

FUNDAMENTOS PARA UNA PRESCRIPCIÓN SEGURA DE AINES: RIESGO CARDIOVASCULAR, RIESGO GASTROINTESTINAL Y COMPLICACIONES RENALES

Marco Tejón E¹, Marcos Pérez G², Martí Gil C², Lara Olivares R¹, Caniego Rodrigo MD¹, Barreda Hernández D, ¹Farmacéutica de Atención Primaria. ²Farmacéutica Especialista de Área Servicio de Farmacia. Gerencia Atención Integrada de Cuenca

Los AINEs constituyen un grupo de fármacos con una elevada prescripción en todo el mundo. A pesar de ello, su uso no es inocuo y está asociado a un incremento de riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal. Debido a su perfil de seguridad la prescripción de AINEs se convierte en un reto en la práctica clínica habitual, donde se han de tener en cuenta los diferentes perfiles de seguridad de los distintos AINEs y los factores de riesgo de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ocupan un lugar privilegiado en el tratamiento del dolor y de la inflamación, en diferentes patologías como osteoartritis, artritis reumatoide y enfermedades musculoesqueléticas, razón por la cual se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo¹.

Los AINEs son un subgrupo terapéutico variado estructuralmente pero con una mecanismo de acción común, inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), interfiriendo de esta manera en la síntesis de prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos. La COX presenta dos isoformas COX-1 y COX-2 y la capacidad de los AINEs para inhibir selectivamente, o no, a cada una de ellas, los clasifica en AINEs no selectivos o AINEs selectivos de la COX-2, entre los que se encuentran los AINEs tradicionales aceclofenaco, diclofenaco y los COXIBs. El efecto terapéutico se atribuye a la inhibición COX-2, isoforma con una amplia expresión tisular en la inflamación.

Pero en la práctica clínica diaria no debemos olvidar que su uso no es inocuo, y está asociado a un amplio espectro de efectos adversos, siendo los gastrointestinales, cardiovasculares y renales los

más frecuentes y de más relevancia clínica, y son consecuencia directa de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

La eficacia clínica es similar entre ellos², no así el perfil de seguridad, radicando estas diferencias en las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, es decir en la diferente selectividad por las distintas isoformas COX-1/COX-2, la dosis, la duración de tratamiento, el tiempo de vida media y el tipo de formulación empleada entre otros³.

El perfil de toxicidad gastrointestinal compartido por todos los AINEs no selectivos, con mayor o menor riesgo, se debe a la inhibición de las prostaglandinas PGE2 de la mucosa gástrica, mediado este efecto principalmente por la inhibición COX-1, pero atribuyendo cierto papel a la COX-2 como se verá más adelante. La aparición en el mercado de los COXIBs introdujo altas expectativas, al presentar una eficacia similar a los AINEs no selectivos, pero un perfil de toxicidad GI más seguro⁴. Pero las esperanzas se vieron truncadas, tras la observación de un aumento de las frecuencias de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo de miocardio (IAM)⁵, que llevaron a la retirada del mercado de rofecoxib en el año 2.004. El efecto trombogénico no deseado se atribuyó a la inhibición de la enzima COX-2, y puesto que es compartido con los AINEs

no selectivos, este acontecimiento fue punto de partida para el inicio de nuevos estudios con el objeto de entender el mecanismo trombogénico y reevaluar el balance beneficio riesgo cardiovascular de todos los AINEs^{6,7,8}. Como resultado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido varias notas informativas de seguridad al respecto⁹.

Por las anteriores razones, el correcto manejo del paciente que requiere la toma de AINEs (escenario clínico muy habitual) se convierte en un reto, ya que se han de tener en cuenta no sólo el perfil de seguridad de los distintos principios activos, sino también los distintos niveles de riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de los pacientes. En esta toma de decisiones es clave:

- conocer y entender los fundamentos por el cual producen daño renal, cardiovascular y gastrointestinal.
- conocer la evidencia clínica sobre cada uno de los riesgos.
- dotar de herramientas a los clínicos para estratificar a los pacientes en niveles de riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal, facilitando así la tarea de elección del AINE, en el caso de que puedan ser utilizados.

El objetivo de este Boletín es proporcionar la máxima información actualizada para un uso seguro de AINEs y COXIBs.

FUNDAMENTOS DEL RIESGO GASTROINTESTINAL, CARDIOVASCULAR Y RENAL

Fisiología de las prostaglandinas: consecuencias de su inhibición

Las PG se producen a partir de la ruta oxidativa del ácido araquidónico a través de las enzimas COX. La isoforma COX-1 se expresa de forma constitutiva en las plaquetas, endotelio vascular, riñón, epitelio gastrointestinal, y la isoforma COX-2, se expresa mayoritariamente de manera inducible, en el endotelio vascular como respuesta a estímulos de cizallamiento y en el resto de tejidos como respuesta a mediadores inflamatorios, originando prostaglandinas inductoras que causan dolor, edema y fiebre³.

