

Revisión sistemática: ¿es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos?

Estíbaliz Loza

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Objetivo: Analizar la eficacia y la seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en ancianos.

Métodos: Revisión sistemática. Se definió una estrategia de búsqueda bibliográfica sensible en MEDLINE (desde 1961), EMBASE (desde 1980) y Cochrane Library (hasta diciembre de 2007); se definió la población (ancianos: sujetos mayores de 60 años, con enfermedades reumáticas), la intervención (AINE) y los resultados; variables de eficacia (dolor, función, calidad de vida) y de seguridad (toxicidad gastrointestinal, renal y cardiovascular). Se incluyeron ensayos clínicos (EC) de 4-5 en la escala de Jadad y estudios de cohortes de máxima calidad.

Resultados: Se seleccionaron 101 artículos para lectura en detalle, de los que se incluyeron 16, que analizaron más de 50.000 ancianos, con un seguimiento que varió desde 1 semana a 4 años. Destaca la gran diversidad en cuanto al tipo de AINE y las medidas de desenlace. Se incluyeron 4 metaanálisis, 9 EC, 2 estudios de cohortes y un estudio de prevalencia. La mayoría de estos estudios analizaron a pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide. Los AINE en el anciano se han mostrado eficaces para el control del dolor de origen reumático, la rigidez y la función articular, pero presentan un riesgo aumentado de cualquier evento grave, especialmente gastrointestinal (muerte, hospitalización, hemorragia, úlcus u obstrucción digestiva). Este riesgo disminuye al asociarse un protector gástrico.

Conclusiones: De acuerdo con la evidencia recogida, el uso de AINE es eficaz para el tratamiento de ancianos con enfermedades reumáticas, aunque también presenta un riesgo aumentado de evento adverso grave, sobre todo de origen gastrointestinal.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Ancianos. Eficacia. Seguridad.

Systematic Review: Is the Use of NSAIDs Effective and Safe in the Elderly?

Objective: To analyze the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in the elderly.

Methods: We performed a systematic review using a sensitive search strategy. All studies published in MEDLINE (since 1961), EMBASE (since 1961) and Cochrane Library (up to December 2007) were selected. We defined the population (elderly as subjects aged 60 years or above with musculoskeletal diseases), the intervention (use of NSAID), and the results related to efficacy (pain, function and quality of life) and safety (gastrointestinal, cardiovascular or renal toxicity). Randomized clinical trials (RCT), (Jadad 4 or 5) and high quality cohort studies were included.

Results: A total of 101 studies were analyzed in detail, and 16 were included. More than 50,000 patients aged 60 years or above were analyzed from 1 week, up to 4 years. Different NSAID were included as well as different outcomes. Four meta-analyses, 9 RCT, 2 cohort studies, and one cross-sectional study were included. NSAID are effective for the treatment of musculoskeletal pain, stiffness or joint function. However, NSAID are associated with an increased risk of any serious adverse events, especially serious gastrointestinal adverse events (death, hospitalization, bleeding, ulcers, obstruction). This risk decreased with the use of proton pump inhibitors.

Conclusions: Based on the evidence, NSAID in the elderly are effective for the treatment of different musculoskeletal diseases, although the risk of serious adverse events (mainly gastrointestinal) is also clearly increased.

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Elderly. Efficacy. Safety.

Correspondencia: Dra. E. Loza.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28015 Madrid. España.
Correo electrónico: eloza.hcsc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 15-2-2008 y aceptado el 16-5-2008.

Introducción

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es muy frecuente en pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente en procesos degenerativos como la

artrosis, y en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide.

De acuerdo con estudios en población general, los ancianos parecen ser más susceptibles a desarrollar eventos adversos relacionados con el uso de AINE, especialmente de origen digestivo, de hecho, algunos estudios han puesto de manifiesto que los ancianos tienen un riesgo 5 veces mayor de toxicidad gastrointestinal por estos fármacos¹⁻³. Múltiples factores parecen estar implicados en el desarrollo de la toxicidad gastrointestinal inducida por los AINE en ancianos. Entre éstos destacan el daño directo en la mucosa digestiva, la inhibición de prostaglandinas protectoras endógenas, el aumento del tiempo de hemorragia y la posible disminución de la capacidad de eliminación de estos fármacos que produciría mayores concentraciones sanguíneas^{4,5}.

Pero además, y en probable relación con la inhibición de prostaglandinas, en pacientes ancianos se han descrito alteraciones en la función renal relacionadas con los AINE, que pueden causar importantes cambios en el filtrado glomerular y en la presión arterial, y en pacientes con disfunción ventricular, un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva^{6,7}.

A todo lo previamente comentado hay que añadir el hecho de que en los ancianos es muy frecuente la asociación de otras enfermedades y medicamentos que pue-

den influir en la toxicidad inducida por los AINE. Por todo ello, el uso de AINE en poblaciones de alto riesgo, como los ancianos, es de máximo interés y prioridad en nuestro medio, y éste es el objetivo de la presente revisión sistemática.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática para analizar la seguridad del uso de AINE en ancianos. Los criterios de selección de estudios fueron:

1. Estudios que incluyeran ancianos con dolor de origen reumático de más de 1 mes de duración. Se definió anciano como persona con edad o media de edad > 60 años.
2. Estudios en que los pacientes tomaran algún AINE. No hubo restricción en cuanto al tipo y la dosis del fármaco, pero se excluyeron los estudios en que los sujetos tomaran AINE a dosis antiagregantes y no analgésica/antiinflamatoria, así como los tratamientos tópicos.
3. Para evaluar la eficacia de los AINE, se buscaron artículos que analizaran el dolor, la función o la calidad de vida de los ancianos (no se puso restricción en cuanto al tipo de variable empleada para medir estos parámetros). A continuación, y para valorar la seguridad del

TABLA 1. Estrategia de búsqueda y resultados en MEDLINE

Estrategia de búsqueda	Resultados
1 Search elderly OR aged OR Oldest Old OR Centenarians OR Centenarian OR Nonagenarians OR Nonagenarian OR Octogenarians OR Octogenarian OR Frail Elders OR Elders, Frail OR Frail Elder OR Frail Older Adults OR aging OR elder OR geriatric OR gerontology OR gerontological OR geriatrics	2.997.247
2 NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents OR Nonsteroidal Antiinflammatory Agents OR Analgesics, Anti Inflammatory OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents OR Non-Steroidal Antirheumatic Agents OR Aspirin-Like Agents OR Agents, Aspirin-Like OR naproxen* OR ibuprofen* OR dexibuprofen OR dexketoprofen OR flurbiprofen OR Ketoprofen OR Ketorola* OR aceclofenac OR diclofenac OR lornoxicam OR meloxicam OR piroxicam OR tenoxicam OR indometacin OR sulindac OR tolmetin OR fenilbutazon OR Phenylbutazone OR nabumeton OR celecoxib OR etoricoxib OR parecoxib OR rofecoxib OR valdecoxib OR lumiracoxib OR salicylic acid OR acetylsalicylic acid OR diflunisal OR Cyclooxygenase 2 Inhibitors OR COX-2 Inhibitors OR COX2 Inhibitors, OR Coxibs	154.508
3 Randomized [All Fields] OR random allocation*[TIAB] NOT Medline[SB] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR randomized[Text Word] OR controlled[All Fields] AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR trial[Text Word]) OR placebo OR blinded	819.404
4 1 Y 2 Y 3	10.959
5 (Musculoskeletal diseases OR Polymyalgia Rheumatica OR Lupus Erythematosus, Systemic OR vasculitis OR polymyositis OR dermatomyositis) OR (musculoskeletal diseases [tiab] OR polymyalgia[tiab] OR "lupus erythematosus systemic"[tiab] OR vasculitis[tiab] OR polymyositis[tiab] OR dermatomyositis[tiab])	731.817
6 4 Y 5	3.081
7 acute [All Fields] OR post-operative [All Fields] OR post-surgical[All Fields] OR postsurgical [All Fields] OR Postoperative Complications [MeSH] OR Intraoperative Complications [MeSH] dysmenorrhoea[All Fields] OR orthodontic [All fields] OR Cancer OR neoplasm OR cancers OR tumor OR tumors OR Benign Neoplasms OR metastasis OR metastases	2.248.303
8 6 NOT 7	2.855
9 8 Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, English, Spanish, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years	1.549

AINE, se incluyeron estudios en los que analizaran algunas de las siguientes variables: toxicidad gastrointestinal, renal o cardiovascular (tampoco se puso restricción en cuanto al tipo de variable empleada en la medición).

