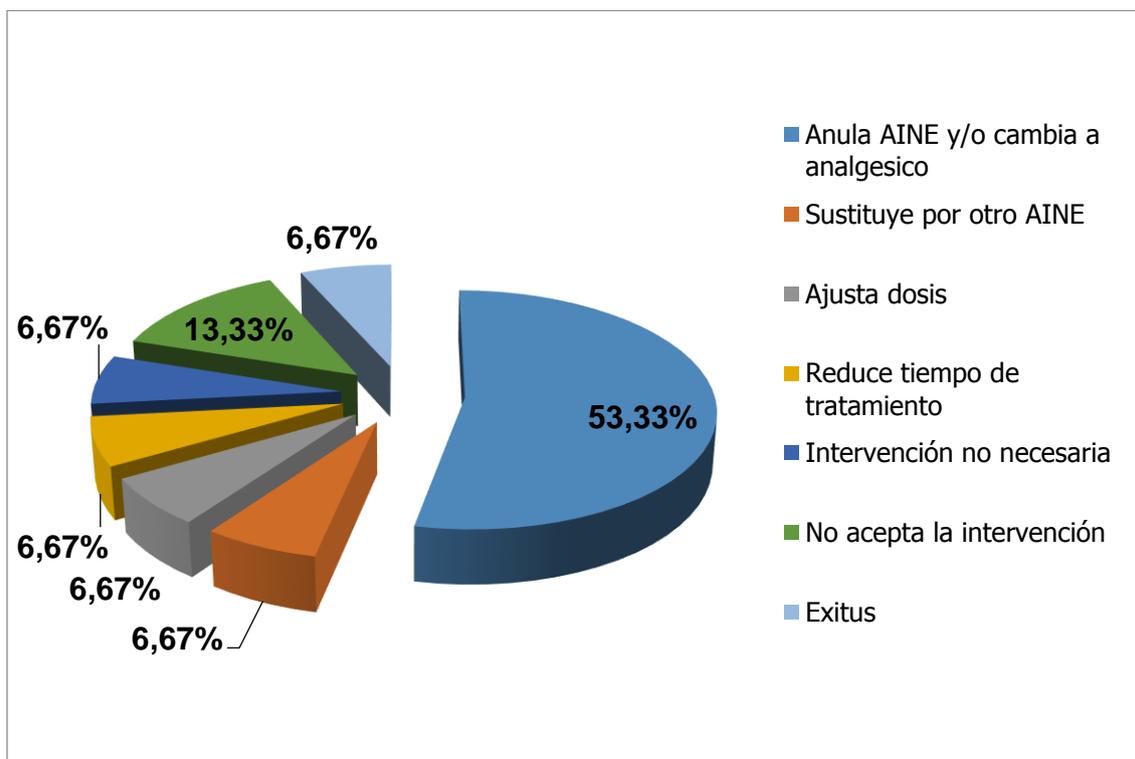
• **Tipo de AINE no ajustado al riesgo vascular (RV):**

Se intervino sobre un total de 15 pacientes con alto riesgo vascular según la tabla Score los cuales tenían pautado un AINE considerado de mayor riesgo aterotrombótico (11 diclofenaco y 4 coxib) según los estudios comparativos con otros AINE que muestra la evidencia científica.

Las recomendaciones iban orientadas bien a la anulación del AINE y sustitución por analgésico ó a la elección de otro antiinflamatorio de menor RV a dosis seguras.

Las actuaciones de los médicos al respecto fueron: 8 (53,33%) anulaciones del AINE. Una (6,67%) sustitución por otro AINE de menor riesgo aterotrombótico (ibuprofeno a dosis <1200 mg). Una (6,67%) disminución de la dosis. Un (6,67%) acortamiento de la duración del tratamiento. Dos (13,33%) no aceptaciones de la recomendación. Una (6,67%) comunicación de exitus del paciente (tratado con diclofenaco). En otra ocasión (6,67%) el facultativo justifica que el paciente no tiene alto riesgo cardiovascular y continúa con el tratamiento antiinflamatorio, por lo que se ha considerado que la intervención no fue necesaria (figura 38).

Figura 38: Respuestas y actuaciones sobre AINE no adecuado al RV del paciente

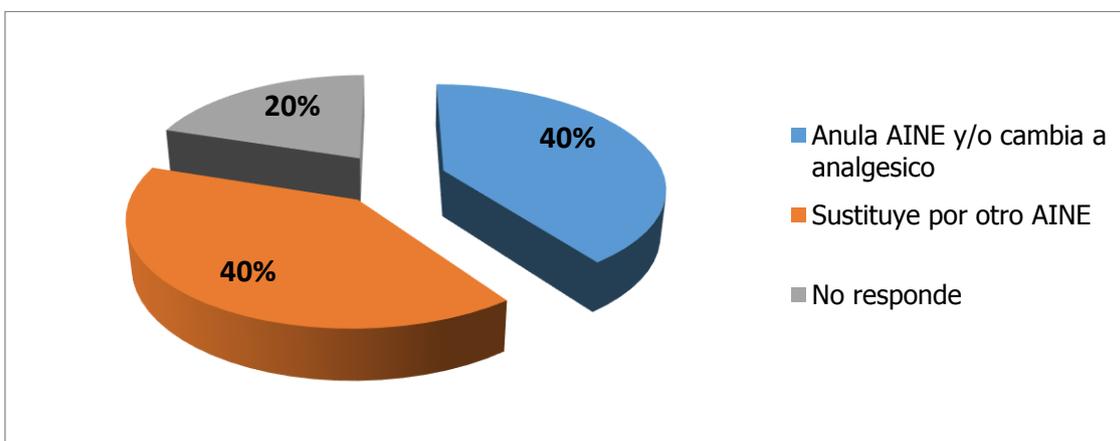


• **Tipo de AINE no ajustado al riesgo gastrointestinal:**

Se han considerado a pacientes con varios factores de riesgo gastrointestinal y en tratamiento con un AINE de mayor gastrolesividad o sin gastroprotector pautado, durante un tiempo de tratamiento superior a tres meses.

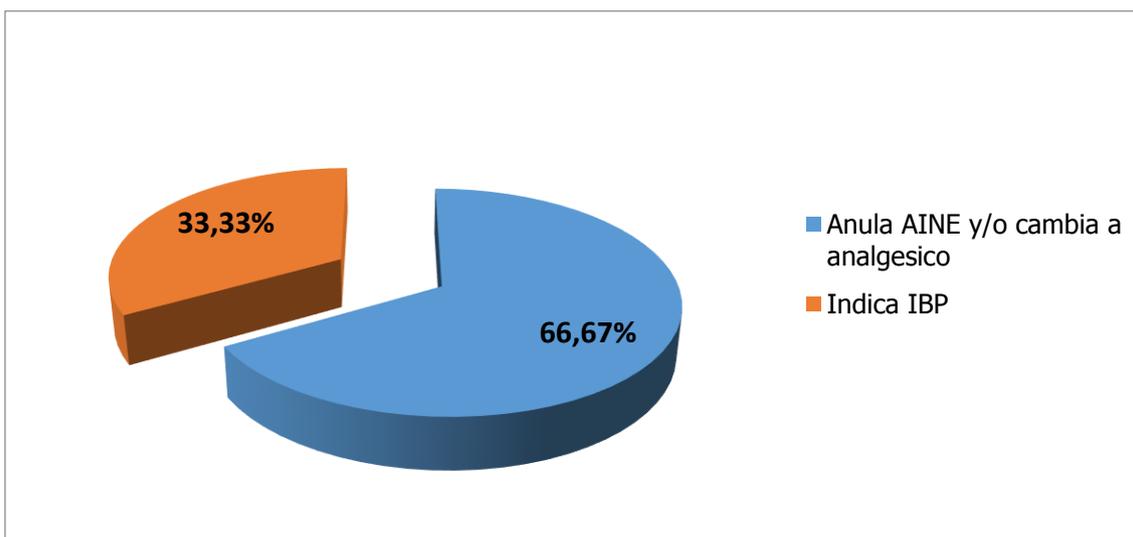
Se intervinieron sobre 5 situaciones de las cuales en 3 (60%) no tenían pautado un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP) y era necesario. Las respuestas fueron: 2 (40%) anulaciones del AINE (no tenían pautado IBP). 2 (40%) cambiaron a otro AINE menos gastrolesivo y en un caso se pautó IBP. Un facultativo (20%) no respondió al respecto (figura 39).

Figura 39: Respuestas y actuaciones sobre AINE no adecuados al riesgo GI de los pacientes



Respecto a la necesidad de IBP, se recomendó en 3 ocasiones y los médicos respondieron con dos (66,67%) anulaciones del AINE y una (33,33%) prescripción de IBP (figura 40)

Figura 40: Actuaciones sobre la necesidad de un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP)



En la tabla 37 se resumen las actuaciones ó respuestas de los facultativos por cada tipo de intervención.

Tabla 37: Respuestas y actuaciones de los facultativos por cada tipo de intervención propuesta

Recomendación sobre	Anula AINE y/o cambia a analgésico	Sustituye por otro AINE	Ajusta dosis	Reduce tiempo de tratamiento	Indica IBP	Intervención no necesaria ^a	No acepta la intervención	No responde	Exitus	TOTAL
No indicación FT o no justificada	13					4	2			19
No dosis adecuada	10		5					3		18
No duración tto adecuada	8			3		1	1	2		15
Contraindicación	25	1				1	1	3	1	32
Duplicidad	8			1			1			10
Tipo AINE no ajustado a RV	8	1	1	1		1	2		1	15
Tipo AINE no ajustado a RGI	2	2						1		5
Necesidad IBP	2				1					3
TOTAL Respuestas	76	4	6	5	1	7	7	9	2	117
Porcentaje de respuestas	64,96% IC (56,31-73,6)	3,42% IC (0,13-6,71)	5,13% IC (1,13-9,13)	4,27% IC (0,61-7,94)	0,85% IC (0-2,52)	5,98% IC (1,68-10,28)	5,98% IC (1,68-10,28)	7,69% IC (2,86-12,52)	1,71% IC (0-4,1)	100%

(a) La intervención no necesaria se produce por un infra registro de información en la historia clínica por lo que el facultativo responde justificando la no necesidad de adecuar el tratamiento antiinflamatorio.

Tto: tratamiento. IBP: Inhibidor de la bomba de protones. RV: riesgo vascular. RGI: riesgo gastrointestinal. FT: Ficha técnica

5.3.3. DISCUSIÓN

Desde las primeras evidencias de riesgo cardiovascular de coxib y hasta el año 2012, se diseñaron en Andalucía indicadores ligados a objetivos, que buscaban, por un lado, disminuir la prescripción de AINE, y por otro, potenciar la prescripción de determinados AINE (ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno) en base a recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento. Sin embargo, una de las limitaciones del indicador es que no mide la adecuación del AINE al perfil de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de los pacientes. Es por tanto necesario acudir a la historia clínica la cual ofrece otras limitaciones como el infra registro de enfermedades o problemas de salud, de datos analíticos, de prescripciones manuales o automedicación. Para minimizar esta limitación, se contactó en ocasiones con el médico de cabecera para que proporcionara algunas variables necesarias para el cálculo del RV.