A través de las dos isoformas, el ácido araquidónico se transforma en la prostaglandina PGH₂, sustrato para la síntesis de posteriores prostanoides como son el tromboxano A₂ (TXA₂),

PGI₂, PGD₂, PGE₂, y PGF_α, con distintas funciones fisiológicas dependiendo del lugar donde se expresen como se describe a continuación.

- **Prostaglandinas renales:** en el riñón la prostaciclina PGI₂, y los prostanoides PGE₂ y PGD₂ generadas en distintas regiones dilatan las arteriolas aferentes, disminuyen la resistencia vascular renal y aumentan la perfusión del órgano.

Por otro lado PGE₂ y PGF_{2α}, median efectos diuréticos y natriuréticos y PGE₂ y PGI₂ antagonizan la acción de la vasopresina. Todos estos efectos contribuyen a mantener la tasa de filtración glomerular. Así mismo producen liberación de renina y por lo tanto de aldosterona que actuará en el túbulo distal para mediar el reemplazo de sodio/potasio. Como consecuencia de la inhibición de estos prostanoides en el riñón, por cualquiera de las dos isoformas, se disminuye la perfusión renal, disminuye la tasa de filtrado glomerular y aumenta la retención de agua, sodio y potasio¹⁰.

- **Prostaglandinas en el epitelio gastrointestinal:** la PGE₂ y la prostaciclina PGI₂, tienen efectos citoprotectores, inhibiendo la secreción ácida, aumentando el flujo sanguíneo local y la secreción de moco protector. La expresión está mediada principalmente por la COX-1, ya que la COX-2 se expresa escasamente en mucosa, aunque existen evidencias de un papel protector para COX-2 en la curación de lesiones gástricas¹¹. De estas acciones se deducen las tan conocidas reacciones adversas gastrointestinales de los AINEs, como son erosión, ulceración, perforación y hemorragia.

- **Prostaglandinas vasculares:** las enzimas COX desempeñan un importante papel en la hemostasia cardiovascular. Existe un equilibrio entre el tromboxano TXA₂, y la prostaciclina PGI₂. TXA₂ sintetizado primariamente en las plaquetas por la acción COX-1, ocasiona agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de las células musculares lisas.

Por otra parte la síntesis de PGI₂, ampliamente mediada por COX-2 en las células endoteliales, se contraponen a estos efectos produciendo vasodilatación y antiagregación plaquetaria.

Este equilibrio se rompe por la inhibición selectiva de una u otra isoforma, y lo que en el caso de la inhibición selectiva e irreversible de la COX-1 por el Ácido acetilsalicílico (AAS) se traduce en un efecto cardioprotector, en el caso de la inhibición selectiva de la COX-2, se traduce en un efecto cardiolésivo que será explicado más ampliamente a continuación.

EVIDENCIA CLÍNICA

1. Evidencia clínica del riesgo cardiovascular

La retirada del mercado de rofecoxib por eventos cardiovasculares mayores como IAM en un ensayo clínico comparado con naproxeno alertó del posible efecto antitrombótico de los COXIBs, y

puesto que la inhibición COX2 es compartida por todos los AINEs, se comenzó a estudiar la seguridad cardiovascular de todo el grupo. El incremento de los riesgos relativos de los principales estudios están resumidos en **tabla 1** y a continuación describimos los más importantes.

Tabla 1. Riesgos relativos (RR) estimados de eventos cardiovasculares graves de los AINEs comparado con no uso

Acontecimientos cardiovasculares graves, RR (IC 95%)			
Meta-análisis			
	Kearney 2006	Trelle 2011	CNT 2013
Celecoxib	1,42(1,13-1,78)	1,43(0,94-2,16)	1,37(1,14-1,66)
Etoricoxib	Nd	1,53(0,74-3,17)	Nd
Rofecoxib	1,42(1,13-1,78)	2,12(1,26-3,56)	Nd
Diclofenaco	1,63(1,12-2,37)	1,60(0,85-2,99)	1,41(1,12-1,78)
Ibuprofeno	Nd	2,26(1,11-4,89)	1,44(0,89-2,33)
Naproxeno	0,92(0,67-1,26)	1,22 (0,78-1,93)	0,93(0,69-1,27)

Modificada a partir de Ref. 12. Nd: no documentado

En el año 2.006, Kerney *et al.* realizaron un metanálisis con datos procedentes de 138 ensayos clínicos aleatorizados, evaluándose 121 ensayos, de los cuales, 9 tenían una duración mayor que 1 año⁶. El desenlace primario fue evento vascular severo, definido como IAM, accidente cerebrovascular o muerte vascular. El estudio reveló un incremento de riesgo de eventos vasculares mayores para los COXIBs comparados con placebo con un aumento relativo de un 42% en la incidencia del primer evento, siendo similar para todos los COXIBs. Este resultado fue atribuible principalmente a IAM.