4. En relación con el diseño de los estudios, se incluyeron ensayos clínicos (EC) Jadad 4-5 y estudios de cohortes de máxima calidad. Se excluyeron los estudios en sujetos sanos voluntarios, así como estudios en animales. Finalmente, en relación con el idioma, se seleccionaron artículos en inglés y español.

Se buscó en las siguientes bases de datos electrónicas hasta diciembre de 2007: MEDLINE (desde 1960),

EMBASE (desde 1980) y Cochrane Library (Central). Se buscaron tanto términos MeSH como en formato texto libre. No se pusieron límites en cuanto a la fecha de publicación. La estrategia de búsqueda específica se detalla en las tablas 1 y 2. No se realizó búsqueda manual en lo publicado en congresos nacionales (SER) o internacionales (ACR, EULAR) dado el gran volumen de artículos rescatados en las bases de datos electrónicas. Un único revisor analizó los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda, así como el análisis en detalle de los artículos incluidos. El resultado de la búsqueda primeramente se depuró por título y resumen o por artículo entero en caso de que no tuviera resumen, mediante sesiones de 20 min de duración máxima. Tras

TABLA 2. Estrategia de búsqueda y resultados en EMBASE

Estrategia de búsqueda	Resultados
1 aged.mp. or aged/ or aged hospital patient.mp. or aged hospital patient/ or frail elderly.mp. or frail elderly/ or very elderly.mp. or very elderly/ or elder.mp. or geriatrics.mp. or geriatrics/ or aging.mp. or aging/	1.090.777
2 nsaid.mp. or Nonsteroid Antiinflammatory Agent/ or Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents.mp. or (coxib or Cyclooxygenase 2 Inhibitor).mp. or Acetylsalicylic Acid/ or Aspirin-Like Agents.mp. or naproxen.mp. or NAPROXEN/ or ibuprofen.mp. or IBUPROFEN/ or dexibuprofen\$.mp. or DEXIBUPROFEN/ or dexketoprofen.mp. or DEXKETOPROFEN/ or flurbiprofen.mp. or FLURBIPROFEN/ or Ketoprofen.mp. or KETOPROFEN/ or KETOROLAC/ or Ketorolac.mp. or aceclofenac.mp. or ACECLOFENAC/ or diclofenac.mp. or DICLOFENAC/ or lornoxicam.mp. or LORNOXICAM/ or meloxicam.mp. or MELOXICAM/ or PIROXICAM/ or piroxicam.mp. or PIROXICAM/ or piroxicam.mp. or tenoxicam.mp. or TENOXICAM/ or INDOMETACIN/ or indometacin.mp. or sulindac.mp. or SULINDAC/ or tolmetin.mp. or TOLMETIN/ or Phenylbutazone.mp. or PHENYLBUTAZONE/ or nabumetone/ or nabumeton.mp. or celecoxib.mp. or CELECOXIB/ or etoricoxib.mp. or ETORICOXIB/ or parecoxib.mp. or PARECOXIB/ or rofecoxib.mp. or ROFECOXIB/ or salicylic acid.mp. or Salicylic Acid/ or acetylsalicylic acid.mp. or Acetylsalicylic Acid/ or diflunisal.mp. or DIFLUNISAL/ or valdecoxib.mp. or VALDECOXIB/ or lumiracoxib.mp. or LUMIRACOXIB/	207.945
3 exp clinical trial/ or evidence based medicine/ or outcomes research/ or crossover procedure/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or prospective study/ or major clinical study/ or exp comparative study/ or placebo/ or "evaluation and follow up"/ or follow up/ or randomization/	1.964.112
4 controlled study/ not case control study/	2.568.695
5 3 0 4	3.774.593
6 ((clinic\$ adj5 trial\$) or ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)) or random\$ or placebo\$.ti,ab.	489.355
7 5 0 6	3.890.101
8 exp musculoskeletal disease/ or musculoskeletal disease.mp. or rheumatic polymyalgia.mp. or polymyalgia/ or lupus erythematosus systemic.mp. or systemic lupus erythematosus/ or vasculitis/ or vasculitis.mp. or polymyositis.mp. or polymyositis/ or dermatomyositis.mp. or dermatomyositis/	669.390
9 perioperative period.mp. or PERIOPERATIVE PERIOD/ or perioperative care.mp. or SURGERY/ or surgery.mp. or SURGICAL TECHNIQUE/ or surgical procedures.mp. or PEROPERATIVE CARE/ or preoperative care.mp. or intraoperative care.mp. or PEROPERATIVE COMPLICATION/ or POSTOPERATIVE COMPLICATION/ or dysmenorrhoea.mp. or Dysmenorrhea/ or orthodontic.mp. or Orthodontics/ or exp malignant neoplastic disease/ or cancer/ or exp metastasis/ or exp mixed tumor/ or exp "neoplasms of uncertain behavior"/ or exp neoplasms subdivided by anatomical site/ or exp "oncogenesis and malignant transformation"/ or exp paraneoplastic syndrome/ or exp "precancer and cancer-in-situ"/ or adolescent.mp. or adolescent/ or hospitalized adolescent/ or juvenile.mp. or juvenile/ or child.mp. or child/ or boy.mp. or boy/ or gifted child/ or girl.mp. or girl/ or handicapped child/ or hospitalized child/ or preschool child/ or school child/ or infant.mp. or infant/ or baby.mp. or baby/ or high risk infant/ or hospitalized infant/ or newborn.mp. or newborn/ or suckling.mp. or suckling/ or pediatric.mp. or review/ or guideline.mp.	3.370.213
10 1 y 2 y 7 y 8	4.449
11 10 no 9	2.997
12 Limit 11 to humans	2.965
13 Limit 12 to abstracts	2.668

este proceso, los artículos restantes se analizaron en detalle. Finalmente, se realizó una búsqueda manual con las referencias de los artículos seleccionados para su análisis en detalle. Todas las referencias se recuperaron de internet y se introdujeron en el programa Procite 5.1 para facilitar su gestión.

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó: *a*) para los EC, la escala de Jadad⁸ (1 a 5; se consideró de buena calidad los estudios con Jadad de 3-5), y *b*) para los estudios de cohortes, la escala de calidad de Oxford.

Resultados

Los resultados de la búsqueda se detallan en la figura 1. Finalmente se incluyeron 16 estudios que incluyeron a más de 50.000 ancianos, con un seguimiento que varió desde 1 semana a 4 años. Destaca la gran diversidad en cuanto al tipo de AINE y las medidas de desenlace. Se incluyeron 4 metaanálisis (calidad 1a-b), 9 EC (Jadad 4), 2 estudios de cohortes (calidad 2a) y un estudio de prevalencia (calidad 2a). La mayoría de estos estudios incluyó a pacientes con osteoartritis (OA) o artritis reumatoide (AR). En muchos de los estudios no estaba permitido el uso de protectores gástricos o no consta que los tomaran. Los principales resultados de los estudios incluidos están descritos en la tabla 3⁹⁻²⁵, los artículos excluidos y el motivo de su exclusión, en la tabla 4²⁶⁻¹⁰⁶.