Los AINE más usados son ibuprofeno y diclofenaco, como se ha comentado en el estudio de evolución de consumos, estaban considerados de elección en los diferentes Contratos Programas del Servicio Andaluz de Salud.

El 38,3% de los pacientes con algún factor de riesgo gastrointestinal, tenía prescrito ibuprofeno principalmente ó diclofenaco, el 30,3% un coxib y en mucha menor proporción (7%) naproxeno. Las recomendaciones sobre la elección del AINE que formaba parte del indicador se basaban en el menor riesgo GI de ibuprofeno seguido de diclofenaco y naproxeno³⁰⁶, y en estudios que demuestran que los AINE tradicionales (AINEt) asociados a un IBP son tan seguros como los coxib a nivel del tracto gastrointestinal superior^{307,127}, siendo una opción más eficiente y con menor riesgo aterotrombótico según los estudios publicados hasta ese momento. Aunque no se puede decir lo mismo respecto a la seguridad en el tracto digestivo inferior según un estudio reciente con celecoxib^{70, 136}, donde su superioridad frente AINEt e IBP lo convierte en candidato en pacientes de alto riesgo.

Entre los distintos factores de riesgo gastrointestinal la edad constituye el más frecuente³⁰⁸. El principal factor independiente para el riesgo de hemorragia digestiva alta es el antecedente de úlcera ó complicaciones³⁰⁸, factor detectado en el 14,5% de los pacientes. Hay que destacar que en dos pacientes con antecedentes de úlcera y en tratamiento con diclofenaco no se asoció ningún gastroprotector.

Aunque en general, los pacientes con factores de riesgo GI tienen pautado un gastroprotector hay un 11,4% (23 pacientes) que no lo tenía y estaría indicado. El 64,87% de pacientes sin gastroprotección (14 pacientes), sólo presentaban 1 factor de riesgo GI siendo ibuprofeno el principio activo más pautado (42,86%) y después diclofenaco (21,43%). En segundo lugar celecoxib y aceclofenaco (14,29% respectivamente). Hay que comentar que ambos AINE se consideran los menos gastrolesivos (junto a ibuprofeno)³⁰⁶. Sin embargo, etoricoxib se observó en pacientes con 3 y 4 factores de riesgo GI (75% de los pacientes).

Quizás, la superioridad de coxib frente a los AINE tradicionales en reducir complicaciones digestivas puede llevar a una falsa sensación de seguridad, ya que no las eliminan por completo²⁸³⁻²⁸⁵, por lo que es conveniente asociar un IBP. También hay que añadir que esta superioridad ha sido demostrada principalmente con celecoxib, presentando etoricoxib en el estudio MEDAL igual riesgo que diclofenaco⁶⁸.

El omeprazol es el IBP más prescrito en el Distrito ya que ha sido propuesto como de elección por su mayor eficacia frente a anti-H₂^{309, 143} y mayor eficiencia respecto a los otros IBP³¹⁰. En el año 2009 la AEMPS emitió una nota de seguridad en la que recomendaba evitar el uso de omeprazol y esomeprazol con clopidogrel por la posible interacción en la inhibición de la enzima CYP 2C19 y el consiguiente riesgo de disminución del efecto antiagregante plaquetario. Aunque la evidencia sobre la relevancia clínica de esta interacción no es aún muy concluyente, se ha propuesto en diversos consensos la utilización de pantoprazol por no metabolizarse por la misma enzima³¹⁰.

En los pacientes del estudio que tenían clopidogrel (13 pacientes), se observa que el omeprazol es el gastroprotector más utilizado (5 pacientes) aunque en más de la mitad de los pacientes se emplea otro, recurriendo principalmente a un anti-H₂ (3 pacientes). Rabeprazol y esomeprazol se utilizaron en dos pacientes respectivamente pero pantoprazol sólo se observó en un paciente con clopidogrel. La consideración de omeprazol como fármaco de elección en el indicador de IBP unido a conclusiones no muy claras en la relevancia clínica de la interacción con clopidogrel puede contribuir a que omeprazol siga siendo la elección más frecuente por gran parte de los facultativos.

Un porcentaje considerable de los pacientes del estudio tenían un RV alto (29,8%), tal vez subestimado en pacientes con artritis³¹¹. El 25,6% de pacientes con RV alto tenían pautado un coxib, el 21,8% ibuprofeno, el 20,8% diclofenaco y en la misma proporción dexketoprofeno. Como hemos señalado anteriormente, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno eran los AINE de elección que figuraba en el indicador de calidad de prescripción. La elección de dexketoprofeno tal vez estaba condicionada a su no contraindicación, en la Ficha Técnica, en enfermedades cardiovasculares como ictus ó infarto de miocardio. Como posibles factores que han podido contribuir a la elevada prescripción de diclofenaco es, por un lado, su inclusión en el indicador de selección del contrato-programa cuando las conclusiones de la EMA respecto al RV aún no estaban publicadas, y por otro, el infra registro en la historia del RV de los pacientes. Naproxeno, aunque considerado el AINE con menor riesgo vascular^{303, 312}, su prescripción se ha observado tan solo en 4 pacientes de alto riesgo (5,1%), tal vez esta decisión sea debida a ser considerado un AINE más gastrolesivo que los otros de elección.

Entre los AINE con mayores efectos aterotrombóticos están los coxib y diclofenaco. La indicación de coxib se observó en 20 pacientes de riesgo vascular alto (25,64%) y en 12 pacientes de RV moderado (32,43%). La de diclofenaco se observó en 8 pacientes de RV

moderado (21,6) y en 16 pacientes de RV alto (20,5%). Quizás la elección de un AINE menos gastrolesivo ha prevalecido sobre la valoración del RV de los pacientes.

El 62,5% de las contraindicaciones eran referidas a patologías cardiovasculares en pacientes en tratamiento con coxib y diclofenaco.

En cuanto a las indicaciones no autorizadas en ficha técnica eran principalmente referidas a la prescripción de un coxib. Esto se puede deber a la supresión del mecanismo de visado en 2009, que controlaba el ajuste de la indicación a la ficha técnica, fecha a partir de la cual estos fármacos experimentaron una mayor prescripción.

El 44,08% de los pacientes tenía una interacción de un AINE con un fármaco antihipertensivo como diurético, IECA ó ARA II. La interacción de antihipertensivos y AINE se considera la responsable del fracaso de la terapia antihipertensiva, aunque parece que antagonistas del calcio y Betabloqueantes no se ven afectados^{228,89}. Por otra parte, se asocia la triple terapia (AINE + diuréticos + IECA o ARA-II) con un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda^{237,231}. En nuestro estudio, hay 62 pacientes (21,62%) que tienen pauta la triple terapia antihipertensiva, 7 de los cuales presentan insuficiencia renal.

El uso concomitante de AINE y AAS debería evitarse por su repercusión gastrointestinal y posiblemente cardiovascular³⁰⁶. Asociar un IBP ha demostrado que reduce la frecuencia de hemorragias³¹³ o recurrencias de úlceras³¹⁴. Cabe señalar que 7 pacientes con AAS a dosis baja y AINE no tenían pauta ningún gastroprotector, 3 de estos pacientes en tratamiento con etoricoxib. Por otra parte, aún debe aclararse la disminución del efecto antiagregante que se ha observado en estudios observacionales con ibuprofeno y en menor medida con otros AINE como naproxeno^{313, 303}, indometacina y celecoxib²⁰⁶⁻²¹². El 27,5% de los pacientes que tenían pauta AAS a dosis baja, se les prescribió ibuprofeno.

Un meta-análisis posterior a las conclusiones de la EMA, señala que los efectos de altas dosis de diclofenaco, y posiblemente ibuprofeno, son comparables a coxib, mientras altas dosis de naproxeno se asocia con menor riesgo vascular que otros AINE, pero con mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales en el tracto alto³⁰³. Un comentario posterior a este meta-análisis³¹⁵, critica cierta debilidad por basarse en estudios comparativos indirectos y deja ciertas incertidumbres sobre la magnitud del riesgo cardiovascular de los diferentes AINE y de la posible disminución del efecto antiagregante de AAS al interaccionar con ibuprofeno y naproxeno. Señala que la mejor evidencia vendrá de la conclusión del ensayo clínico PRECISION³¹⁶, en el que se han reclutado más de 20.000 pacientes con artritis y alto riesgo cardiovascular, y se compara la seguridad de coxib, ibuprofeno y diclofenaco.

En el estudio se observa que los AINE son utilizados por períodos prolongados para tratar patologías crónicas, principalmente en pacientes mayores y con factores de riesgo

gastrointestinal, algunos sin gastroprotección. Por otro lado, es preciso mejorar la adecuación de los AINE al riesgo CV de los pacientes, especialmente con diclofenaco y coxib.

Sería necesario investigar si otras opciones (no farmacológicas, analgésicas, ciclos cortos de corticoides, formulaciones a dosis bajas ³¹⁷), bien como alternativa o de forma intermitente, pueden ser más efectivas y seguras que los AINE en pacientes de riesgo. A la espera de nuevas evidencias que posicione con mayor rigor el riesgo cardiovascular de AINE-t y coxib, lo prudente es seguir las recomendaciones de la EMA y destacar la importancia de la valoración de dicho riesgo. Atendiendo a estas recomendaciones, se han enviado a cada médico una propuesta de intervención sobre las diversas incidencias detectadas en los pacientes que continúan en tratamiento con el AINE.

Se observa que la intervención ha sido efectiva ya que el 85,16% de las propuestas formuladas por el farmacéutico sobre las inadecuaciones detectadas, han sido aceptadas por los facultativos con la consiguiente modificación de la prescripción, por lo que los resultados obtenidos se consideran relevantes desde el punto de vista de mejorar la seguridad de los tratamientos AINE en los pacientes.

Entre los posibles factores que pueden influir en esta gran participación e implicación de los facultativos se mencionan:

- El abordaje integral de cada paciente respecto a su riesgo (RV, GI y renal) y tratamiento antiinflamatorio pautado, con recomendaciones concisas y basadas en la evidencia y reenvío individualizado a cada facultativo.
- El haber realizado esta intervención de forma continuada a la ya llevada a cabo y descrita anteriormente en este Proyecto sobre la disminución de errores de prescripción de AINE, que figuraba en objetivos del Contrato Programa (ligado a incentivos), creando tal vez además una cultura de seguridad sobre los tratamientos antiinflamatorios.
- A la implicación de los directores de cada centro de salud en la realización de esta actividad por parte de los facultativos y preocupación por el reenvío de las actuaciones al Servicio de farmacia.
- A la estrecha colaboración del Servicio de Farmacia y facultativos en la retroalimentación de información y actividades encaminadas a fomentar el uso racional de los medicamentos durante años anteriores.

En cuanto a la mayoría de justificaciones recogidas de los médicos de atención primaria para la continuación de los tratamientos, se encuentran las prescripciones inducidas por los especialistas y dolores no controlados por los pacientes. Respecto a estas circunstancias sería necesario establecer lazos de consensos y vías de comunicación entre los dos niveles asistenciales que ayuden a la toma de decisiones de los facultativos para continuar ó no con el

tratamiento tras una evaluación beneficio/riesgo de los pacientes, a hacer partícipes a los pacientes de las decisiones que afectan a su calidad de vida y a fomentar nuevas vías de investigación sobre el tratamiento del dolor más seguras.