Dos tercios de los eventos ocurrieron en 9 de los estudios de más de un año de duración. Al comparar COXIBs con AINEs tradicionales se encontró un incremento del riesgo de un 53%, pero

cuando se eliminó al naproxeno del grupo, no hubo diferencias importantes entre COXIBs y AINEs clásicos.

El incremento del riesgo también fue calculado para naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco observándose un descenso del riesgo para naproxeno, y un incremento de 51% para ibuprofeno a dosis de 2.400mg/día y de un 63% para diclofenaco a dosis de 150mg/día.

En 2.011 Trelle *et al.* realizaron un meta-análisis en la misma línea que el anterior, donde se volvió a demostrar un incremento de acontecimientos para todos los AINEs con excepción de naproxeno, que volvía a demostrar una disminución del riesgo, atribuyéndole propiedades cardioprotectoras⁷. En él se incluyeron 31 ensayos clínicos con 116.429

pacientes en los cuales 115.000 el tratamiento fue de larga duración.

Se comparó cada uno de los AINEs con placebo y a su vez con respecto a otros tratamientos.

Se analizaron naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib y lumiracoxib. La comparación frente a placebo mostró que la mayor incidencia de riesgo fue para rofecoxib, seguido de ibuprofeno, celecoxib, diclofenaco y etoricoxib mostraban un riesgo similar y naproxeno el menor riesgo.

En el 2013 Lancet publicó un metanálisis⁸ donde nuevamente se evidenciaron eventos cardiovasculares mayores, con un incremento de un 37% para celecoxib y un 41% para diclofenaco a dosis de 150 mg/día, principalmente debido a un incremento de eventos coronarios (70%).

En contraste, ni ibuprofeno, ni naproxeno estaban asociados a un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares mayores, aunque ibuprofeno estaba asociado a un incremento de eventos coronarios mayores, remarcando que se utilizaron dosis altas de 2.400mg/24h.

El valor añadido de este meta-análisis fue el cálculo del incremento de riesgo relativo de celecoxib y diclofenaco frente a placebo, tanto en pacientes sin riesgo cardiovascular, (RCV), como en pacientes con RCV, moderado, alto o muy alto.

Los pacientes sin riesgo cardiovascular no están exentos de riesgo por consumo de celecoxib y diclofenaco, ya que por cada 1.000 pacientes tratados durante un año, 3 presentarían eventos cardiovasculares mayores siendo uno de ellos de muerte.

En el caso de pacientes con RCV, el daño fue similar entre ellos, con independencia del riesgo de este, pero el incremento de riesgo relativo es mayor que para los pacientes sin riesgo cardiovascular, ya que por cada 1.000 pacientes tratados durante un año, 7 de ellos presentarían un evento cardiovascular mayor y en 2 de ellos el resultado será de muerte.

Entre los estudios observacionales, hay que destacar el realizado por de Abajo FJ en el año 2014, en el que se estudió de nuevo el riesgo de infarto de miocardio asociado a AINEs, con la particularidad de estratificarse los resultados por grupos de pacientes de RCV y dentro de cada grupo por tiempo de duración de tratamiento¹².

El mayor incremento de riesgo, se observaba en pacientes con riesgo alto y era máximo un 80%, cuando se daban las dos características alto riesgo

y tiempo de tratamiento mayor de un año. Así mismo se volvía a demostrar la variación individual entre los distintos AINEs, siendo menor para ibuprofeno y mayor para aceclofenaco.

¿Son todos los aines igual de cardiolesivos?

En base a los estudios anteriormente explicados la respuesta es no, pero, cuál es la hipótesis para estas observaciones. La teoría principal y más aceptada es la hipótesis de la lesión vascular: por inhibición COX-2 se inhibe la prostaciclina, originándose un desequilibrio en el ratio TXA2/PGI2, a favor del tromboxano, dejando su capacidad antitrombótica intacta.

Los datos de selectividad *in vitro* de cada uno de los AINEs por cada una de las isoformas, así como estudios de sus biomarcadores en sangre han sido utilizados para validar esta teoría^{13,14}. Los biomarcadores en sangre, para cada una de las isoenzimas, fueron los metabolitos urinarios de TXA2 y PGI2.

Se ha demostrado una correlación lineal entre el grado de inhibición *in vitro* COX-2 y el porcentaje de inhibición del metabolito urinario de la prostaciclina³.

Con todos estos datos García Rodríguez *et al.* en el año 2008, diseñaron un estudio observacional para correlacionar la frecuencia de uso de AINEs y la duración del tratamiento con el riesgo de infarto de miocardio en población normal¹⁵.

Así mismo se correlacionó el riesgo de infarto de miocardio con el grado de inhibición de la COX-1 plaquetaria y de la COX-2 monocítica *in vitro* por la concentración terapéutica de cada AINE. Se incluyeron 8.852 pacientes con edades de 50-84 años con historial de IM en los años 2000-2005.