Según la evidencia de la presente revisión sistemática, generalmente, los AINE se han mostrado eficaces en el anciano para el control del dolor de origen reumático (en reposo, con el movimiento, nocturno), la rigidez y la función articular^{9,11-13,15,18,24}, sin poder precisarse qué AINE tiene un efecto mayor que otro. En cuanto a los eventos adversos, cabe destacar que presentan riesgo aumentado de cualquier evento gastrointestinal grave de cualquier origen^{11,12}, en especial los de origen gastrointestinal: muerte u hospitalización²³, hemorragia digestiva^{14,19,21}, úlcus^{16,17,19-21,25} u obstrucción digestiva^{19,21}; sin poder realizar comparaciones entre todos los AINE. Este riesgo disminuye al asociarse un protector gástrico^{14,19-21}. En cuanto a los efectos cardiovasculares, únicamente se pudo objetivar que el uso de rofecoxib se asoció a edema clínicamente significativo y aumento en la presión arterial (PA) sistólica.

Principales resultados de los metaanálisis

Según Detora et al⁹, en ancianos con OA/AR, el uso de rofecoxib (12,5/25 mg/día) fue más eficaz que el placebo para mejorar su valoración global y el dolor al caminar. Eisen et al¹⁰ analizaron a ancianos con AR/OA, en los que valdecoxib (10, 20 o 40 mg/día), en comparación con naproxeno 1.000 mg/día, ibuprofeno 2.400 mg/día

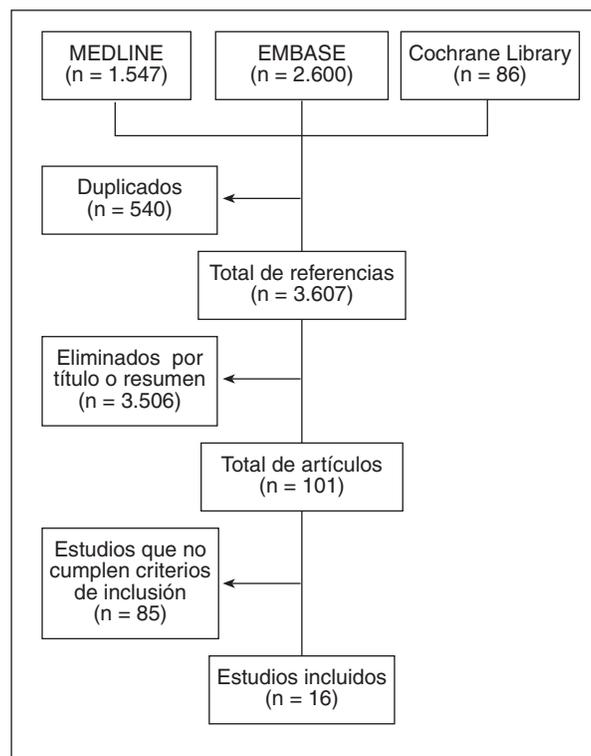


Figura 1. Flujo de la selección de los estudios.

y diclofenaco 150 mg/día, se asoció a menor riesgo de síntomas gastrointestinales moderados-severos.

Lisse et al¹¹ objetivaron que en ancianos con OA, el celecoxib (200 o 400 mg/día) o el naproxeno 1.000 mg/día mejoraron más el índice WOMAC que el placebo, sin diferencias entre ellos. No hubo diferencias en el número de eventos adversos graves. El naproxeno tuvo mayor número de eventos adversos gastrointestinales que el placebo y que el celecoxib 200 mg/día.

En el metaanálisis de Schiff et al¹², en ancianos con OA, el naproxeno 1.000 mg/día o el ibuprofeno 1.200 mg/día mejoraron el dolor en reposo o con los movimientos pasivos, el nocturno, el tiempo empleado para caminar 20 m y la rigidez matutina más que el placebo. No hubo diferencias en el número, el tipo o la severidad de los eventos adversos.

Principales resultados de los EC (no incluidos en los metaanálisis)

Bakshi et al¹³ analizaron a ancianos con OA, en los que diclofenaco 150 mg/día fue superior en cuanto a la mejoría del dolor en reposo, dolor con el movimiento, dolor a la presión y la rigidez en reposo que el placebo. No hubo diferencias en cuanto al dolor en la actividad diaria ni en el número de eventos adversos (leves-moderados).