6- CONCLUSIONES

6- CONCLUSIONES

1. Los consumos de AINE en el Distrito Huelva-Costa han mostrado una línea ascendente al igual que en el SNS hasta 2007, fecha a partir de la cual en el Distrito empieza una tendencia decreciente, mostrando consumos inferiores al SNS.
2. Las medidas de uso racional a través de Indicadores de Calidad de Prescripción ligados a incentivos económicos, es quizás, la que más ha influido en el descenso del consumo de AINE (indicador de tasa de AINE) en el Distrito y en la elección del principio activo (en primer lugar ibuprofeno, AINE más consumido con diferencia y en segundo diclofenaco). Otras medidas, como el visado de coxib y notas de seguridad de la AEMPS sobre riesgo vascular han afectado a los consumos de estos fármacos, siendo el único subgrupo actualmente con tendencia creciente, observándose ésta, tras la suspensión del visado. La intervención realizada en este Proyecto en 2013 sobre reducción de errores de prescripción de AINE también ha podido contribuir al descenso que se sigue observando en dicho año.
3. Los principales errores en la prescripción electrónica de AINE fueron los AINE pautados por períodos mayores de 3 meses a pacientes mayores de 65 años. Les siguen por orden los tratamientos concomitantes con antihipertensivos, con antiagregantes y/o anticoagulantes y las duplicidades.
4. La intervención por parte del Servicio de Farmacia mediante la comunicación y formación de los clínicos y la revisión de los problemas comunicados produce una significativa reducción de los potenciales problemas de prescripción de AINE (por encima del 50%). A la consecución de este resultado puede haber influido su inclusión entre los objetivos ligados a incentivo económico. Es necesario continuar trabajando y profundizando en la revisión de problemas concretos ya que, aunque se generan nuevos casos, los facultativos actúan sobre los casos notificados.
5. La mayoría de las justificaciones que realizan los facultativos sobre la continuación de los tratamientos son atribuidas a tratamientos instaurados por los especialistas ó a pacientes con artrosis y dolor continuado. En muchos casos, la pauta crónica en receta electrónica no corresponde con la utilización real del AINE por parte del paciente.
6. En el análisis descriptivo del estudio de adecuación de AINE, se observa que los AINE son utilizados por períodos prolongados para tratar patologías crónicas, principalmente en pacientes mayores (mujeres con artrosis en mayor proporción) y con factores de riesgo gastrointestinal, algunos sin gastroprotección.
7. Los AINE utilizados en pacientes de riesgo GI son principalmente los considerados menos gastrolesivos en el Indicador de Selección (ibuprofeno en primer lugar y

diclofenaco). Les siguen coxib, observándose un mayor uso de éstos en pacientes que a pesar de tener 3-4 factores de riesgo GI no tenían pauta de gastroprotección.

8. El gastroprotector utilizado en la mayoría de los casos fue omeprazol, ya que era el IBP de elección recomendado por el SAS.
9. En cuanto al riesgo vascular, un porcentaje considerable de los pacientes en tratamiento con AINE tenían un RV alto (29,8%). A pesar del riesgo aterotrombótico de diclofenaco y coxib constatado en los estudios, se observa que eran los AINE pautados en gran parte de estos pacientes (46,4%), atribuyéndoles la mayoría de contraindicaciones de tipo cardiovascular.
10. El 5% de los pacientes presentaban insuficiencia renal, estando más de la mitad con triple terapia de AINE, IECA ó ARA II y diurético. Asociación que aumenta el riesgo de fallo renal agudo.
11. En cuanto a las indicaciones no autorizadas en ficha técnica eran principalmente referidas a la prescripción de un coxib. En cuanto a las dosis no adecuadas, a etoricoxib. Las interacciones más frecuentes eran con antihipertensivos, seguidas de antiagregantes (fundamentalmente AAS).
12. La intervención realizada para intentar adecuar los tratamientos de AINE en base a los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas, y en función de los factores de riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de cada paciente no sólo ha sido necesaria sino efectiva, lográndose una amplia aceptación de los médicos de las recomendaciones propuestas sobre las inadecuaciones detectadas y consiguiente cambio en la prescripción de estos tratamientos. Las inadecuaciones más numerosas se referían a contraindicaciones y las actuaciones más frecuentes de los médicos consistieron en la anulación del AINE ó cambio a analgésico.

7- BIBLIOGRAFÍA

7- BIBLIOGRAFÍA

1. Braña MF, Del Río LA, Trives C, Salazar N. La verdadera historia de la aspirina. An. R. Acad. Nac. Farm., 2005, 71: 813-819.
2. McMurry, John (2005): Química orgánica (en español). Cengage Learning Editores, 2005. ISBN 970-686-354-0.
3. Hardman, Joel G.; Limbird, Lee E.; Goodman Gilman, Alfred. (1996). «Capítulo 27: Analgésicos-antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota.». Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica. (9 edición). México, D. F.: Ed. McGraw-Hill Interamericana. ISBN 0-07-026266-7.
4. James S. Dawson, Alfonso Moreno González, Magali N. F. Taylor, Peter J. W. Reide. Lo esencial en farmacología (en español). Publicado por Elsevier España, 2005; pág 55-56. ISBN 84-8174-694-0.
5. Enrique Raviña Rubira. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos, II. Univ Santiago de Compostela, 2008 - 855 páginas. V 2. ISBN 978-84-9887-008-4.
6. Vane, J R (1971), «Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.», Nature New Biol. 231 (25): 232-5, junio de 1971,
7. John R. Vane - The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1982 (autobiografía en inglés). Nobel Foundation, 1982
8. C J Hawkey . COX-2 chronology Gut 2005; 54:1509–1514.
9. Abraham NS, El-Sereg 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 Phamarcol Ther. 2007; 25: 913-24.
10. Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales .Arq Bras Cardiol 2010; 94(4): 538-546
11. Flórez Jesus. Farmacología Humana 6º edición. Capítulo 23. Página 269.2014 Elsevier España
12. Howard, Patricia A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 519-25.
13. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1998; 104: 413-21.
14. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1998; 104 (Suppl 3A): 2S-8S.

15. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005; 112: 759-70.
16. 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.
17. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 10417-22.
18. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med*. 1984; 310:1065-1068.
19. FitzGerald GA. Coxib and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1709-11.
20. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115 (12): 1634-42.
21. Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 10197-202.
22. Bolli R, Shinmura K, Tang XL, Kodani E, Xuan YT, Guo Y, et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX-2): COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2002; 55: 506-19.
23. Fitzgerald GA, Austin YCS. COX-2 inhibitors and cardiovascular system *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19 (Suppl 25): S31-6.
24. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
25. FitzGerald GA, Patrono C. The coxib, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001; 345: 433-42.
26. 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(1):4-15.

27. González Pérez, R. Test de provocación nasal con acetil-salicilato de lisina: nuevo método diagnóstico en la intolerancia a anti-inflamatorios no esteroideos Universidad de La Laguna. ISBN 84-7756-624-0.
28. Bas A. in 't Veld. et ál. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1515-1521
29. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J (June de 2004). «The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD». *Neurology* (11): 1984–9. PMID 15184601.
30. Ohnishi S, Takano K (March de 2004). «Amyloid fibrils from the viewpoint of protein folding». *Cell. Mol. Life Sci.* (5): 511–24. doi:10.1007/s00018-003-3264-8. PMID 15004691.
31. Alan F. Schatzberg. Tratado de psicofarmacología (en español). Publicado por Elsevier España, 2006; pág 887. ISBN 84-458-1426-5.
32. William N. Kelley, Edward D. Harris, Shaun Ruddy. Tratado de Reumatología (en español). Publicado por Elsevier España. ISBN 84-8174-840-4.
33. Ruy Pérez Tamayo, Octavio Rivero Serrano, Miguel Tanimoto. El ejercicio de la medicina en la segunda mitad del siglo XX (en español). Publicado por Siglo XXI, 2005; pág. 31. ISBN 968-23-2583-8.
34. John W. Baynes, Marek H. Dominiczak. Bioquímica médica (en español). Publicado por Elsevier España, 2005; pág 608. ISBN 84-8174-866-8.
35. Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis, Lawrence M. Tierney. Current Medical Diagnosis and Treatment 2008. Publicado por McGraw-Hill Medical; edición 47. ISBN 0-07-149430-8
36. Steinbach G y col. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis (artículo completo disponible en inglés). *N Engl J Med.* 29 de junio 2000; 342(26):1946-52. Acceso 18 de diciembre de 2008.
37. Mark A Scheper, Nikolaos G Nikitakis, Risa Chaisuparat, Silvia Montaner, y John J Sauk. Sulindac Induces Apoptosis and Inhibits Tumor Growth in vivo in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (artículo completo disponible en inglés). *Neoplasia.* Marzo de 2007; 9(3): 192–199.
38. MedlinePlus-Medicinas (abril de 2004). «Sulindac». Enciclopedia médica en español. Consultado el 18 de diciembre de 2013.
39. Dabit Arzamendia, Xavier Freixaa, Maria Puiga y Magda Herasa. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos (artículo completo disponible en español). *Rev Esp Cardiol* 2006; 6: 2 - 10. ISSN: 1579-2242

40. Julian, D G; D A Chamberlain, S J Pocock (24 de septiembre de 1996). «A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial». *BMJ (British Medical Journal)* 313 (7070): 1429–1431. PMID 8973228. Consultado el 4 de octubre de 2007.
41. Krumholz, Harlan M.; Martha J. Radford, Edward F. Ellerbeck, John Hennen, Thomas P. Meehan, Marcia Petrillo, Yun Wang, Timothy F. Kresowik, Stephen F. Jencks (15 de noviembre de 1995). «Aspirin in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in Elderly Medicare Beneficiaries : Patterns of Use and Outcomes». *Circulation* 92 (10): 2841–2847. PMID 7586250. Consultado el 15 de mayo de 2008.
42. Silvia Castells Molina, S. Castells, Margarita Hernández Pérez. *Farmacología en enfermería (en español)*. Publicado por Elsevier España, 2007; Capítulo 14. ISBN 84-8174-993-1.
43. Weinblatt ME. Drug interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989; 83:7-10.
44. Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994 Oct; 32(10):509-32.
45. Katzung, Bertram G. (2007). «Chapter 36. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout». *Basic & Clinical Pharmacology* (9 edición). McGraw-Hill. ISBN 0071451536.
46. José Javier Echeverría García, American Dental Association. *Terapeutica dental (en español)*. Publicado por Elsevier España, 2003; pág 94-95. ISBN 84-458-1209-2
47. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone.* 2001; 3(5):50-60.
48. Prithvi Raj, *Tratamiento práctico del dolor: Elsevier España, 2001 3ª edición* ISBN 84-8174-552-9.
49. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. *Nelson Tratado de Pediatría (en español)*. Publicado por Elsevier España, 2004; pág 797. ISBN 84-8174-747-5
50. 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? Metaanalysis of randomised trials. *BMJ.* 2006; 332: 1302-8.
51. John Page, David Henry. Consumption of NSAIDs and the Development of Congestive Heart Failure in Elderly Patients (artículo completo disponible en inglés). *Arch Intern Med.* 2000; 160:777-784. Acceso 18 de diciembre de 2008.