Se encontró un aumento del 35% en IAM en los pacientes tratados con AINEs respecto a los no tratados, y además el riesgo aumentaba con la dosis. Se confirmó el protagonismo de COX-2 al demostrarse una correlación entre el grado de riesgo y el porcentaje de inhibición COX-2, no existiendo correlación con el grado de inhibición COX-1.

Ratio de selectividad IC50 COX1/COX2 como marcador del perfil de seguridad cardiovascular

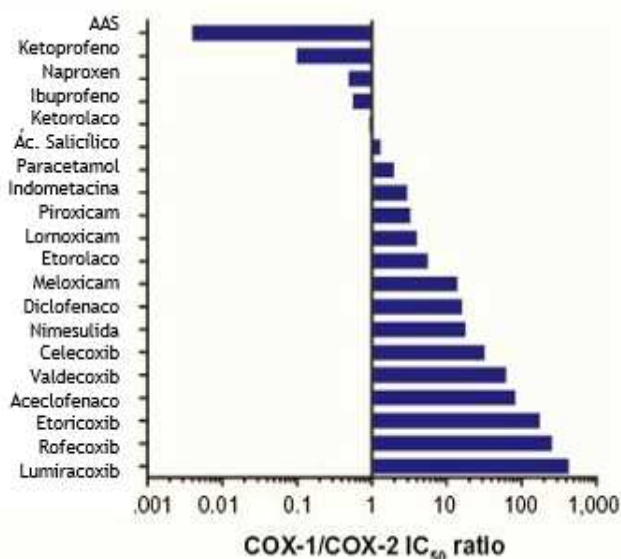
En el estudio anterior los AINEs que mostraban una inhibición superior al 95% para COX-1 no presentaban incremento significativo de riesgo

cardiovascular. Si se estratificaba el riesgo por grado de inhibición COX-2, inhibiciones superiores al 90%, llegaban a incrementar el riesgo en un 60%.

Los autores concluyen por tanto que la magnitud de la inhibición de la PGI2 dependiente de la COX-2, puede representar el factor principal para el riesgo cardiovascular ya que la disminución profunda de la actividad COX-2, >95%, resulta en una reducción sustancial de la síntesis PGI2 in vivo³. Por tanto el aumento de riesgo cardiovascular está relacionado con una efectiva inhibición de la COX-2, a menos que se atenúe por la inhibición efectiva concomitante de la COX-1, como en el caso de naproxeno.

El ratio IC50 COX1/COX2 (**figura1**) sirve para determinar la selectividad hacia una isoforma u otra. Valores menores de 1, determinan mayor selectividad COX-1 y que el efecto COX-2 puede ser atenuado por su inhibición concomitante COX-1, y valores mayores de 1 una mayor selectividad COX2, y el efecto COX-1 no es capaz de minimizar el riesgo.

Figura 1. Selectividad COX1/COX2 a partir del ratio IC50 COX1/COX2 Adaptación de Ref. 3



Notas de seguridad de la agencia del medicamento sobre seguridad cardiovascular de AINEs y COXIBs

En base a toda esta evidencia disponible la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios, ha emitido varias notas sobre la seguridad de los AINEs clásicos y COXIBs.

En resumen concluye que el balance beneficio riesgo sigue siendo favorable, pero que los AINEs 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. Para ibuprofeno, celecoxib, diclofenaco y aceclofenaco, hay notas informativas individuales.

En el caso del ibuprofeno, el riesgo cardiovascular, solo está asociado a dosis de 2.400mg/día. Diclofenaco, presenta el mismo riesgo trombogénico que los COXIBs particularmente cuando se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo, pero recalcar que no se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de este riesgo⁹. En el caso de COXIBs, aceclofenaco y diclofenaco se contraindica el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan:

- una enfermedad isquémica cardíaca.
- hayan presentado un accidente isquémico cerebral y tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.
- enfermedad arterial periférica.

2. Evidencia clínica del riesgo gastrointestinal

Dentro de los AINEs no selectivos el riesgo de complicaciones GI varía de manera individual con el fármaco, con la presencia de factores de riesgo en el paciente, es además dosis dependiente y perdura todo el tiempo de tratamiento¹⁶.

Las lesiones pueden producirse tanto en el tracto digestivo alto como el tracto digestivo bajo, donde no existe una terapéutica efectiva para su prevención¹⁷.

El reciente metanálisis de Lancet, con datos procedentes de 280 ensayos clínicos controlados de AINEs frente a placebo, en un total de 220.000 pacientes, demostró que para todos los AINEs evaluados (celecoxib, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno) se incrementaba el riesgo de complicaciones gastrointestinales, como ulcera, perforación y sangrado, en mayor o menor medida, siendo mayor en los AINEs con mayor grado de selectividad COX-1 y menor en los AINEs con mayor grado de selectividad COX-2 pero no estaban exentos de riesgo ninguno de ellos¹⁸.