TABLA 3. Características de los estudios incluidos

Estudio	Participantes e intervención	Resultados
Bakshi et al ¹³ , EC a doble ciego controlado con placebo. Seguimiento, 4 meses. Jadad 4	314 OA cadera/rodilla/manos, 186 (60%) mujeres, 60-80 años, duración media de la OA 6,4 años. CE: alergia a AINE, úlcera o sangrado digestivo previo, enfermedad hemática, hepática o insuficiencia cardíaca. Diclofenaco 150 mg/día, 4 semanas (n = 208). Placebo, 4 semanas (n = 106)	Eficacia: en comparación con placebo el diclofenaco fue mejor en: dolor en reposo (p < 0,001), dolor en movimiento (p < 0,001), dolor a la presión local (p = 0,040), rigidez en reposo (p = 0,008). Sin diferencias en dolor en actividad diaria. Seguridad: eventos adversos leves-moderados: diclofenaco (n = 30), placebo (n = 18) (p = 0,551)
Chan et al ¹⁴ , EC a doble ciego controlado con placebo. Seguimiento, 6 meses. Jadad 5	222 pacientes con artritis (52% mujeres; media de edad, 67,1 años). CI: úlcus sangrante previo curado, <i>Helicobacter pylori</i> negativo. CE: esteroides, anticoagulantes, cirugía gástrica o duodenal, esofagitis erosiva, obstrucción gástrica, insuficiencia renal. Celecoxib 400 mg/día + placebo 6 meses (n = 116). Diclofenaco 150 mg/día + omeprazol 20 mg/día 6 meses (n = 106)	Seguridad: a) sangrado gastrointestinal: celecoxib (n = 7), diclofenaco (n = 9) (p = 0,511); b) úlcus gastroduodenal recurrente: celecoxib (n = 20), diclofenaco (n = 26) (p = 0,180); c) sin dispepsia o mínima: celecoxib (n = 100), diclofenaco (n = 98) (p = 0,720); d) dispepsia significativa: celecoxib (n = 16), diclofenaco (n = 18) (p = 0,572)
Cheatum et al ²⁵ , estudio transversal, calidad 2a	1.826 pacientes (1.009 AR, 817 OA), 67,3% mujeres; media de edad, 54,3 años. Consumo de AINE	Seguridad: a) prevalencia de úlcera gastroduodenal: 60-69 años (29%), 70-79 años (34%), > 80 años (32%); b) prevalencia de úlcera gastroduodenal en AR: 60-69 años (24%), 70-79 años (27%), > 80 años (14%); c) prevalencia de úlcera gastroduodenal en OA: 60-69 años (35%), 70-79 años (41%), > 80 años (37%)
Detora et al ⁹ , metaanálisis, 3 EC (Jadad 4), seguimiento 6 semanas. Calidad 1a	1.491 OA (73% mujeres, media de 62 años) Rofecoxib 12,5 mg/día 6 semanas (n = 288). Rofecoxib 25 mg/día 6 semanas (n = 607). Placebo 6 semanas (n = 596)	Eficacia en comparación con placebo: a) valoración global del paciente (VAS): rofecoxib 12,5 mg, -1 (-1,3 a -1,8); rofecoxib 25 mg, -1,1 (-1,3 a -0,9), sin diferencias entre los 2 rofecoxib; b) dolor al caminar (VAS): Rofecoxib 12,5 mg, -16,9 (-21,7 a -12,1); rofecoxib 25 mg, -18,1 (-22,8 a -13,4); sin diferencias entre los 2 rofecoxib
Earl et al ¹⁵ , EC a doble ciego, seguimiento 4 semanas. Jadad 5	59 OA (73% mujeres, media de edad, 71 años). CI: OA cadera/rodilla, capaces de andar y de autocuidado. CE: tratamientos para el dolor diferentes de AINE, anemia, úlcus, alcohol, disfunción renal o hepática. Ibuprofeno 1.600 mg/día 4 semanas (n = 38). Piroxicam 20 mg/día 4 semanas (n = 21)	Eficacia: sólo el ibuprofeno mejora la flexión de cadera/rodilla (p < 0,050). Ninguno: rotación interna de cadera; los 2: dolor articular, horas de sueño (p > 0,050). Seguridad: eventos adversos: ibuprofeno (n = 6), piroxicam (n = 7) (p > 0,050)
Eisen et al ¹⁰ (2005), metaanálisis, 5 EC (Jadad 4-5), seguimiento 12 semanas. Calidad 1a	4.394 AR/OA (28% mujeres, media de edad, 59 años). CE: enfermedad gastrointestinal grave, malignidad. Valdecoxib 10-40 mg/día 12 semanas (n = 2.236). Otros AINE 12 semanas (n = 1.185): naproxeno 1.000 mg/día, ibuprofeno 2.400 mg/día, diclofenaco 150 mg/día. Placebo 12 semanas (n = 973)	Seguridad: comparado con grupo AINE riesgo de síntoma gastroduodenal moderado/severo; valdecoxib (cualquier dosis), HR = 0,59 (IC del 95%, 0,47-0,74); valdecoxib 10 mg, HR = 0,69 (IC del 95%, 0,53-0,90); valdecoxib 20 mg, HR = 0,43 (IC del 95%, 0,32-0,60); valdecoxib 40 mg, HR = 0,73 (IC del 95%, 0,49-1,08); placebo, HR = 0,63 (IC del 95%, 0,47-0,83)
Fries et al ²³ (1991), cohorte prospectiva, seguimiento medio 4 años. Calidad 2a	2.747 AR (76,7% mujeres, media de edad 60 años, duración media de enfermedad 17 años). AINE	Seguridad: a) riesgo de hospitalización/muerte por evento adverso gastrointestinal: > 45 años, OR = 7 (2,21-22,4); > 50 años, OR = 4,4 (2,01-9,52); > 60 años, OR = 2,7 (1,70-4,30); > 65 años, OR = 2,4 (1,56-3,55); > 70 años, OR = 2 (1,30-3,08); > 75 años, OR = 2,2 (1,28-3,85)
Hawkey et al ^{16,17} , EC a doble ciego, <i>doble-dummy</i> , multicéntrico, seguimiento 52 semanas. Jadad 4	3.959 OA, > 65 años (76% mujeres). CI: dolor articular moderado. CE: protectores gástricos, úlcus 30 días previos, sangrado/perforación/obstrucción intestinal. Lumiracoxib 400 mg/día (n = 3.980). Naproxeno 1.000 mg/día (n = 2.098). Ibuprofeno 2.400 mg/día (n = 1.861)	Seguridad: riesgo de úlcus gastroduodenal: AINE, HR = 1,79 (1,33-2,42); lumiracoxib, HR = 1,26 (0,82-1,95)
Kaarela et al ¹⁸ , EC a doble ciego, seguimiento 14 días. Jadad 4	31 AR (84% mujeres), 18 > 65 años. Indometacina 150 mg/día 14 días	Eficacia: mejoría de la rigidez matutina (p = 0,001), sin diferencias en comparación con los jóvenes

TABLA 3. Características de los estudios incluidos (continuación)

Estudio	Participantes e intervención	Resultados
Koch et al ¹⁹ , EC a doble ciego controlado con placebo, seguimiento 6 meses. Jadad 4	8.840 AR (mujeres, media de edad 68 años). CI: > 52 años, tomar AINE para 6 meses. CE: úlcus péptico 30 días antes, otras enfermedades digestivas graves, diátesis hemorrágica. AINE + misoprostol 6 meses (n = 4.404). AINE + placebo 6 meses (n = 4.404)	Seguridad: riesgo de complicación gastrointestinal (úlcus, hemorragia, obstrucción) > 65 años. Grupo misoprostol, RR = 0,70; placebo, RR = 1,16 (reducción del riesgo del 40%)
Le Loet ²⁴ , cohorte prospectiva, multicéntrica, seguimiento 4 semanas. Calidad 2a	19.880 pacientes > 60 años (media, 72 años), 66% mujeres con enfermedad reumática (93% enfermedad degenerativa). CE: contraindicación del uso de AINE, enfermedad hepática, renal o hemática severa. Ketoprofeno 400 mg/día 4 semanas	Eficacia: a) VGM buena/excelente, 74,4%; b) tolerabilidad según paciente buena/excelente, 85%. Seguridad: a) eventos adversos: ketoprofeno, 15,3%
Lisse et al ¹⁴ , metaanálisis, 3 EC (Jadad 3-4), seguimiento 12 semanas. Calidad 1b	786 OA de cadera o rodilla, > 70 años, 68% mujeres. Celecoxib 200 mg/día 12 semanas (n = 191). Celecoxib 400 mg/día (n = 183). Naproxeno 1.000 mg/día 12 semanas (n = 206). Placebo 12 semanas (n = 188)	Eficacia: comparado con placebo los 3 AINE mejoraron más el WOMAC (p < 0,001) y el SF-36 (p < 0,010). No hubo diferencias entre los 3 AINE. Seguridad: a) al menos un evento adverso grave: celecoxib 200 mg (n = 7), celecoxib 400 (n = 9), naproxeno 1.000 mg (n = 4), placebo (n = 8) (p > 0,050); b) evento adverso gastrointestinal: celecoxib 200 mg (n = 49), celecoxib 400 mg (n = 37), naproxeno (n = 62), placebo (n = 32). Mayor en naproxeno comparado con placebo y celecoxib 200 mg
Regula et al ²⁰ (2006), EC a doble ciego, seguimiento 6 meses. Jadad: 4	595 AR, OA, espondilosis, espondilitis (71% mujeres, media de edad 66 años). CI: ≥ 1 factor de riesgo de toxicidad gastrointestinal. CE: úlcus activo/complicado, cirugía digestiva, bridas esofágicas, Zollinger-Ellison, enfermedad grave. AINE + pantoprazol 20 mg/día 6 meses (n = 196). AINE + pantoprazol 40 mg/día 6 meses (n = 199). AINE + omeprazol 20 mg/día 6 meses (n = 200)	Seguridad: úlcus péptico: pantoprazol 20 mg/día (n = 7), pantoprazol 40 mg/día (n = 3), omeprazol 20 mg/día (n = 4) (p > 0,050); sin diferencias: síntomas gastrointestinales, esofagitis por reflujo, 10 o más erosiones o petequias, eventos adversos graves
Schiff et al ¹² , metaanálisis de 2 EC (Jadad 4), Seguimiento 1 semana. Calidad 1b	198 OA de rodilla, > 65 años, 62% mujeres. CI: OA activa con dolor al menos moderado. CE: protectores gástricos, otras enfermedades reumatológicas, historia de úlcus péptico en 9 meses previos, cirugía digestiva, trastornos en la absorción. Naproxeno 400 mg/día 1 semana (n = 66). Ibuprofeno 1.200 mg/día 1 semana (n = 66). Placebo 1 semana (n = 66)	Eficacia: naproxeno e ibuprofeno mejores que placebo en: dolor en reposo, movimientos pasivos nocturnos, rigidez matutina, tiempo en caminar 20 m (p < 0,050), dolor diario (p < 0,010), a la carga (p = 0,064). Seguridad: a) cualquier evento adverso: naproxeno 440 mg/día (n = 14), ibuprofeno 1.200 mg/día (n = 14), placebo (n = 17) (p = 0,538); b) eventos adversos graves: naproxeno 440 mg/día (n = 3), ibuprofeno 1.200 mg/día (n = 4), placebo (n = 8) (p = 0,115); c) evento adverso gastrointestinal: naproxeno 440 mg/día (n = 11), ibuprofeno 1.200 mg/día (n = 10), placebo (n = 9) (p = 0,627)
Silverstein et al ²³ , EC a doble ciego, controlado con placebo, seguimiento 6 meses. Jadad 4	8.840 AR (mujeres, media de edad 68 años). CI: > 52 años, tomar AINE para 6 meses. CE: úlcus 30 días previos, enfermedades digestivas graves, protectores gástricos, diátesis hemorrágica. AINE + misoprostol 6 meses (n = 4.404). AINE + placebo 6 meses (n = 4.404)	Seguridad: asociación (ajustada) a complicación gastrointestinal (úlceras, hemorragia, obstrucción) en > 75 años en la cohorte (OR = 2,48; IC del 95%, 1,48-4,14)
Whelton et al ²² , EC a doble ciego, seguimiento 6 semanas. Jadad 5	1.092 OA (62% mujeres, media de edad 73 años). CI: > 65 años, OA clase funcional I-III, HTA estable con dosis fija de antihipertensivos en 3 meses previos, beneficio del uso de AINE. CE: protectores gástricos, enfermedades severas. Celecoxib 200 mg/día 6 semanas (n = 543). Rofecoxib 25 mg/día 6 semanas (n = 549)	Seguridad: a) ↑ en PAS > 20 y PAS > 140 mmHg: celecoxib (n = 38), rofecoxib (n = 81) (p < 0,001); b) ↑ en PAD > 15 y PAD > 90 mmHg: celecoxib (n = 7), rofecoxib (n = 12) (p = 0,257); c) edema clínicamente significativo: celecoxib (n = 26), rofecoxib (n = 42) (p = 0,045); d) insuficiencia cardíaca congestiva (primer episodio): celecoxib (n = 2), rofecoxib (n = 3) (p = 0,663)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AR: artritis reumatoide; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EC: ensayo clínico; HTA: hipertensión arterial; HZ: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OA: osteoartritis; OR: odds ratio; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RR: riesgo relativo; VGM: valoración global del médico.