52. Clive P. Page, Michael J. Curtis, Morley Sutter, Michael Walker, Brian Hoffman. *Farmacología integrada (en español)*. Publicado por Elsevier España, 1998. ISBN 84-8174-340-2
53. Flórez, Jesús; Armijo, Juan Antonio; Mediavilla, África (2004). «Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos.». *Farmacología humana (Cuarta edición)*. Masson. ISBN 8445812904. «Véanse páginas 383 y 387».
54. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999; 106 (5B): 13S-24S.
55. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ 2nd. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation. *N Engl J Med*. 1998; 319 (12): 761-7.
56. Clive DM, Stroff JS. Renal syndromes associated with nonsteroid antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1984; 310: 563-72.
57. Whelton A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. In: Greenberg A. (ed.). *Primer on kidney diseases*. San Diego, CA: Academic Press; 1994. p. 163-7.
58. Blum M, Aviram A. Ibuprofen-induced hyponatremia. *Rheumatol Rehab*. 1980; 19 (4): 258-9.
59. MedlinePlus (octubre de 2000). «Ketorolaco oftálmico». *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 19 de diciembre de 2008.
60. Medscape Today (diciembre de 2005). «Acetaminophen: Most common cause of acute liver failure in US». *Medscape Medical News (en inglés)*. Consultado el 27 de diciembre de 2008.
61. Sanchez Borges M, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F. Reacciones cutáneas a los antiinflamatorios no esteroides. *Centro Médico* 2005; 50 (1-2):1-11.
62. Belay, E., Bresee, J., Colman, R., Khan, A. y cols. Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New England Journal of Medicine*. 1999; Vol 340 (18): 1377-1382.
63. Glasgow JF. Reye's Syndrome: The Case for a Causal Link with Aspirin. *Drug Safety* 2006. 29(12):1111-1121,
64. Roland B. Walter, Filippo Milano, Theodore M. Brasky, and Emily White. Long-Term Use of Acetaminophen, Aspirin, and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hematologic Malignancies: Results from the Prospective Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29 (17):2424-2431

65. Larry Ford, Richard B. Ford, Elisa M. Mazzaferro, Robert Warren Kirk, Stephen I. Bistner. Kirk y Bistner- Urgencias en Veterinaria (en inglés). 8 edición. Publicado por Elsevier España, 2007; pág 71-72. ISBN 84-8174-999-0
66. González Sotomayor, J; Dagnino Sepúlveda, J. Analgésicos no narcóticos. Boletín Esc. de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile 1994; 23: 164-169.
67. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 929–38.
68. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 10: CD008886.
69. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011; 342:d1165.
70. Tsuboi M, Hasegawa Y, Matsuyama Y, Suzuki S, Suzuki K, Imagama S. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? *J Bone Miner Metab.* 2011; 29:217–23.
71. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1921–5.
72. Schein JR, Kosinski MR, Janagap-Benson C, Gajria K, Lin P, Freedman JD. Functionality and health-status benefits associated with reduction of osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24:1255–65.
73. Barthel HR, Peniston JH, Clark MB, Gold MS, Altman RD. Correlation of pain relief with physical function in hand osteoarthritis: randomized controlled trial post hoc analysis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12:R7.
74. Kosinski M, Janagap C, Gajria K, Schein J, Freedman J. Pain relief and pain-related sleep disturbance with extended-release tramadol in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23:1615–26.
75. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 282:1921–8.
76. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet.* 1999; 354:2106–11.

77. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. 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 randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368:1771–81.
78. Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Sostek M. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27:1243–53.
79. 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; 376:173–9.
80. Bombardier C, LAINÉ 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; 343:1520–8
81. Schnitzer TJ, Beier J, Geusens P, Hasler P, Patel SK, Senftleber I, et al. Efficacy and safety of four doses of lumiracoxib versus diclofenac in patients with knee or hip primary osteoarthritis: a phase II, four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 51:549–57.
82. Sostres et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15 (Suppl 3): S3
83. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY: Gastrointestinal mucosal and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987, 82:1153-1158.
84. Lanas A, Hunt R: Prevention of anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006, 38:415-428.
85. Armstrong CP, Blower AL: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987, 28:527-532.
86. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS: Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997, 8:18-24.
87. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodríguez LA: Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000, 160:2093-2099.

88. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH: Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a metaanalysis. *Lancet* 2002, 359:14-22.
89. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.*2001;110 Suppl 3A:20S-7S.
90. LAINE L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: Results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology.*2002;123:1006-12.
91. Lanas A, Pique JM, Ponce J. Clinical approach for the patient requiring nonsteroid anti-inflammatory agents: Role of COX-2 inhibitors. *GastroenterolHepatol.* 2001;24:22-36.
92. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A metaanalysis *Ann Intern Med.* 1991; 115:787-96.
93. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut.* 2000; 46:27-31.
94. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.*1993; 105:1078-88.
95. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1592-601.
96. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation.*2011; 123:1108-15.
97. NSAIDs-prescribing issues. CKS. Disponible en http://cks.library.nhs.uk/nsaids_prescribing_issues [Accedido el 18/6/2008].
98. Khatchadourian ZD, Moreno-Hay I, de Leeuw R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives: how do they relate? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117 (6): 697-703. 48.
99. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2001; 86:563-8.

100. Knijff-Dutmer EA, Schut GA, van de Laar MA. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding. *Ann Pharmacother.* 2003; 37:12–6.
101. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med.* 1993; 153:1665–70.
102. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut.* 2000; 46:27–31.
103. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013; 145:105–12, e15
104. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: Mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother.* 1995; 29:1274–83.
105. Karim A, Tolbert D, Piergies A, Hubbard RC, Harper K, Wallemark CB, et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40:655–63.
106. Knijff-Dutmer EA, Martens A, Laar MA. Effects of nabumetone compared with naproxen on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58:257–9.
107. Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, de Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40:1109–20.
108. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med.* 2005; 165:189–92.
109. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother.* 2009; 43:1765–73.
110. Dentali F, Douketis JD, Woods K, Thabane L, Foster G, Holbrook A, et al. Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 1241–7.

111. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2000; 343:834–9.
112. Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:2218–24.
113. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MA, Gomollon F, Zapata E, Bujanda L, et al. Coxib, NSAIDs, aspirin, PPIs and the risks of upper GI bleeding in common clinical practice. *Gastroenterology.* 2005; 128:629.
114. 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;284:1247–55.
115. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364: 665–74.
116. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006; 119:255–66.
117. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut.* 2006; 55:1731–8.
118. Rahme E, Nedjar H, Bizzi A, Morin S. Hospitalization for gastrointestinal adverse events attributable to the use of low-dose aspirin among patients 50 years or older also using non-steroidal anti-inflammatory drugs: A retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1387–98
119. Gengo FM, et al. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:117-122
120. Rahme E, Nedjar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: Does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:435–8.
121. Sopena F, Lanas A. How to advise aspirin use in patients who need NSAIDs. *Curr Pharm Des.* 2007; 13 :2248–60.

122. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
123. Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:235–42.
124. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG), et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:507–15.
125. Hernández Díaz S, García Rodríguez LA. Steroids and Risk of Upper Gastrointestinal Complications. *Am J Epidemiol* 2001;153:1089–93.
126. Loza E. Systematic review: Is there contraindication to the concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids? *Reumatol Clin*.2008; 4:220-7.
127. De Abajo FJ, García LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319:1106-9.
128. Van Walraven D, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001;323:1-6.
129. Dalton SO, Johansen C, Mellekjoer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2003;163:59-64
130. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22:175-81
131. De abajo FJ, Garcia-Rodríguez LA. Risk of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Venlafaxine Therapy. Interaction With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Effect of Acid-Suppressing Agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):795-803.
132. Shin Ju-Young, Park MI-JU, Lee Shin Haeng et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2015;351:h3517
133. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2013; 144:1384–93.

134. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project: Individual NSAIDs and uppergastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012, 35:1127-1146.
135. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW: Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:818-828.
136. 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 Dec; 347(26):2104-2110.
137. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W: Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2012.[Epub ahead of print]
138. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1685–93.
139. Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:1819–28.
140. Lanas A, Sopeña F: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009, 38:333-352.
141. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S: Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009, 104:1633-1641.
142. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1211–22.
143. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:133–41.

144. 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, 376:173-179. A published erratum appears in *Lancet* 2011, 378:228.
145. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R6
146. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39: 433–64.
147. LAINE L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal antiinflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008;135:1517–25.
148. Ng FH, Tunggal P, Chu WM, Lam KF, Li A, Chan K, et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol.*2012; 107: 389–96.
149. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology.* 2010; 138:82–8.
150. Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Shirai N, et al. Preventive effects of lansoprazole and famotidine on gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin in *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51:1079–86.
151. Goldstein JL, Johanson JF, Suchower LJ, Brown KA. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: A randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100: 2650–7.
152. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338:719–26.
153. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002; 162:169–75.

154. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338:727–34.
155. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD008886.
156. Scarpignato C, Pelosini I. Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antisecretory compounds. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 31:S63–72.
157. Scarpignato C. NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria the therapeutic target? *Gut.* 2008; 57:145–8.
158. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011; 141:1314–22.
159. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8:504–8.
160. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41:380–6.
161. Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncales MP, Scheiman J, Lanas A. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: Long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart.* 2012;98:718–23
162. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21:1411–8.
163. 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; 369:1621–6.

164. Brereton N, Winn B, Akehurst R. The cost-effectiveness of celecoxib vs diclofenac in the treatment of osteoarthritis in the UK; an update to the NICE model using data from the CONDOR trial. *J Med Econ.* 2012;15:465–72
165. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994; 121:289-300.
166. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1108-12.
167. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an unrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000; 160:777-84.
168. García Rodríguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology.* 2000; 11:382-7.
169. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:272-7.
170. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289:735-41.
171. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn, et al; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005 Mar; 352(11):1071-1080.
172. 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; 284:1247-55.
173. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol.* 2002; 89:425-30.
174. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al; for the SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006; 119:255-66.

175. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al; PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006; 355:885-95.
176. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001; 286(8):954Y959.
177. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.*2005; 352(11):1092Y1102.
178. Carne X, Cruz N. Ten lessons to be learned from the withdrawal of Vioxx (rofecoxib). *Eur J Epidemiol* 2005;20(2):127-129.
179. US Food and Drug Administration. FDA issues public health advisory recommending limited use of COX-2 inhibitors. FDA Talk Paper. December 23, 2004. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01336.html>.(Accessed Jan 23, 2010).
180. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Aug; 364(9435):675-684.
181. European Medicines Agency statement on the suspension of use of Bextra [nota de prensa]. European Medicines Agency; 7 abril 2005 [citado Nov 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/12163705en.pdf>
182. US Food and Drug Administration. FDA announces changes affecting the marketing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FDA Consumer Magazine.* May-June 2005 Issue. Available at: <http://www.fda.gov/fdac/>
183. EMEA public statement on valdecoxib (Bextra/Valdyn) and parecoxib Sodium (Dynastat/Rayzon) Cardiovascular risks in coronary artery bypass graft (cabg) Surgery and serious adverse skin reactions [nota de prensa]. European Medicines Agency; 15 diciembre 2004 [citado Nov 2006]. Disponible en:<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20480204en.pdf>
184. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005; 352:1081-91.

185. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006; 1: e33.
186. Boletín de Información Terapéutica de Navarra. Volumen 9 Nº5 Diciembre 2008 el 265
187. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006; 114:1028-35.
188. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132-40.
189. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: metaanalysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16(7):762-72.
190. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 2008; 117(16):2104-13.
191. Avorn J. Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med*. 2007; 357(7):633-5.
192. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2005/05. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-5.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
193. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: riesgo cardiovascular. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2005/12. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-12.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
194. Questions and answers on the review of etoricoxib containing medicines. London (UK): European Medicines Agency; 2008 Jun. EMEA/329177/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32917708en.pdf>
195. Ficha técnica de celecoxib: Celebrex®. Pfizer, S.A. Octubre 2014.
196. Ficha técnica de etoricoxib: Arcoxia®. Merck Sharp & Dohme. Octubre 2014.
197. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Julio 2006. Nota informativa Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Ref. 2006/07. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-07_AINE.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2014).

198. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Octubre 2006. Nota informativa Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxib y AINE tradicionales. Ref. 2006/10. Disponible en: [.http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-10_coxibs_AINE.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-10_coxibs_AINE.htm). (enlace revisado el 21 de enero de 2014).
199. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11; 342:c7086.
200. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2011 Dec; 20(12):1225-36.
201. 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 Oct 4; 296(13):1633-44.
202. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep; 8(9):e1001098
203. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project: <http://www.sos-nsaids-project.org>
204. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Junio 2013. Nota informativa Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Ref. MUH(FV), 16/2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2014).
205. 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 nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 113(25):2906-13.
206. Olsen AM, Gislason GH, Fosbøl EL. Time-perspective in cardiovascular risk of NSAID use after first-time myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28 (6): 683-8.
207. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009; 169(2):141-9.

208. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):e1-82.
209. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barner JC, Lawson KA, et al. Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Saf.* 2006; 29(7):621-32.
210. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25 (8):913-24.
211. Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med.* 2008; 168(11):1219-24.
212. Hammad TA, Graham DJ, Staffa JA, Kornegay CJ, Dal Pan GJ. Onset of acute myocardial infarction after use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17(4):315-21.
213. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2012/15, 22/10/ 2012.
214. Hohlfeld T, et al. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs—pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost.* 2013;109. Doi:10.1160/TH12-07-532.
215. Catella-Lawson F, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-1817.
216. Meek IL, et al. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012. Doi:10.1007/s00228-012-1370-y.
217. Gladding PA, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with *aspirin* in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2008;101:1060-1063.
218. Capone MI, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *JACC.* 2005;45:1295-1301.
219. Anzellotti P, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Thrum.* 2011;63:850-859.

220. Livio M, et al. Indomethacin prevents the long-lasting effects of aspirin on human platelet cyclo-oxygenase activity. *Prostaglandins*. 1982;23:787-796.
221. Rimon G, et al. Coxib interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;107:28-33.
222. Farkouh ME, et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:764-770.
223. Kimmel SE, et al. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:985-990.
224. Ridker PM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1991;114:835-839.
225. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361:573-574.
226. Fischer LM, et al. Current use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy*. 2005;25:503-510.
227. Garcia Rodriguez LA, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*. 2004;109:3000-3006.
228. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993; 153:477-84.
229. 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 metaanalysis. *J Hypertens*. 2009; 27:2332-41.
230. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 490-6.
231. Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med*. 2014; 23 (6): 993-1000.
232. Bijlsma JW. Patient benefit-risk in arthritis—a rheumatologist’s perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 Suppl 2:ii11-7.
233. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: Meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006; 296:1619-32.
234. Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10:CD008952.

235. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrologia*.2008; 28:273–82.
236. Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7: R644–65.
237. Lapi F et al. 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; 346: e8525.
238. Loza E. AINE en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Ter Sist Nac Salud*. 2011; 35: 88-95.
239. Bori Segura G 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.
240. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Septiembre 2004. Nota informativa Suspensión de comercialización de rofecoxib. Ref. 2004/10. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento_sUseHumano/seguridad/2004/NI_2004-10_rofecoxib.htm.
241. AEMPS. Piroxicam: finalización del arbitraje europeo con nuevas restricciones de uso y paso a diagnóstico hospitalario. Nota informativa 2007/10 de la AEMPS. En <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam-junio07-10.htm>
242. AEMPS. Piroxicam: Información actualizada sobre las condiciones de uso como medicamento de diagnóstico hospitalario. Nota informativa 2007/12 de la AEMPS. En <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam-julio07.htm>
243. AEMPS. Ketorolaco: Cambio a medicamento de uso hospitalario. Nota informativa 2007/02 de la AEMPS. En http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02_NI_ketorolaco-web.htm.
244. Rosich I, Soler M, Tomàs R, Crusat MD. Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria. *Gac Sanit*. 2005;19:229-34
245. De Abajo FJ, Garcia del Pozo J. Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España, 1992-2006. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social.
246. De Abajo FJ, Garcia del Pozo J, Del Pino A. Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. *Aten Primaria* 2005; 36(8); 424-33.
 247. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Enero 2014. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroide (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. [http://www.aemps.gob.es/observatorio de uso de medicamentos](http://www.aemps.gob.es/observatorio%20de%20uso%20de%20medicamentos).
 248. Rocamora Batalla M, Vallano Ferraz A. Utilización inadecuada de los AINE inhibidores selectivos de la Cox-2. *Aten Primaria*.2002; 29: 122
 249. Galeote M. Evaluación frustrada de dos intervenciones educativas sobre la prescripción de coxib en un área de salud. *Gac Sanit*.2005; 19 (6); 486-91
 250. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre riesgos cardiovasculares de Celecoxib y Rofecoxib. Septiembre 2001 (Ref 2001/09). Disponible en: http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cont_seguridad.htm
 251. Peiró S. comentario:Complejidades en la evaluación de intervenciones complejas. *Gac Sanit* 2005;19(3):229-34
 252. Navarro-Calderón E et al. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(1): 24-28.
 253. Kadam UT. Potential health impacts of multiple drug prescribing for older people: a case-control study. *Br J Gen Pract*.2011; 61(583):128-30.
 254. Roth MT, Ivey JL, Esserman DA, Crisp G, Kurz J, Weinberger M. Individualized medication assessment and planning: optimizing medication use in older adults in the primary care setting. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (8): 787-97.
 255. Clyne B, Bradley MC, Hughes C, Fahey T, Lapane KL. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: a review of current evidence. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28 (2): 301-22.
 256. Lopez-Picazo JJ, Ruiz JC, Sanchez JF, Ariza A, Aguilera B, Lazaro D, Sanz GR. Prevalence and typology of potential drug interactions occurring in primary care patients. *Eur J Gen Pract*. 2010; 16 (2): 92-9.
 257. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances. Jan 2001. Oslo: WHO CCDSM; 2001.

258. Web site del Instituto Nacional de Estadística [accedido enero 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>
259. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony. STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46:72-83
260. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jento AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009; 44 (5): 273-279.
261. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2716-24.
262. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2012.
263. Berdot S, Bertrand M, Dartigues J-F, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K and Alépérovitch A. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics* 2009, 9:30 doi:10.1186/1471-2318-9-30.
264. Stefanie Holt, Sven Schmiedl, Petra A. Thürmann Potentially Inappropriate Medications in the elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-51.
265. Landeta, Jon. El metodo Delphi. Ariel. 1999. Barcelona.
266. Navarro Moya FJ, Carnero Pardo C, et al. coordinador. Proceso asistencial integrado de Riesgo Vascular 2ª ed. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de salud; 2010.
267. Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65 (10): 937.e1-e66.
268. Abdulwahed Al-Saeed. Gastrointestinal and Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Oman Medical Journal* (2011) Vol. 26, No. 6:385-391.
269. K. M. Phelan, A. D. Mosholder, and S. Lu, "Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 64, no. 11, pp. 1328-1334, 2003.

270. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Diciembre 2004. Nota informativa Nuevos datos sobre seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex). Ref. 2004/15. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentoUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-15_celecoxib-celebrex.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2014).
271. 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. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentoUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-17_parecoxib-dynastat.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2014).
272. 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), 15/2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2014).
273. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Mayo 2002. Nota informativa Nimesulida: suspensión cautelar de comercialización. Ref. 2002/03. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-03_nimesulida.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2014).
274. Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563-6.
275. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a metaanalysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:320-6.
276. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12:570-6.
277. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: new versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27:411-20.

278. Grupo de expertos en URM. Mejora continua de calidad de la prescripciónObjetivos de selección de medicamentos. Contratos Programa y Acuerdo de gestión 2007 hasta 2012. Secretaría General. Subdirección de Farmacia y Prestaciones.
279. Peiró S, Cervera P. Cartas al Director: Desde los AINE recomendados a la recomendación de los AINE. *Gac Sanit* 2005;19(6):88-89
280. Bueno H, Bardají A, Patrignani P et al. Use of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and Type-Specific Risk of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105:1102-6. CP 2008: 19-21:
281. De Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, García-Rodríguez LA. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with the use of non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drug used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 2014 Apr 1. doi: 10.1002/pds.3617.
282. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota Interior 09/2014.
283. National Prescribing Centre. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs. *MeReC Extra* 2007;30:1-6
284. Garcia Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and coxibs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498-506
285. La decepción de los coxibs. *Bull Groc* 2005;18(1):1-4.
286. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:1514---22.
287. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Inter Med*. 2007;146:580-90.
288. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:4675.
289. Grup d'Ética. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitaria. La ética en la relación con la industria farmacéutica. Encuesta de opinión a médicos de familia en Cataluña. *Aten Primaria*. 2004;34:6-14.
290. McFadden DW, Calvario E, Graves C. The devil is in the details: the pharmaceutical industry's use of gifts to physicians as marketing strategy. *J Surg Res*. 2007; 140:1-5.

291. Santa Cruz P. La industria farmacéutica y su influencia en la práctica clínica. Rev GPU. 2011; 7:92-102.
292. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Noviembre 2013. Nota informativa Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. Ref. MUH(FV), 30/2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.htm. (enlace revisado el 21 de enero de 2014).
293. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The Effect of Electronic Prescribing on Medication Errors and Adverse Drug Events: A Systematic Review. J Am Med Inform Assoc 2008; 15: 585-600.
294. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*. 2013; 14: 80.
295. Atienza Martín FJ, Baz Montero S, Pedregal González M, Ordóñez Soto AS et al. Factores relacionados con la variabilidad de un índice sintético cualitativo de prescripción farmacológica en médicos de atención primaria. *Med fam Andal* 2008; 2: 79-86
296. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EI. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
297. Figueiras A, Sastre I, Tato F, Rodríguez C, Lado E, Caamaño F, et al. One-to-one versus group sessions to improve prescription in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *Med care*. 2001; 39:58-67.
298. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Grilli R, et al. Changing provider behaviour: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care*. 2001; 39: 2-45.
299. Pitkälä KH, Juola AL, Kautiainen H, Soini H, Finne-Soveri UH, Bell JS, Björkman M. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15 (12): 892-8.
300. Ostini R, Hegney D, Jackson C, Williamson M, Mackson JM, Gurman K, Hall W, and Tett SE. Systematic Review of Interventions to Improve Prescribing. *Ann Pharmacother* 2009; 43:502-13.

301. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist GE. Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of drugs in nursing homes: A systematic review of randomised controlled trials. *BMC Geriatr.* 2011; 11: 16.
302. Ortega Blanco JA, Atienza Martín F, Baz Montero S, López Aguilar J, Rioja Ulgar J, Pérez Márquez A. Effectiveness of an intervention to reduce drugs in polymedicated patients. *Eur J Clin Pharm* 2013; 15(3): 185-91.
303. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, LAINE L, Lanan A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382 (9894): 769-79.
304. Jäger C, Freund T, Steinhäuser J, Joos S, Wensing M, Szecsenyi J. A tailored implementation intervention to implement recommendations addressing polypharmacy in multimorbid patients: study protocol of a cluster randomized controlled trial. *Trials.* 2013; 14: 420.
305. Hughes GJ, Belgeri MT, Perry HM. The impact of pharmacist interventions on the inappropriate use of acid-suppression therapy. *Consult Pharm.* 2011; 26 (7): 485-90.
306. Jordi Castellsague, Nuria Riera-Guardia, Brian Calingaert, Cristina Varas-Lorenzo, Annie Fourier-Reglat, Federica Nicotra, Miriam Sturkenboom 5 and Susana Perez-Gutthann. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127-1146.
307. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanan A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf.* 2009; 1: 47-71.
308. Sostres C, Gallego CJ, Arroyo MT, Lanan A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol* 2010;24(2):121-32.
309. Ng FH, Tunggal P, Chu WM, Lam KF, Li A, Chan K, et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 389-96.
310. Inhibidores de la bomba de protones ¿se puede vivir sin ellos? Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2010, Vol. 18, Nº 3. Centro Vasco de Información de Medicamentos CEVIME-MIEZ. Osakidetza.

311. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 325-31.
312. Patrício JP, Barbosa JP, Ramos RM, Antunes NF, de Melo PC. Relative cardiovascular and gastrointestinal safety of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs versus cyclo-oxygenase-2 inhibitors: implications for clinical practice. *Clin Drug Investig.* 2013; 33 (3): 167-83.
313. Lanás A et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin.* 2014; 10 (2): 68-84
314. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 Suppl 3: S5.
315. Yeomans. Consensus about managing gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *BMC Medicine* (2015) 13: 56.
316. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF, et al. Rationale, design, and governance of prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen (PRECISION), a cardiovascular endpoint trial of non-steroidal anti-inflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J.* 2009; 157: 606-12.25. Matthews ML. The role of dose reduction with NSAID use. *Am J Manag Care.* 2013; 19 (14 Suppl): s273-7
317. Matthews ML. The role of dose reduction with NSAID use. *Am J Manag Care.* 2013; 19 (14 Suppl): s273-7

8- ANEXOS

ANEXO 1: Claves para la mejora de la prescripción según el problema detectado.
Informe de errores de prescripción.

Claves para la mejora de la prescripción según el problema detectado.

Denominación problema	Problema potencial	Manejo clínico
AINE y antihipertensivos	<p>Problema general: los AINE pueden provocar edemas, descompensar la insuficiencia cardiaca o poner de manifiesto o agravar una hipertensión ²⁶⁰</p> <p>AINE+IECA: los AINE pueden causar insuficiencia renal en ancianos, particularmente en presencia de deshidratación o uso concomitante de IECA²³⁷</p> <p>AINE+diuréticos: los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y empeorar una patología cardiaca existente ^{260, 237}</p>	<p>Valorar la necesidad del AINE y su sustitución por un analgésico (paracetamol), principalmente en pacientes que no cumplen los objetivos terapéuticos de presión arterial</p>
AINE y antiagregantes o anticoagulantes orales	<p>La utilización concomitante de AINE y antiagregantes/anticoagulantes puede aumentar el riesgo de patología gastrointestinal ^{260,262}</p>	<p>Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol)</p>
AINE > 3 meses	<p>En personas mayores, no deberían prescribirse AINE durante más de 3 meses por los efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y renales ^{260, 262}</p>	<p>Valorar la necesidad del AINE y la sustitución por un analgésico (paracetamol).</p> <p>Comprobar que la pauta y duración de tratamiento son correctas.</p> <p>Utilizar AINE a la menor dosis y durante el menor tiempo posible</p>
Uso concomitante de 2 AINE	<p>La eficacia analgésica no aumenta con la utilización concomitante de dos AINE, pero sí los efectos adversos^{39, 263}</p>	<p>Valorar la necesidad de AINE y la sustitución por un analgésico. Utilizar solamente un AINE</p>



REVISIÓN DE PACIENTES CON POTENCIALES PROBLEMAS DE PRESCRIPCIÓN

Distrito

UGC / EBS

Clave Médica

Médico Titular

Periodo de estudio: Prescripciones activas hasta el 31 de Agosto de 2013 para RXXI y Agosto 2013 para receta convencional.

Medicamentos Implicados

Problema.

**Duración
Tratamiento**

Posología

**Fecha
inicio**

**Env.
Disp.**

Medicamentos Implicados		Problema.	Duración Tratamiento	Posología	Fecha inicio	Env. Disp.
NUHSA: AN0256671802 Paciente polimedocado: <input checked="" type="checkbox"/> Edad: 81						
Justificación: <input type="text"/>						
DICLOFENACO 50MG, 40 COMPRIMIDOS		AINE y antihipertensivos	187 Días	1 U / 12 Horas	13/03/13	
Observaciones:						
DILTIAZEM 60MG, 60 COMPRIMIDOS		AINE y antihipertensivos	186 Días	1 U / 8 Horas	13/03/13	
Observaciones:						
EPROSARTAN 600MG, 28 COMPRIMIDOS		AINE y antihipertensivos	186 Días	1 U / 24 Horas	13/03/13	
Observaciones:						
DICLOFENACO 50MG, 40 COMPRIMIDOS		AINE > 3 meses	187 Días	1 U / 12 Horas	13/03/13	
Observaciones:						
ACETILSALICILICO ACIDO 100MG, 30 COMPRIMIDOS		AINE y antiagr o anticoag	186 Días	1 U / 24 Horas	13/03/13	
Observaciones:						
DICLOFENACO 50MG, 40 COMPRIMIDOS		AINE y antiagr o anticoag	187 Días	1 U / 12 Horas	13/03/13	
Observaciones:						
NUHSA: AN0222608836 Paciente polimedocado: <input checked="" type="checkbox"/> Edad: 78						
Justificación: <input type="text"/>						
IBUPROFENO 600MG, 20 SOBRE EFERVESCENTE		AINE > 3 meses	180 Días	1 U / 24 Horas	02/05/13	
Observaciones:						

ANEXO 2: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Código paciente (DHC...)

V1_sexo

- 1 Hombre
- 2 Mujer

V2_UGC

- 1 Adoratrices
- 2 Aljaraque
- 3 Andévalo
- 4 Ayamonte
- 5 Cartaya
- 6 Huelva-centro
- 7 Isla Chica
- 8 Isla Cristina
- 9 Lepe
- 10 Molino
- 11 Orden
- 12 Rosales
- 13 Torrejón
- 14 Punta Umbría

V3_edad (años)

V4_AINE

V5_¿tiene IBP ó gastroprotector pautado?

- 1 no tiene
- 2 omeprazol
- 3 lansoprazol
- 4 pantoprazol
- 5 rabeprazol
- 6 esomeprazol
- 7 misoprostol
- 8 antiH2

V6_PAS (mmHg)

V7_PAD (mmHg)

V8_colesterol total (mg/dl)

V9_colesterol HDL(mg/dl)

V10_colesterol LDL(mg/dl)

V11_tabaquismo (SI/NO)

V12_Diabetes Mellitus (SI/NO)

V13_ RIESGO VASCULAR ABSOLUTO SCORE:

V14_ RV BAJO (SCORE ≤ 2)(SI/NO)

V15_ RV MODERADO (SCORE 3-4) (SI/NO)

V16_ RV ALTO (SCORE ≥ 5) (SI/NO)

V17_ RV ALTO asignación directa

1. Enfermedad vascular establecida: enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica
2. Dislipemias familiares aterogénicas: hipercolesterolemia familiar, disbetalipoproteinemia, hiperlipemia familiar combinada
3. Diabetes con albuminuria
4. HTA grado 3: PAS ≥ 180; PAD ≥ 110 mmHg
5. HTA con lesión de órganos diana

V18_ Presenta algún factor de riesgo GI

1. NO
2. SI

V19_ En caso de si, señale cual:

2. Edad avanzada (>65 años):
3. Historia previa de úlceras o complicaciones
4. Tratamiento concomitante con anticoagulantes, corticoides orales, ISRS
5. Presencia de comorbilidad grave (enfermedad CV, renal ó hepática severa)
6. Tratamiento con AINE a dosis altas durante períodos prolongados (≥ 3 meses)
7. Tratamiento simultáneo con ácido acetil salicílico a dosis baja
8. Tratamiento simultáneo con otros antiagregantes (clopidogrel, prasugrel...)

V20_ Factores de riesgo GI

1. 1 factor riesgo
2. 2 factores riesgo
3. 3 factores riesgo
4. 4 factores riesgo
5. 5 o mas

V21_ Insuficiencia renal

1. Leve
2. Moderada
- 3 Grave (<30 ml/min)

V22_ Indicación AINE

1. No autorizada en FT
2. Si autorizada en Ficha Técnica

V23_ Indicación de AINE

1. Artritis (Reumatoide, psoriásica, osteoartritis, gotosa, poliartritis..)
2. Espondilitis (anquilosante...)
3. Artrosis varias
4. Inflamación no reumática: bursitis, capsulitas, tendinitis, sinovitis, etc
5. Intervenciones ortopédicas
6. Dolores asociado a inflamación: dismenorrea, ataque agudo gota.
7. cefaleas ó migrañas
8. otro Dolor leve-moderado: postoperatorio, odontológico, musculoesquelético, artralgiás etc

V24_ Dosis adecuada	
1. No	<input type="checkbox"/>
2. Si	<input type="checkbox"/>

V25_ Contraindicación	
1. No	<input type="checkbox"/>
2. Si	<input type="checkbox"/>

V26_ Tipo contraindicación	
1. Antecedentes de hipersensibilidad ó alergia al principio activo u otro AINE (según FT) y a cualquiera de los excipientes	<input type="checkbox"/>
2. Hipersensibilidad conocida a sulfamidas (según tipo AINE, ver FT).	<input type="checkbox"/>
3. Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINE	<input type="checkbox"/>
4. Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.	<input type="checkbox"/>
5. Antecedentes de úlceras ó hemorragias	<input type="checkbox"/>
6. En el embarazo y lactancia	<input type="checkbox"/>
7. Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/L o Child-Pugh > 10).	<input type="checkbox"/>
8. Pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.	<input type="checkbox"/>
9. Enfermedad inflamatoria intestinal.	<input type="checkbox"/>
10. Insuficiencia cardiaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardiaca de Nueva York, NYHA).	<input type="checkbox"/>
11. Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>
12. Enfermedad cerebrovascular	<input type="checkbox"/>
13. Enfermedad arterial periférica	<input type="checkbox"/>
14. Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente (solo para ETORICOXIB)	<input type="checkbox"/>
15. Otra	<input type="checkbox"/>

V INTERACCIONES	
V_27 Interacciones de AINE con Diurético (SI/NO)	<input type="checkbox"/>
V_28 Interacciones de AINE con IECA ó ARA II (SI/NO)	<input type="checkbox"/>
V_29 Interacciones de AINE con antiagregante ó anticoagulante	<input type="checkbox"/>
V_30 Interacciones de AINE con otro AINE (SI/NO)	<input type="checkbox"/>
V_31 Interacciones de AINE con antiagregante ó anticoagulante (SI/NO)	<input type="checkbox"/>
V_32 Interacciones de AINE con ISRS (SI/NO)	<input type="checkbox"/>
V_33 Interacciones de AINE con corticoides orales (SI/NO)	<input type="checkbox"/>
V_34 Interacciones de AINE con litio (SI/NO)	<input type="checkbox"/>
V_35 Interacciones de AINE con otros (SI/NO)	<input type="checkbox"/>

V36_ Número de meses en tratamiento con AINE	
1. 1-<3 meses	<input type="checkbox"/>
2. 3-12	<input type="checkbox"/>
3. >12	<input type="checkbox"/>

ANEXO 3: Tabla de Score para poblaciones de bajo riesgo y Tabla de riesgo relativo. The European Society of Cardiology.