En el año 2.012 se publicó un metanálisis de 28 estudios observacionales donde se calculó el RR

de complicaciones gastrointestinales altas para distintos AINEs, y se clasifico en riesgo bajo, moderado, alto o muy alto en función de RR menor de 2 (celecoxib, ibuprofeno, aceclofenaco), RR mayor que 2 y menor que 5 (diclofenaco, meloxicam, ketoprofeno, naproxeno e indometacina) y RR mayor que 5 (piroxicam, ketorolaco), respectivamente. A pesar de que la mayor gastrolesividad se debía a los fármacos con mayor selectividad COX-1 como piroxicam o ketorolaco, y el menor riesgo a los de mayor selectividad COX-2 como celecoxib y aceclofenaco, no existía ninguno exento de riesgo y así como previamente hemos descrito que la inhibición COX-2 estaba linealmente correlacionada con una mayor cardiolesividad, una mayor inhibición COX-1 no era el principal componente del riesgo GI, ya que no existía una correlación lineal con esta inhibición y el riesgo GI, atribuyendo por tanto cierto papel gastroprotector a COX-2 y por lo tanto cierto componente gastrolesivo a su inhibición¹⁹. Adicionalmente en este estudio se evidenció que altas dosis diarias incrementaban de dos a tres veces el riesgo de complicaciones con respecto a dosis bajas.

Es importante resaltar que la ventaja de gastroprotección atribuida a los COXIBs frente a otros AINEs como naproxeno o diclofenaco, en el estudio CLASS, fue desmentida posteriormente por la FDA con todos los datos del periodo real, ya que la inicial ventaja de reducción de un 50% de los eventos gastrointestinales de celecoxib frente a los comparadores, se había realizado teniendo en cuenta un periodo de 6 meses de tratamiento y no 13 meses como hizo luego la FDA²⁰.

Así mismo esta ventaja solo se observaba en pacientes que no estaban en tratamiento con AAS como antiagregante. Otros estudios han confirmado esta protección tiempo dependiente: en estudios cortos es ventajoso el uso de COXIBs frente a AINEs clásicos pero no en tratamientos de larga duración y la ventaja desaparece en pacientes en tratamiento con AAS con independencia del tiempo de tratamiento²¹.

Pero la selectividad COX-1/COX-2 no es el único componente clave en este riesgo, ya que el tiempo de vida media del fármaco, la dosis, y las formulaciones de liberación prolongada también influyen en el incremento de hemorragia digestiva alta, a favor de un mayor riesgo, probablemente

debido a un mayor tiempo de exposición del fármaco²².

3. Evidencia de las complicaciones renales asociadas al uso de aines

Como hemos explicado previamente la retención de agua, sodio y edemas son efectos adversos de los AINEs, sin embargo son leves y subclínicos habitualmente. El perfil de riesgo renal es similar para todos los AINEs con independencia de la selectividad COX-1, COX-2. Esta situación empieza a ser relevante desde un punto de vista clínico cuando el paciente tiene una función renal comprometida, ya sea por enfermedad renal o por la propia edad del paciente. Situaciones de Fracaso Renal Agudo por AINEs han sido documentadas por el uso concomitante de fármacos que afectan a la perfusión renal y producen depleción de volumen, como son los inhibidores del Sistema Renina Angiotensiona y los diuréticos respectivamente²³.

La triple interacción de estos fármacos, AINEs o COXIBs con IECA o ARAII mas diuréticos es conocida como “Triple Whammy”.

En un estudio observacional, sobre los efectos de esta interacción, se vio que la triple combinación aumentaba el riesgo en un 31% y que el riesgo era mayor, en un 81%, en los primeros 30 días desde el inicio de la combinación²⁴.

RECOMENDACIONES PARA UN USO ADECUADO.

El manejo de los pacientes que van a recibir el tratamiento con AINE debe ir precedido siempre y de manera obligatoria de una valoración individualizada del perfil de riesgo gastrointestinal y cardiovascular, así como de su función renal.

1. Estratificación del Riesgo Gastrointestinal

Para clasificar a los pacientes hay que conocer previamente los factores que aumentan el riesgo de padecer una complicación gastrointestinal. Los cinco factores identificados, se describen a continuación, enumerados por orden de importancia²⁵:

1. Historia previa de úlcera péptica complicada o no.

2. Edad >65 años, siendo especialmente relevante con edad de 70 años.
3. Dosis altas de AINES o AAS a dosis bajas.
4. Uso concomitante de antiagregantes, anticoagulantes, corticoides.
5. Infección por *Helicobacter pylori*.
6. Comorbilidad grave.