TABLA 4. Estudios excluidos y causas de exclusión

Estudio	Causas de exclusión	Estudio	Causas de exclusión
Admani et al ²⁶ (1983)	Insuficiente calidad del estudio	Hochain et al ⁵⁸ (1995)	Insuficiente calidad del estudio
Ahern et al ²⁷ (1992)	Insuficiente calidad del estudio	Horackova et al ⁵⁹ (2005)	Insuficiente calidad del estudio
Arone ²⁸ (1989)	Insuficiente calidad del estudio	Innes ⁶⁰ (1977)	Insuficiente calidad del estudio
Bacon ²⁹ (1994)	Insuficiente calidad del estudio	Jackson et al ⁶¹ (1987)	No aporta datos concretos en mayores de 60 años
Bauer et al ³⁰ (1996)	Insuficiente calidad del estudio	Janke et al ⁶² (1984)	Insuficiente calidad del estudio
Blardi et al ³¹ (1992)	Insuficiente calidad del estudio	Johnson et al ⁶³ (1993)	Insuficiente calidad del estudio
Browning et al ³² (1994)	Insuficiente calidad del estudio	Laine et al ⁶⁴ (2002)	Insuficiente calidad del estudio
Busson ³³ (1986a)	Insuficiente calidad del estudio	Lai et al ⁶⁵ (2005)	Insuficiente calidad del estudio
Busson ³⁴ (1986b)	Insuficiente calidad del estudio	Lane et al ⁶⁶ (1997)	Insuficiente calidad del estudio
Calin ³⁵ (1993)	Insuficiente calidad del estudio	Layton et al ⁶⁷ (2003)	Insuficiente calidad del estudio
Caughey et al ³⁶ (1989)	Insuficiente calidad del estudio	Le Loet et al ⁶⁸ (1997)	Insuficiente calidad del estudio
Cordaro et al ³⁷ (1988)	No hay datos de pacientes mayores de 60 años	Littman et al ⁶⁹ (1995)	Insuficiente calidad del estudio
Cummings et al ³⁸ (1988)	Insuficiente calidad del estudio	Mamdani et al ⁷⁰ (2002)	Insuficiente calidad del estudio
Currie et al ³⁹ (1984)	Insuficiente calidad del estudio	Mann et al ⁷¹ (2004)	La población de estudio es general
Davis et al ⁴⁰ (1987)	Insuficiente calidad del estudio	McNeil ⁷² (1993)	Insuficiente calidad del estudio
Dominick et al ⁴¹ (2003)	No relacionado con la pregunta de investigación	Meurice ⁷³ (1983)	Insuficiente calidad del estudio
Dreiser et al ⁴² (1993)	Insuficiente calidad del estudio	Montrone et al ⁷⁴ (1990)	Insuficiente calidad del estudio
Famaey et al ⁴³ (1976)	Insuficiente calidad del estudio	Morgan et al ⁷⁵ (1993)	Insuficiente calidad del estudio
Fossaluzza et al ⁴⁴ (1989)	Insuficiente calidad del estudio	Morgan et al ² (2001)	Insuficiente calidad del estudio
Fries ⁴⁵ (1992)	No hace un análisis estrictamente de mayores de 60 años	Morton et al ⁷⁶ (1998)	No hay datos concretos de pacientes mayores de 60 años
Fries et al ⁴⁶ (2004)	No relacionado con la pregunta de investigación	Motsko et al ⁷⁷ (2006)	Insuficiente calidad del estudio. Población general
Fullerton et al ⁴⁷ (1993)	Insuficiente calidad del estudio	Nesher et al ⁷⁸ (1995)	Insuficiente calidad del estudio
Gabriel et al ⁴⁸ (1997)	Insuficiente calidad del estudio	Niccoli et al ⁷ (2002)	Insuficiente calidad del estudio
Geczy et al ⁴⁹ (1987)	Insuficiente calidad del estudio	Niertert et al ⁷⁹ (2003)	Insuficiente calidad del estudio
Girawan et al ⁵⁰ (2004)	Insuficiente calidad del estudio	O'Brien ⁸⁰ (1983)	Insuficiente calidad del estudio
Goldstein et al ³ (2003)	Sujetos sanos	Perpignano et al ⁸¹ (1994)	Insuficiente calidad del estudio
Grace et al ⁵¹ (1987)	Insuficiente calidad del estudio	Puccetti et al ⁸² (1991)	Insuficiente calidad del estudio
Grigor et al ⁵² (1987)	No se sabe si el AAS se utiliza a dosis de antiagregante, analgésico o antiinflamatorio	Rabenda et al ⁸³ (2005)	La población de estudio es general
Halici et al ⁵³ (2002)	Insuficiente calidad del estudio	Rabenda et al ⁸⁴ (2006)	No hay datos concretos de pacientes mayores de 60 años
Hart et al ⁵⁴ (1965)	Insuficiente calidad del estudio	Rahme et al ⁸⁵ (2002)	Insuficiente calidad del estudio
Hart et al ⁵⁵ (1983)	Insuficiente calidad del estudio	Rahme et al ⁸⁶ (2007a)	Insuficiente calidad del estudio
Hawkey et al ⁵⁶ (2001)	No aporta datos suficientes de mayores de 60 años	Rahme et al ⁸⁷ (2007b)	Insuficiente calidad del estudio
Henry et al ⁵⁷ (1997)	Insuficiente calidad del estudio	Roth et al ⁸⁸ (1993)	Insuficiente calidad del estudio
		Roth et al ⁸⁹ (1995)	Insuficiente calidad del estudio
		Scharf et al ⁹⁰ (1998)	Insuficiente calidad del estudio