Figura 1: Tabla de Score para poblaciones de bajo riesgo. The European Society of Cardiology

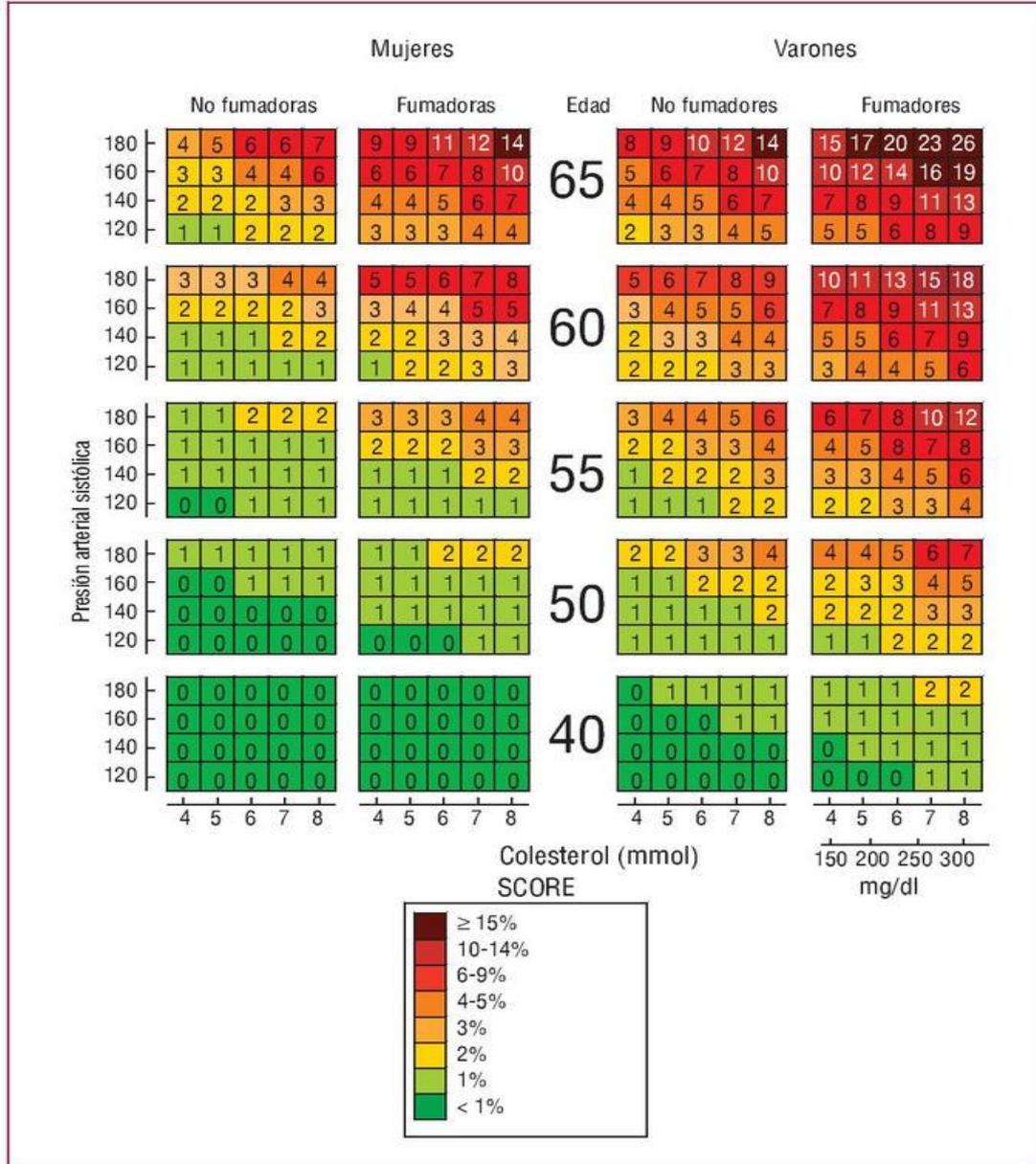


Figura 2: Tabla de riesgo relativo. The European Society of Cardiology.

		No fumador					Fumador				
Presión arterial sistólica (mmHg)	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
			4	5	6	7	8	4	5	6	7
		Colesterol (mmol)									

ANEXO 4: Nota Interior explicativa de informes de adecuación y ejemplo de recomendación.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Nº: MIGM\ASOS\fl

FECHA:

ASUNTO: ADECUACION DE TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS (AINE)

REMITENTE: DEPARTAMENTO DE FARMACIA.

DESTINATARIO: A TODOS LOS DIRECTORES DE UGC.

Estimados Directores:

Como continuación de la revisión de tratamientos de pacientes con potenciales problemas de seguridad gracias a la cual se ha reducido el porcentaje de algunos problemas, se ha seleccionado una muestra al azar y proporcionada por UGC, de pacientes en tratamiento con AINE.

Como sabéis, los AINE son fármacos muy prescritos, fundamentalmente a población de edad avanzada, con comorbilidades y polimedicada, muy vulnerable a los efectos adversos e interacciones medicamentosas.

A lo largo de estos años y recientemente, las Agencias Sanitarias Española y Europea, han advertido de los riesgos cardiovasculares, renales y gastrointestinales de los AINE y recomiendan tanto realizar una correcta elección del AINE según su toxicidad como adecuar los tratamientos al perfil cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente y así garantizar la seguridad de los tratamientos.

Con el objeto de poder conciliar la práctica clínica con las recomendaciones de la evidencia científica y Agencias Sanitarias (EMA y AEMPS), se ha autorizado a nivel del Distrito Huelva-Costa y por el Comité de Ética Provincial un Proyecto que nos ha permitido desde Farmacia revisar las historias clínicas de 262 pacientes en tratamientos con AINE. Se han recogido múltiples variables tanto farmacoterapéuticas (indicación autorizada en ficha técnica, posología, contraindicaciones, interacciones relevantes, duración del tratamiento, AINE seleccionado y prescripción de IBP), como clínicas (factores de riesgo gastrointestinal, vascular, renal de los pacientes).

En base a lo anterior, hemos realizado una propuesta sobre el tratamiento antiinflamatorio de algunos pacientes por UGC, que consideramos la necesidad de adecuarlo según las recomendaciones antes reseñadas.

Rogamos que reviséis su historia y describáis la actuación llevada a cabo al respecto en el apartado que se destina a ello, al final de cada propuesta. A continuación enviad la información a Farmacia (A/A Ana Sela Ordóñez), guardando una copia por si se extravía.

Una vez evaluadas las respuestas desde Farmacia enviaremos los resultados y análisis globales de todas las fases realizadas.

Consideramos fecha límite el 30 de mayo de 2014.

Un saludo,

Ana Sela Ordóñez Soto

Farmacéutica de Atención Primaria

Distrito Sanitario Huelva-Costa

Ejemplo de recomendación sobre el tratamiento de AINE en un paciente:

- *Varón de 69 años, fumador, diabético con albuminuria y de alto riesgo cardiovascular en tratamiento en prevención secundaria (cardiopatía isquémica) con doble antiagregación (AAS+clopidogrel). Tiene pautado etoricoxib para alivio de su artrosis.*

Recomendamos la suspensión de este AINE por estar contraindicado.

Recordamos que etoricoxib (y demás coxib) al igual que diclofenaco están contraindicados en pacientes con enfermedad vascular establecida (ICC, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular).

Debido a los riesgos cardiovasculares, renales y gastrointestinales de los AINE, recomendamos uso de analgésico.

En caso de requerir AINE sugerimos utilizar otro AINE de menor riesgo cardiovascular a la menor dosis y duración de tratamiento; Naproxeno a dosis de 1000 mg/día es el que presenta mejor perfil cardiovascular pero es más gastrolesivo que ibuprofeno y diclofenaco. Ibuprofeno a dosis no superiores a 1200 mg/día puede ser una opción segura

Teniendo en cuenta que los AINE interaccionan con antiagregantes aumentando el riesgo de sangrado consideramos necesario asociar un IBP.

Indicar actuación ó justificación de continuación:

ANEXO 5: Notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINE tradicionales y COXIB

2001/09 (Sep): Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib: obliga a la inclusión en ficha técnica de la siguiente información sobre su potencial RCV:

- Contraindicación en insuficiencia cardíaca congestiva grave, y con precaución en hipertensos.
- Mayor incidencia de efectos tromboembólicos graves en los tratados con rofecoxib en comparación con naproxeno.
- Rofecoxib no es sustituto del AAS en profilaxis cardiovascular.
- Posibles efectos adversos como hipertensión arterial, palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca...
- Las dosis diarias máximas autorizadas son 25 mg para rofecoxib y 400 mg para celecoxib.

2004/10 (Sep): Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®): Decisión basada en los resultados de un ensayo que demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (estudio APROVe).

2004/15 (Dic): Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®): Tras la suspensión de un ensayo clínico con celecoxib debido a un incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares, la AEMPS informa a los prescriptores de lo siguiente:

- En ningún caso se deben utilizar dosis superiores a 400 mg, y se aconseja que la dosis de 400 mg se use sólo de forma excepcional.
- Se desaconseja utilizar celecoxib en pacientes con alto RCV.
- Existen muchas alternativas eficaces y seguras, incluso en pacientes con riesgo gastrointestinal.

2005/05 (Feb): Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular, nuevas restricciones de uso: Informa que la EMEA considera, con los datos disponibles, que este grupo de medicamentos aumenta el riesgo de que aparezcan diversos trastornos cardiovasculares sugiriendo además una relación con la dosis y la duración de tratamiento. Se toman con carácter de urgencia las siguientes medidas:

- Contraindicar el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.
- Tener precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como HTA, hiperlipidemia, diabetes mellitus, etc.