Los pacientes se estratifican en grupos de riesgo distintos en función de la presencia o ausencia de estos factores, y la inclusión de los pacientes en uno u otro determinará no sólo el tipo de AINE a prescribir, sino la necesidad o no de gastroprotección:

- **Bajo Riesgo:** sin factores de riesgo.
- **Riesgo moderado:** pacientes sin historia ulcerosa pero con 1 ó 2 factores de riesgo.
- **Riesgo alto:** historia de ulcera complicada o más de 2 factores de riesgo.

Los pacientes con un riesgo gastrointestinal moderado o alto serán candidatos a la gastroprotección con el tratamiento concomitante de AINES tanto selectivos como no selectivos, ya

que la indicación de gastroprotección es similar a todos.

2. Estratificación del Riesgo Cardiovascular

El concepto de «riesgo cardiovascular» se refiere a la probabilidad de sufrir Enfermedad Cardiovascular en un plazo determinado. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el modelo SCORE²⁶, que permite estimar el riesgo a 10 años de la primera complicación aterosclerótica letal (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cualquier complicación arterial periférica o muerte súbita) considerando los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. Se dispone de tablas diferentes para las regiones europeas de alto y de bajo riesgo, así como evidentemente para ambos sexos; hay también adaptaciones para diferentes países, entre ellos España. (**figura 2**).

En función de los antecedentes de un paciente, y de sus factores de riesgo, la clasificación aconsejada en las directrices europeas se resume en la **tabla 2**²⁷.

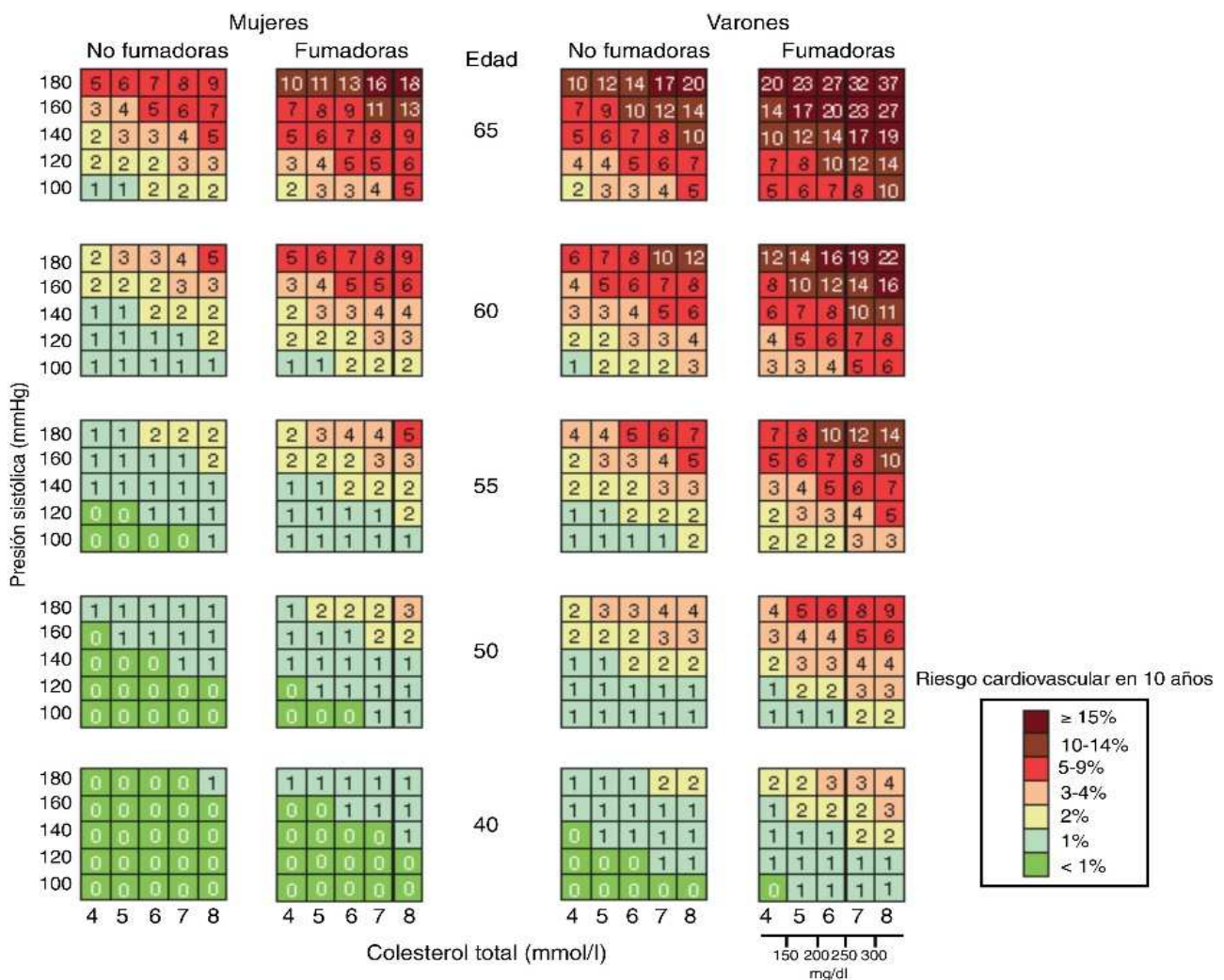
Tabla 2. Categorías de riesgo cardiovascular en las Directrices Europeas