TABLA 4. Estudios excluidos y causas de exclusión (continuación)

Estudio	Causas de exclusión
Schattenkirchner ⁹¹ (1991)	Insuficiente calidad del estudio
Schattenkirchner ⁹² (1993)	Insuficiente calidad del estudio
Sheldon et al ⁹³ (2005)	No hay datos concretos de pacientes mayores de 60 años
Sheridan et al ⁹⁴ (2005)	Insuficiente calidad del estudio
Smalley et al ⁹⁵ (1995)	Insuficiente calidad del estudio. Población general
Sontag et al ⁹⁶ (1994)	No hace un análisis estrictamente de mayores de 60 años
Stewart et al ⁹⁷ (1988)	Insuficiente calidad del estudio
Theiler et al ⁹⁸ (2002)	Insuficiente calidad del estudio
Todesco et al ⁹⁹ (1994)	Insuficiente calidad del estudio
Truitt et al ¹⁰⁰ (2001)	Insuficiente calidad del estudio
Vetter ¹⁰¹ (1985)	Insuficiente calidad del estudio
Vonkeman et al ¹⁰² (2007)	Insuficiente calidad del estudio
Whelton et al ¹⁰³ (2006)	No hace un análisis estrictamente de mayores de 60 años
Williams ¹⁰⁴ (1985)	Insuficiente calidad del estudio
Williams et al ¹⁰⁵ (1989)	Insuficiente calidad del estudio
Yajima et al ¹⁰⁶ (2007)	Insuficiente calidad del estudio

Chan et al¹⁴, en pacientes ancianos con artritis y episodio de úlcus previo, no objetivaron diferencias entre el celecoxib 400 mg/día y el diclofenaco 150 mg/día + omeprazol 20 mg/día en sangrado gastrointestinal, úlcus recurrente o dispepsia.

Por otro lado, Earl et al¹⁵, en pacientes con OA, observan que ibuprofeno 1.600 mg/día o piroxicam 20 mg/día mejoraron el dolor articular y las horas de sueño. Sólo el ibuprofeno mejoró la flexión de la cadera y la rodilla, y ninguno la rotación interna de la cadera. No hubo diferencias en el número de eventos adversos y abandonos en el grupo con AINE.

Según Hawkey et al^{16,17}, en ancianos con OA, el lumiracoxib 400 mg/día no se asoció con el úlcus gastroduodenal, pero sí el naproxeno 1.000 mg/día y el ibuprofeno 2.400 mg/día.

En el estudio de Kareela et al¹⁸, ancianos con AR e indometacina 150 mg/día mejoraron su rigidez matutina. No hubo diferencias en comparación con los pacientes menores de 65 años.

Según Koch et al¹⁹, en ancianos con AR el uso de AINE con misoprostol disminuye en un 40% el riesgo de complicación gastrointestinal grave en comparación con el AINE solo.

Regula et al²⁰ estudiaron a ancianos con AR/OA con AINE y pantoprazol 20 o 40 mg/día u omeprazol 20

mg/día, sin objetivar diferencias en la aparición de eventos adversos gastrointestinales leves o graves.

En el EC de Silverstein et al²¹, en ancianos con AR, el uso de AINE se asoció a mayor riesgo de evento adverso grave (úlcus, hemorragia, obstrucción), *odds ratio* [OR] = 2,48 (intervalo, 1,48-4,14).

Whelton et al²², en ancianos con OA, no encontraron diferencias en el aumento de PA diastólica ni en la aparición de insuficiencia cardíaca (primer episodio) entre los que tomaron celecoxib 200 mg/día o rofecoxib 25 mg/día. Sí hubo más pacientes con edema clínicamente significativo y aumento de la PA sistólica en el grupo rofecoxib.

Principales resultados de los estudios de cohortes

En el estudio de Fries et al²³ el riesgo de hospitalización o muerte por evento gastrointestinal de los AINE de los pacientes con AR fue: en mayores de 60 años, OR = 2,7; en mayores de 65 años, OR = 2,4; en mayores de 70 años, OR = 2,0, y en mayores de 75 años, OR = 2,2 (todos los resultados son estadísticamente significativos).

En la cohorte de Le Loet²⁴, en ancianos con enfermedad reumática que habían tomado ketoprofeno 400 mg/día, la valoración global del médico fue buena/excelente en un 74,4%, y según los pacientes, la tolerabilidad del fármaco fue buena/excelente en un 85%. Hubo eventos adversos relacionados con el fármaco en el 15,3% de los pacientes.

Estudio de prevalencia

Según Cheatum et al²⁵, en pacientes con AR/OA en tratamiento con AINE, la prevalencia de úlcus gastroduodenal fue: en el grupo de 60-69 años, del 29%; en el de 70-79 años, del 34%, y en los mayores de 80 años, del 32%.

Discusión

Hemos analizado los resultados de eficacia clínica (en el tratamiento del dolor y función y calidad de vida) y de seguridad (gastrointestinal, cardiovascular, renal) de los AINE en el tratamiento de enfermedades reumáticas en ancianos, mediante la revisión sistemática de la literatura. El objetivo es contribuir con la evidencia científica publicada a la hora de generar un consenso sobre el uso de AINE en ancianos.

En cuanto a la eficacia, según los resultados obtenidos, hay datos que apoyan el uso de los AINE para el dolor y otros síntomas de origen reumático en ancianos^{9,11-13,15,18,24}. Pero, dada la diversidad de AINE em-

pleados en los estudios y las distintas variables utilizadas para medir la eficacia, es difícil definir si un AINE es claramente más eficaz que otro en los ancianos con dolor reumático. Tampoco queda muy clara la magnitud de sus efectos que, en general, según lo publicado, no parece muy llamativa, aunque hay que tener en cuenta el contexto en el que se utilizan (básicamente ancianos con artritis reumatoide y artrosis).

En cuanto a su seguridad, en primer lugar es de destacar que, según un estudio transversal²⁵, la prevalencia de úlcus gastroduodenal en ancianos con enfermedad reumática en tratamiento con AINE es considerable, mayor en el grupo de 70-79 años de edad. Este hecho se complementa con los datos que se desprenden de un estudio de cohortes y de otros EC, en que se evidencia un riesgo aumentado de cualquier tipo de evento adverso grave, especialmente los de origen gastrointestinal (hospitalización o muerte²³, hemorragia digestiva^{14,19,21}, úlcus^{16,17,19-21,25} u obstrucción digestiva^{19,21}). En estudios de población general, el riesgo descrito de evento gastrointestinal grave es incluso mayor³. Esto pudiera deberse a que actualmente en reumatología se prescribe AINE a los ancianos en momentos de dolor agudo y no tanto como tratamiento continuo y crónico. Sólo un artículo de los incluidos analizó eventos adversos cardiovasculares²², donde no hubo diferencia significativa de aumento de PA diastólica ni en la aparición de insuficiencia cardíaca (primer episodio) entre celecoxib y rofecoxib. Pero hubo más pacientes con edema clínicamente significativo y aumento en la PA sistólica en el grupo rofecoxib. De nuevo es difícil establecer qué AINE presenta un mejor perfil de seguridad.

Por último, cabe señalar que en los artículos seleccionados el uso de protectores gástricos se asoció a reducción del riesgo de úlcus gastroduodenal en ancianos¹⁹⁻²¹. Aunque al igual que con la eficacia y la seguridad, es difícil establecer cuáles son mejores que otros.