- Utilizar la dosis más baja con la que se obtengan beneficios y que la duración sea la más corta posible.
- Advertir que el uso concomitante con AAS, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y de sus complicaciones. No se ha demostrado que estos fármacos tengan menor riesgo gastrointestinal que los AINE clásicos cuando se utilizan asociados con AAS.
- Se contraindica el uso de etoricoxib en pacientes hipertensos no controlados.

2005/12 (Jun): Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: Riesgo cardiovascular

Las conclusiones finales de la evaluación del balance beneficio-riesgo de este grupo de fármacos realizado por la EMEA son:

- Retirada del mercado de valdecoxib por reacciones cutáneas graves, además del riesgo cardiovascular propio de este grupo.
- Se añade una contraindicación al uso de estos fármacos: pacientes con enfermedad arterial periférica.
- Conviene reforzar la información relativa a las reacciones de hipersensibilidad, así como las reacciones adversas cutáneas

2006/07 (Sept): Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas:

Tras la publicación de diversos estudios que ponen en entredicho la seguridad CV de los AINE tradicionales, la EMEA recomienda actualizar las fichas técnicas sobre los riesgos gastrointestinal, CV y cutáneos, e inicia una evaluación del perfil global de beneficios y riesgos. Se realiza una evaluación específica de tres AINE tradicionales con las siguientes conclusiones:

Ketoprofeno: balance beneficio-riesgo favorable cuando se usa a dosis menores de 200 mg diarios.

Ketorolaco: balance beneficio-riesgo favorable cuando se cumplen estrictamente las condiciones de uso autorizadas.

Piroxicam: puede tener un perfil de reacciones adversas desfavorable en comparación con otros AINE tradicionales, y por ello se ha iniciado una valoración formal del balance beneficio-riesgo de este medicamento.

Recomendaciones

Los AINE se deben utilizar a las dosis más bajas posibles y durante el menor tiempo posible.

La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información de las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

2006/10 (Oct): Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales.

Fruto de la evaluación de los últimos estudios y metaanálisis (referidos anteriormente) así como de nuevos análisis, la EMEA emite un informe, con recomendaciones similares a las anteriores: Balance beneficio riesgo favorable para los AINE, siempre que se utilicen en las condiciones autorizadas a las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible.

2007/02 (Feb): Ketorolaco: cambio a medicamento de Uso Hospitalario

La evidencia disponible muestra un mayor riesgo de desarrollar complicaciones de úlcera (principalmente HDA) con ketorolaco que con cualquier otro AINE. Se restringe su uso al medio hospitalario y respetando estrictamente las condiciones de la ficha técnica respecto a indicación, dosis y duración del tratamiento.

2007/04 (Abr): Procedimiento para la actualización de la información de la información sobre seguridad en fichas técnicas y prospectos de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos por vía sistémica

2007/06 (Jun): Piroxicam: Finalización del arbitraje europeo con nuevas restricciones de uso y paso a diagnóstico Hospitalario.

Debido al mayor riesgo de piroxicam de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas graves que otros AINE, sólo puede ser indicado por determinados especialistas y bajo condiciones de uso muy restringidas, sometiéndose al correspondiente visado. Las restricciones no son de aplicación para los preparados tópicos.

2007/07 (Jul): Piroxicam: Información actualizada sobre las condiciones de uso como medicamento de diagnóstico Hospitalario.

La AEMPS comunica las conclusiones del arbitraje europeo sobre las condiciones de prescripción y dispensación de piroxicam. Debido a su perfil de seguridad sólo será indicado para el alivio sintomático de la artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

2007/11 (nov): Conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP-EMEA) de noviembre de 2007 sobre varios asuntos de seguridad.

Las autoridades sanitarias europeas acuerdan iniciar un procedimiento de revisión de la relación beneficio-riesgo de lumiracoxib, pero no está comercializado en España. El problema que ha motivado la decisión es el riesgo de alteraciones del hígado asociado al uso de este medicamento.

2010/06 (Jun): Ketoprofeno y dexketoprofeno de administración tópica y reacciones de fotosensibilidad

2010/07 (Jul): Ketoprofeno de administración tópica: finaliza el proceso de evaluación de su relación beneficio/riesgo.

Se concluye que el balance beneficio-riesgo es favorable y se adoptan medidas para minimizar las reacciones de fotosensibilidad, pasando a ser un medicamento de prescripción médica.

2012/10 (oct): Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados

- Tras la revisión de los últimos estudios publicados, el balance beneficio-riesgo de los AINE-t se mantiene favorable.
- Para ibuprofeno y naproxeno los resultados de estudios recientes son acordes con la información proporcionada en las fichas técnicas de estos medicamentos. Diclofenaco parece tener un mayor riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico que ibuprofeno y naproxeno y continúa en evaluación.
- Para el resto de AINE-t la información es insuficiente para obtener conclusiones por lo que no se puede descartar ni confirmar un incremento de riesgo.
- Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

2013/06 (Jun): Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso:

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenaco se recomienda:

- No utilizar diclofenaco en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En caso necesario, utilizarlo con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y sus beneficios obtenidos.
- Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

2013/11 (Nov): Diacereína: la evaluación Europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable

Su eficacia limitada en artrosis y el riesgo de diarreas y hepatotoxicidad graves han llevado al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) a realizar la recomendación de suspensión de autorización de comercialización, aunque la decisión aún no es vinculante en toda la Unión Europea

2014/03 (Marz): Diacereína: restricciones de uso tras la reexaminación de la información

Tras la reexaminación de la información de seguridad y eficacia de diacereína y analizar nuevas propuestas de minimización de riesgos, el PRAC ha recomendado restricciones de uso de diacereína, concretamente:

- No se recomienda su uso a partir de los 65 años de edad.
- No debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática.
- El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, incrementándose posteriormente a 100 mg/día.
- El tratamiento debe suspenderse en el momento en que el paciente presente diarrea.
- Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de alteración hepática.
- Solo debe usarse en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla y de cadera.

2014/09 (Sep): Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso:

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de aceclofenaco de administración sistémica se recomienda:

- No administrar aceclofenaco en pacientes con insuficiencia cardíaca [clasificación II-IV de New York Heart Association (NYHA)], cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En caso necesario, se utilizará con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de sangrado cerebrovascular o insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I NYHA) revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y los beneficios obtenidos.
- En todos los pacientes, se debe utilizar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

2015/04 (Abril): Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso

Tras la revisión europea que se ha realizado acerca del riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No administrar dosis altas de ibuprofeno (≥ 2.400 mg/día) o dexibuprofeno (≥ 1.200 mg/día) a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.



ANEXO 6: Informe favorable del Comité de Ética de investigación de centros de la provincia de Huelva

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de Investigación de centros de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado favorablemente, a propuesta de la investigadora **D^a. Ana Sela Ordóñez Soto**, para que se realice el proyecto de investigación titulado:

“Estrategia de intervención farmacéutica en la adecuación de los tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes del Distrito Sanitario Huelva-Costa”

Código: **PI 025/13**

La capacidad de los investigadores y los medios disponibles en el Distrito Huelva-Costa de Huelva, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité considera que dicho estudio cumple con los requisitos éticos y legales para ser realizado en dicho Centro, por **D^a. Ana Sela Ordóñez Soto**.

Lo que firmo, en Huelva, a 1 de Agosto de 2013




M^a Victoria Alonso Martínez



D^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de Investigación de centros de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en la sesión celebrada el 30 de Julio de 2013, a propuesta de la investigadora **D^a. Ana Sela Ordóñez Soto** la realización del proyecto titulado:

“Estrategia de intervención farmacéutica en la adecuación de los tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes del Distrito Sanitario Huelva-Costa”

Código: **PI 025/13**

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente

(V) D. Salvador Grutzmancher Saiz

Secretaria:

(V) D^a. M^a. Victoria Alonso Martínez

Vocales:

D. Manuel García de la Vega-Sosa

(V) D^a. E. Begoña García Navarro

(V) D. Juan Gómez Salgado

D^a. Montserrat Hidalgo Hidalgo

D^a. M^a. Inmaculada Mesa Gallardo

D^a. Ana Sela Ordóñez Soto

Que en dicha reunión, tras evaluar favorablemente, se acordó proceder a emitir Informe Favorable.

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Huelva, a 1 de Agosto de 2013

M^a Victoria Alonso Martínez

The stamp is circular and contains the following text: 'CONSEJERÍA DE SALUD', 'Servicio Andaluz de Salud', 'JUNTA DE ANDALUCÍA', 'Comité de Ética de la Investigación', and 'Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez'.

ANEXO 7: Conformidad de la Dirección del Centro



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D^a. **ALICIA COMINERO BELDA**, Directora Gerente del Distrito Huelva-Costa-Condado-Campiña de Huelva, vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por la investigadora D^a. *Ana Sela Ordóñez Soto*, para que se realice el proyecto de investigación titulado:

“Estrategia de intervención farmacéutica en la adecuación de los tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes del Distrito Sanitario Huelva-Costa”

Código: **PI 025/13**

Que será realizado por D^a. **Ana Sela Ordóñez Soto** como investigador principal en este Centro.

Que acepta la realización de dicho proyecto en el Distrito Sanitario Huelva-Costa.

Lo que firma en Huelva a 1 de agosto de 2013

Firmado:

Alicia Cominero Belda

Stamp: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL, D^a ELENA GARRIÓN DOMÍNGUEZ, Directora de Salud, Distrito Sanitario Huelva-Costa-Condado-Campiña, Huelva, 07/2007 de B. Julio

Distrito Huelva Costa-Condado Campiña

Cuesta del Cristo de las Tres Caídas, s/n
(Antiguo Edif. Manuel Lois) - 21003 Huelva
Telf.: 959.01.49.59 / Fax.: 959.01.49.05

9- PRODUCCIÓN DERIVADA DE LA TESIS

PUBLICACIONES EN REVISTAS DE IMPACTO

Ordóñez Soto Ana Sela, Ortega Blanco José Asterio, Pérez Guerrero Concepción. "Pharmaceutical Intervention in the reduction of potential prescription problems of NSAIDs in a Primary Care District". European Journal of Clinical Pharmacy. Aceptado, en prensa 2015.

Ordóñez Soto Ana Sela, Ortega Blanco José Asterio, Pedregal González Miguel, Pérez Guerrero Concepción. "Valuation of the adequacy and safety of NSAIDs in patients of a District of Primary Care". European Journal of Clinical Pharmacy. Aceptado, en prensa 2015.

Ordóñez Soto Ana Sela, Ortega Blanco José Asterio, Pedregal González Miguel, Pérez Guerrero Concepción. Intervención farmacéutica para la adecuación y seguridad de los tratamientos con AINE en los pacientes de un Distrito de Atención Primaria. Previsto envío para su publicación.

COMUNICACIONES EN FORMATO PÓSTER

Ordóñez Soto Ana Sela, Ortega Blanco José Asterio. Pedregal González Miguel, Pérez Guerrero Concepción. Valoración de la adecuación de tratamientos con AINE en pacientes de Atención Primaria. IX Congreso de Atención Farmacéutica. Toledo 2015.