RCV MUY ALTO	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cardiovascular documentada, infarto agudo de miocardio previo, síndrome coronario agudo previo, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica^a - Diabetes Mellitus tipo 2^a - Diabetes Mellitus tipo 1 con lesión órgano diana (como microalbuminuria: 30-300mg/24h)^a - Disfunción renal (FGe < 60ml/min/1,73 m2)^a - Riesgo calculado SCORE > 10%
RCV ALTO	<ul style="list-style-type: none"> - Algún factor de riesgo individual marcadamente elevado, como hipercolesterolemia familiar o hipertensión arterial grave^b - Riesgo calculado SCORE 5–10%^b
RCV MODERADO	Riesgo calculado SCORE 1–5%
RCV BAJO	Riesgo calculado SCORE < 1% ausencia de otros factores de riesgo

a. No hace falta aplicar SCORE.

b. Como en esta categoría entran muchos sujetos, se debe refinar la predicción con otras características de riesgo personales como: antecedentes familiares, obesidad abdominal, sedentarismo o precariedad social y otros parámetros bioquímicos como cHDL, triglicéridos, lipoproteína(a), homocisteína, proteína C reactiva, fibrinógeno o apolipoproteína B.

Figura 2. Tabla SCORE calibrada para España²⁶



- ¿Qué ocurre cuando el paciente con riesgo cardiovascular está antiagregado con AAS?

Según la evidencia científica naproxeno e ibuprofeno parece que son los dos AINEs con menor riesgo cardiovascular asociado a dosis máximas de 1.000mg/día y 1.200mg/día respectivamente. Sin embargo es conocido que por su selectividad reversible sobre COX-1, son capaces de inhibir la síntesis de TXA2, por lo que podrían interferir con la actividad antiagregante de AAS.

La relevancia de esta interacción farmacodinámica ha sido estudiada, y si bien ibuprofeno interfiere en la actividad antiagregante de AAS, ya se administró antes o después de AAS, no es el caso de naproxeno. En un estudio realizado en individuos sanos, naproxeno administrado dos horas después de la toma de AAS no interfirió en la actividad antiagregante de AAS, medida a través

de la concentración in vivo del metabolito del tromboxano TXB2 y de su metabolito urinario 11-dehidro-TXB2²⁸.

3. Estratificación del Riesgo Renal

La Sociedad Española de Nefrología²⁹ recomienda hacer una estimación anual de la función renal según el filtrado glomerular. De acuerdo a ello se categoriza la presencia de enfermedad renal crónica según la **tabla 3**

Se considera riesgo moderado de desarrollar un episodio adverso renal si los enfermos cursan con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3 y/o depleción de volumen intravascular, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva y edema periérico.

Los estadios 4 y 5 se consideran riesgo elevado de desarrollar episodio adverso renal.

Entre las recomendaciones en el abordaje global del paciente con ERC 3-5 (Insuficiencia Renal) se encuentra:

- evitar el uso de AINEs o COXIBs, ya que se considera un factor de riesgo para Fracaso renal agudo en pacientes con Insuficiencia Renal.

- evitar la asociación de fármacos que retengan potasio como son: IECA, ARAII, diuréticos ahorradores de potasio, AINEs y betabloqueantes.

En los pacientes con función renal comprometida, cuando sea imprescindible el uso de AINEs o COXIBs, se deberá llevar a cabo una estrecha vigilancia de la función renal, potasio y creatinina.³⁰

FG: Filtrado Glomerular

FGe: Filtrado Glomerular estimado.

Los estadios 3-5 constituyen lo que se conoce habitualmente como Insuficiencia Renal. Estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses.

RECOMENDACIONES EN BASE A LA EVIDENCIA Y A LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Es importante enfatizar que la cardiolesividad compromete más la vida de los pacientes que la gastrolesividad, siendo esta última prevenible con una correcta gastroprotección como hemos explicado previamente. Sin embargo la cardiolesividad sólo puede prevenirse con un uso seguro de los AINES, y una correcta elección del AINE. En base a las anteriores estratificaciones de riesgo cardiovascular y gastrointestinal y a la evidencia científica disponible, exponemos el siguiente cuadro de elección de tratamiento (**tabla 4**). En el caso de riesgo cardiovascular bajo, ha de tenerse muy en cuenta las estimaciones del metaanálisis de Lancet de 3 eventos cardiovasculares mayores por cada 1000 pacientes, siendo uno de ellos de muerte⁸, para celecoxib y diclofenaco, y por tanto reservar estos AINES cardiolesivos, sólo para los pacientes con inadecuada respuesta analgésica a los no selectivos, particularmente en osteoartritis.