Pero todos estos resultados hay que tomarlos con cautela por los siguientes motivos: una de las principales dificultades de la revisión ha sido la falta de definición homogénea del concepto anciano, es decir, actualmente a qué edad y/o qué condiciones consideramos las propias de un ser humano anciano. Otra dificultad añadida es que, en general, en los EC y en otros estudios, suele ser muy escaso el número de ancianos incluidos, lo que hace que se muestren pocos datos de ellos, por lo que puede que no se esté describiendo correctamente lo que sucede en la práctica diaria con este grupo de población. En la presente revisión, se puso un corte en los 60 años, cuando es posible que sea diferente (en términos de eficacia y seguridad de los AINE) tener 60 o 79 años. Y como se ha visto, hay pocos análisis de subgrupos de edad entre ancianos que puedan estudiar este fenómeno. Otra posible limitación es que la dificultad para ajustar por todas las variables que en el anciano con enfermedad reumática puedan influir en las variables de

resultado estudiadas, que pueden potencialmente modificar los resultados expuestos (uso concomitante de otras medicaciones, enfermedades, etc.). Por último, comentar también la falta de estudios de calidad que confirmen el efecto en las funciones renal y cardíaca en ancianos que toman AINE, en artículos ya publicados en otro tipo de poblaciones.

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

Bibliografía

- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991;115:787-96.
- Morgan GJ, Kaine J, DeLapp R, Palmer R. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:310-4.
- Goldstein JL, Kivitz AJ, Verburg KM, Recker DP, Palmer RC, Kent JD. A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:125-32.
- Woodhouse KW, Wynne H. The pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Clin Pharmacokinet.* 1987;12:111-22.
- Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993;44:643-53.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000;160:777-84.
- Niccoli L, Bellino S, Cantini F. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:201-7.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Detora LM, Krupa D, Bolognese J, Sperling RS, Ehrlich EW. Rofecoxib shows consistent efficacy in osteoarthritis clinical trials, regardless of specific patient demographic and disease factors. *J Rheumatol.* 2001;28:2494-503.
- Eisen GM, Goldstein JL, Hanna DB, Rublee DA. Meta-analysis: upper gastrointestinal tolerability of valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs among patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:591-8.
- Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Osterhaus JT. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M167-75.
- Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004;31:1373-83.
- Bakshi R, Darekar B, Langdon CG, Rotman H. Efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in elderly patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 1991;12:459-65.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;127:1038-43.
- Earl RT, Jenkins R, Munro AJ. A double-masked comparison of the efficacy of once-daily sustained-release ibuprofen and once-daily piroxicam for 24-hour control of arthralgia due to osteoarthritis in the elderly. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1996;57:811-21.

16. Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, Gitton X, Sallstg P, Stricker K, et al. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology*. 2007; 133:57-64.
17. Hawkey CJ, Farkouh M, Gitton X, Ehrsam E, Huels J, Richardson P. Therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial of lumiracoxib – study design and patient demographics. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:51-63.
18. Kaarela K, Lehtinen K, Skinshøj A, Andersen F. The effect of different indomethacin formulations in young and elderly patients: a comparative controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 1989;11:427-31.
19. Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis*. 2000;32:138-51.
20. Regula J, Butruk E, Dekkers CP, De Boer SY, Raps D, Simon L, et al. Prevention of nsaid-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol*. 2006;101: 1747-55.
21. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:241-9.
22. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002;90:959-63.
23. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med*. 1991;91:213-22.
24. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989;83:21-7.
25. Cheatum DE, Arvanitakis C, Gumpel M, Stead H, Geis GS. An endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Ther*. 1999;21:992-1003.
26. Admani AK, Verma S. A study of sulindac versus ibuprofen in elderly patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1983;8:315-20.
27. Ahern MJ, Wetherall M, Leslie A, James RH, Roberts-Thomson PJ, Rennie GC. A comparison of ketoprofen SR and sulindac in the elderly with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pract*. 1992;46:229-33.
28. Arone S. Long term study of ketoprofen sr in elderly patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989;83:15-9.
29. Bacon PA. Safety profile of etodolac in the elderly population. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1994;14:19-22.
30. Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM, Lane NE, Hochberg MC, et al. Aspirin and nsaid use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 1996;11:29-35.
31. Bardi P, Gatti F, Auteri A, Di Perri T. Effectiveness and tolerability of nimesulide in the treatment of osteoarthritic elderly patients. *Int J Tissue React*. 1992;14:263-8.
32. Browning RC, Johson K. Reducing the dose of oral NSAIDs by use of Feldene Gel: an open study in elderly patients with osteoarthritis. *Adv Ther*. 1994;11:198-207.
33. Busson M. A long-term study of flurbiprofen in rheumatological disorders: I. Rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 1986;14:1-6.
34. Busson M. A long-term study of flurbiprofen in rheumatological disorders: II. Osteoarthritis. *J Int Med Res*. 1986;14:13-8.
35. Calin A. Safety profile of a sustained release formulation of etodolac in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Adv Ther*. 1993;10:1-8.
36. Caughey D, Waterworth RF. A study of the safety of tenoxicam in general practice. *N Z Med J*. 1989;102:582-3.
37. Cordaro CI, Sartini A, Celotti F. Efficacy and tolerance of naproxen instant suspension formulation: a post-marketing survey. *J Int Med Res*. 1988;16:157-65.
38. Cummings DM, Amadio P Jr, Nettle S, Freedman M. Office-based evaluation of renal function in elderly patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Am Board Fam Pract*. 1988;1:77-80.
39. Currie WJ, Vandenburg MJ, Janke PG, Diggins JB. Symptomatic osteoarthritis in the elderly: multicentre comparative study of sulindac and ibuprofen. *Br J Clin Pract*. 1984;38:176-81.
40. Davis P, Gareau J. Multicenter comparative study of tiaprofenic acid in the treatment of patients with rheumatic diseases. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1987;42:916-21.
41. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Gender differences in nsaid use among older adults with osteoarthritis. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1566-71.
42. Dreiser RL, Benevelli DC. Long term tolerability profile of nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:270-4.
43. Famaey JP, Colinet E. A double-blind trial of ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1976; 1976:129-32.
44. Fossaluzza V, Montagnani G. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. *J Int Med Res*. 1989;17:295-303.
45. Fries JF. Assessing and understanding patient risk. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1992;92:21-4.
46. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2433-40.
47. Fullerton T, Sica DA, Blum RA. Evaluation of the renal protective effect of misoprostol in elderly, osteoarthritic patients at risk for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced renal dysfunction. *J Clin Pharmacol*. 1993;33:1225-32.
48. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1873-8.
49. Geczy M, Peltier L, Wolbach R. Naproxen tolerability in the elderly: a summary report. *J Rheumatol*. 1987;14:348-54.
50. Girawan D, Abdurachman SA, Djumhana A, Roslia J, Pramudiyo R. Comparison of endoscopic gastric mucosa features after administration of piroxicam to meloxicam and their correlation with dyspepsia symptoms in elderly patient with knee osteoarthritis. *Acta Med Indones*. 2004;36:202-6.
51. Grace EM, Rosenfeld JM, Sweeney GD, Buchanan WW. The pharmacokinetics of isoxicam in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 1987;10:580-91.
52. Grigor RR, Spitz PW, Furst D. Salicylate toxicity in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Journal J Rheumatol*. 1987;14:60-6.
53. Halici F, Prada GL. Elderly patients with osteoarthritis: treatment with nonselective, nonsteroidal, antiinflammatory drugs, and the gastrointestinal consequences. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2002;8:165-70.
54. Hart FD, Boardman PL. Indomethacin and phenylbutazone: a comparison. *Br Med J*. 1965;2:1281-4.
55. Hart CB, Tempero KF, Sromovsky JA, Rhymer AR. 'Osmosin' (sodium indomethacin trihydrate) in the treatment of elderly patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1983;8 Suppl 2:72-82.
56. Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, Quan HU, Bolognese JA, Mortensen E. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1593-601.
57. Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:85-90.
58. Hochain P, Berkelmans I, Czernichow P, Duhamel C, Tranvouez JL, Lerebours E, et al. Which patients taking non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs bleed? A case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:419-26.
59. Horackova M, Schuck O, Komers R, Charvat J, Teplan V, Kvapil M. Effect of rofecoxib on the glomerular filtration rate, proteinuria and the renin-angiotensin-aldosterone system in elderly subjects with chronic renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:413-9.
60. Innes EH. Efficacy and tolerance of flurbiprofen in the elderly using liquid and tablet formulations. *Curr Med Res Opin*. 1977;5:122-6.
61. Jackson RE, Mitchell FN, Brindley DA. Safety evaluation of nabumetone in United States clinical trials. *Am J Med*. 1987;83:115-20.
62. Janke PG, Diggins JB, Currie WJ, Dasgupta PK, Glick EN, Sheikh NA, et al. A multi-centre study of sulindac versus naproxen in the treatment of elderly osteoarthritic patients. *Pharmatherapeutica*. 1984; 3:663-7.
63. Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35: 455-9.
64. 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.
65. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118:1271-8.
66. Lane NE, Bauer DC, Nevitt MC, Pressman AR, Cummings SR. Aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug use in elderly women: effects on a marker of bone resorption. *J Rheumatol*. 1997;24:1132-6.
67. Layton D, Riley J, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of rofecoxib as used in general practice in england: results of a prescription-event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:166-74.

68. Le Loet X, Dreiser RL, Le Gros V, Febvre N. Therapeutic equivalence of diclofenac sustained-released 75 mg tablets and diclofenac enteric-coated 50 mg tablets in the treatment of painful osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 1997;51:389-93.
69. Littman BH, Bjarnason D, Bryant G, Engelbrecht J, Cohen M, Mertz L, et al. Steroid sparing activity of tenidap in patients with polymyalgia rheumatica: a multicenter double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol.* 1995;22:1097-103.
70. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2002;325:624.
71. Mann JL, Evans TS. Gastrointestinal-related complications in a long-term care population taking nsais versus cox-2 inhibitor therapy. *Consult Pharm.* 2004;19:602-13.
72. McNeil V. Nsaids – a double-edged sword. *Hospital Pharmacy.* 1993; 28:50; 53-5.
73. Meurice J. Treatment of osteoarthritis: a 3-month comparison between tiaprofenic acid and indomethacin. *Curr Med Res Opin.* 1983;8:295-301.
74. Montrone F, Petrillo M, Ardizzone S, Scariabarrozzi I, Scotti A, Caruso I, et al. Imidazole salicylate versus piroxicam in the treatment of arthrosis in elderly patients. A double-blind clinical and endoscopic trial. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38:985-8.
75. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993;95:S19-27.
76. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bone mineral density in older women: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1924-31.
77. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barner JC, Lawson KA, et al. Temporal relationship between use of nsais, including selective cox-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Saf.* 2006;29:621-32.
78. Nesher G, Sonnenblick M, Dwolatzky T. Protective effect of misoprostol on indomethacin induced renal dysfunction in elderly patients. *J Rheumatol.* 1995;22:713-6.
79. Nietert PJ, Ornstein SM, Dickerson LM, Rothenberg RJ. Comparison of changes in blood pressure measurements and antihypertensive therapy in older, hypertensive, ambulatory care patients prescribed celecoxib or rofecoxib. *Pharmacotherapy.* 2003;23:1416-23.
80. O'Brien WM. Long-term efficacy and safety of tolmetin sodium in treatment of geriatric patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a retrospective study. *J Clin Pharmacol.* 1983;23:309-23.
81. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14:203-16.
82. Puccetti L, Ciompi ML. Evaluation of the effectiveness and safety of etodolac in prolonged treatment of active osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1991;11:143-58.
83. Rabenda V, Bulet N, Ethgen O, Raeman F, Belaiche J, Reginster JY. A naturalistic study of the determinants of health related quality of life improvement in osteoarthritic patients treated with non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:688-93.
84. Rabenda V, Bulet N, Belaiche J, Raeman F, Richy F, Reginster J, et al. Determinants of gastro-protective drugs co-prescription during treatment with nonselective nsais: a prospective survey of 2197 patients recruited in primary care. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:625-30.
85. Rahme E, Marentette MA, Kong SX, Leloir J. Use of nsais, cox-2 inhibitors, and acetaminophen and associated coprescriptions of gastro-protective agents in an elderly population. *Arthritis Rheum.* 2002;47: 595-602.
86. Rahme E, Nedjar H. Risks and benefits of cox-2 inhibitors vs non-selective nsais: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology.* 2007;46:435-8.
87. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Leloir J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum.* 2007;57:748-55.
88. Roth SH, Tindall EA, Jain AK, McMahon FG, April PA, Bockow BI, et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med.* 1993;153:2565-71.
89. Roth SH, Bennett RE, Caldron PH, Mitchell CS, Swenson CM. Endoscopic evaluation of the long term effects of diclofenac sodium and naproxen in elderly patients with arthritis. *Clin Drug Investig.* 1995;9: 171-9.
90. Scharf S, Kwiatek R, Ugoni A. NSAIDs and faecal blood loss in elderly patients with osteoarthritis: is plasma half-life relevant? *Aust N Z J Med.* 1998;28:436-9.
91. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1991;91:27-36.
92. Schattenkirchner M. The safety profile of sustained-release etodolac. *Rheumatol Int.* 1993;13 Suppl 2:S31-5.
93. Sheldon E, Beaulieu A, Paster Z, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13-week, randomized, double-blind comparison with celecoxib and placebo. *Clin Ther.* 2005;27:64-77.
94. Sheridan R, Montgomery AA, Fahey T. Nsaid use and bp in treated hypertensives: a retrospective controlled observational study. *J Hum Hypertens.* 2005;19:445-50.
95. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol.* 1995;141:539-45.
96. Sontag SJ, Schnell TG, Budiman-Mak E, Adelman K, Fleischmann R, Cohen S, et al. Healing of NSAID-induced gastric ulcers with a synthetic prostaglandin analog (enprostil). *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1014-20.
97. Stewart I, Thomas A. Mefenamic acid compared with diclofenac sodium in elderly patients with osteoarthritis. *Br J Clin Pract.* 1988;42:316-20.
98. Theiler R, Bischoff HA, Good M, Uebelhart D. Rofecoxib improves quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly.* 2002;132:566-73.
99. Toderico S, Del Ross T, Marigliano V, Ariani A. Efficacy and tolerability of etodolac in aged patients affected by degenerative joint disease (osteoarthritis) in its active phase. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14:11-26.
100. Truitt KE, Sperling RS, Ettinger WH Jr, Greenwald M, DeTora L, Zeng Q, et al. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging (Milano).* 2001;13:112-21.
101. Vetter G. A comparison of naproxen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis in elderly patients. *Br J Clin Pract.* 1985;39:276-81.
102. Vonkeman HE, Fernandes RW, Van der Palen J, Van Roon EN, Van de Laar MA. Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R52.
103. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int.* 2006;70:1495-502.
104. Williams PI. Adverse effects of isoxicam in relation to age. *Am J Med.* 1985;79:38-40.
105. Williams PI, Hosie J, Scott DL. Etodolac therapy for osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 1989;11: 463-70.
106. Yajima H, Yamao J, Fukui H, Takakura Y. Up-to-date information on gastric mucosal lesions from long-term NSAID therapy in orthopedic outpatients: a study using logistic regression analysis. *J Orthop Sci.* 2007;12:341-6.