Tabla 3. Estimación del daño renal

Estado	FG(ml/min/1,73 m2)	Descripción
1	>90	Daño renal con FG normal
2	60-98	Daño renal, ligero descenso del FGe
3	30-59	Descenso moderado del FGe
4	15-29	Descenso Grave del FGe
5	<15 o diálisis	Pre diálisis/diálisis

Tabla 4. Recomendaciones para la prevención de riesgos cardiovascular y gastrointestinal por AINEs

Riesgos	CV muy alto	CV alto	CV bajo
GI alto	Evitar AINEs	Evitar AINEs	AINEs + IBP
GI moderado	AINEs no cardiolesivos.		AINEs + IBP
GI bajo	En caso de antiagregación con AAS: naproxeno + IBP 2 horas después de la toma de AAS		AINEs

CONCLUSIONES

1. Los AINEs 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.
2. El riesgo renal, es un efecto de clase, compartido por todos los AINEs, selectivos o no. Es de especial importancia en pacientes con función renal comprometida.
3. El riesgo gastrointestinal se ha atribuido a la inhibición COX-1, pero los AINEs selectivos no están exentos de riesgo.
4. El riesgo cardiovascular parece estar mediado por una fuerte inhibición COX-2 sin compensarse por una fuerte inhibición COX-1. Según la evidencia, naproxeno parece el AINE con menor riesgo cardiovascular. El mayor riesgo cardiovascular lo presentan diclofenaco, aceclofenaco y COXIBs, siendo muy similar entre ellos al presentar una selectividad COX-1/COX-2 pareja.
5. La estimación del incremento de eventos cardiovasculares de los AINEs cardiolesivos, diclofenaco y celecoxib frente a placebo en pacientes con riesgo cardiovascular es alta, 7 eventos por cada 1.000 siendo 2 de muerte. En pacientes sin riesgo cardiovascular aunque es más baja sigue siendo importante, 3 eventos por cada 1.000 siendo 1 de muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de utilización de medicamentos U/AIN/V1/15012014. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27/01/2014. [citado diciembre 2016] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>.
2. Oxford League Table of Analgesics in Acute Pain. Bandolier Web site. [citado diciembre 2016] Disponible en: http://www.nature.com/ebd/journal/v5/n1/pdf/6400237a.pdf?origin=publication_detail.
3. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*. 2015;8:105-118.
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2000;284(10):1247-1255.
5. Robert S., Sandler R., Quan H., James A. Bolognese JA, M.Stat., et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial *N Engl J Med* 2005; 352:1092-1102.
6. Kearney PM, Beignet C, Godwin J, Halls H, Emerson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.
7. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:7086.
8. Bhalani N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-779.
9. Notas de seguridad de la AEMPS. Nota informativa 2005/5, nota informativa 2005/12, MUH(FV), 15/2012, MUH(FV), 16/2013, MUH (FV), 15/2014).
10. Batlouni M, Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(4): 538-546.
11. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanasa A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(5):605-621.
12. 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 non-steroidal anti-inflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(11):1128-1138.
13. Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, 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(10):1109-1120.

14. Reilly IA, Fitzgerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood*. 1987;69(1):180–186.
15. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(20):1628-1636.
16. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project: Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35:1127-1146.
17. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology*. 2003;124:288-92.
18. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894): 769–779.
19. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. 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.
20. Juni, P.; Rutjes, A.W; Dieppe, P.A. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *British Medical Journal*, 2002;324:1287-8.
21. Schnitzer T.J, Burmester G.R., Mysler E, Hochberg M.C, Doherty M., Ehsam, E., et al. TARGET Study Group. 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; 364:665-674.
22. Gonzalez M, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(6):1592–1601.
23. García Camin RM, Cols M, Leonel Chevarria J, García Osuna R, Marc Carreras, Lisbona JM, Coderch J. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: “The Triple Whammy” *Nefrología* 2015;335:197-20624.
24. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim S, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study *BMJ* 2013;346:e8525.
25. Marcén B, Sostres C, Lanas A. AINE y riesgo digestivo. *Atención primaria*. 2016; 48(2):73-76.
26. Alegría Ezquerra E., Alegría Barrero A, Alegría Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;12:8-11.
27. Lanas A, Pere Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa 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). Documento consenso. *Reumatol Clin*.2014;10:68-84.
28. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al.. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1295-301.
29. Alcazar, M.I. Egocheaga, L. Orte, J.M. Lobos, E. Gonzalez Parra, F. Alvarez Guisasola SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease *Nefrología*,. 2008;28:273-282.
30. Ibarra I, Carretero ME. Fallo Renal por la asociación de medicamentos: La Triple Whammy. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha*. 2015 Vol XVI, Nº 5 Tema: Nefrología.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
 burm@sescam.jccm.es
 Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
 I.S.S.N.:1576-2408