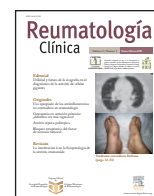




Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología

Gerardo Bori Segura^a, Blanca Hernández Cruz^b, Milena Gobbo^{c,*}, Ángel Lanás Arbeloa^d, Mario Salazar Páramo^e, Leobardo Terán Estrada^f, José Federico Díaz González^g, Rolando Espinosa Morales^h, Federico Galván Villegasⁱ, Luis Alberto García Rodríguez^j, José María Álvaro-Gracia Álvaro^k, Hilario Ávila Armengol^l, Loreto Carmona^c, Javier Rivera Redondo^m y Lucio Ventura Ríosⁿ

^aServicio de Reumatología, Hospital General de Zona 32 (Villa Coapa), Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

^bServicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^cUnidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, Madrid, España

^dServicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Zaragoza, IACS, CIBERehd, Zaragoza, España

^eDivisión de Investigación, Hospital de Especialidades CMNO, IMSS y CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

^fDepartamento de Medicina Interna, HGR n.º 1, IMSS, Morelia, Michoacán, México

^gServicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^hServicio de Reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación, México DF, México

ⁱColegio Mexicano de Reumatología, México DF, México

^jCentro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE), Madrid, España

^kServicio de Reumatología, Hospital de La Princesa, Madrid, España

^lDepartamento de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, México

^mServicio de Reumatología, Instituto Provincial de Rehabilitación, Madrid, España

ⁿServicio de Reumatología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, México DF, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2008

Aceptado el 4 de julio de 2008

Palabras clave:

Antiinflamatorios

Recomendaciones

Técnica Delphi

Revisión

RESUMEN

Objetivos: elaborar recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología.

Métodos: se utilizó una metodología modificada de RAND/UCLA. Se seleccionaron dos grupos de panelistas, uno por el CMR y otro por la SER. A partir de grupos nominales, se obtuvieron propuestas de recomendaciones, que fueron sometidas a la prueba de acuerdo entre los reumatólogos de ambas sociedades mediante encuesta Delphi a dos rondas. Del análisis de la segunda ronda Delphi, se extrajeron las recomendaciones finales y posteriormente se revisó el nivel de evidencia y el grado de acuerdo de la recomendación según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Finalmente, se efectuó revisión sistemática de cinco recomendaciones sin acuerdo.

Resultados: se presentan recomendaciones sobre el uso seguro de los AINE en las enfermedades reumáticas, con base en la mejor evidencia disponible, la opinión de expertos, el acuerdo entre reumatólogos y la revisión de la literatura. La tendencia es disminuir la frecuencia, la duración y la dosis de AINE en favor de medidas no farmacológicas, analgésicos o fármacos modificadores de los síntomas o del curso de la enfermedad. Además, es obligado identificar perfiles de mayor riesgo de toxicidad, en especial gastrointestinal y cardiovascular. Se recomiendan pautas de actuación y monitorización en los diferentes grupos de riesgo y en pacientes con empleo de antiagregantes plaquetarios, anticoagulación o con terapias concomitantes. El porcentaje de acuerdo es elevado en la mayoría de los casos.

Conclusiones: los AINE son medicamentos seguros y eficaces en el tratamiento de las afecciones reumáticas. No obstante, dado su perfil de riesgo, es necesario individualizar su uso.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: milena.gobbo@ser.es (M. Gobbo).

Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology

ABSTRACT

Keywords:

Anti-inflammatory agents
Guideline
Delphi technique
Review

Objective: to develop guidelines for the appropriate use of NSAIDs in rheumatology.

Methods: we used a methodology modified from the one developed by RAND/UCLA. Two groups of panelists were selected, one by the CMR and another by the SER. Recommendations were proposed from nominal groups and the agreement to them was tested among rheumatologists from both societies by a two-round Delphi survey. The analysis of the second Delphi round supported the generation of the final set of recommendations and the assignment of a level of agreement to each of them. Systematic reviews of five recommendations in which the agreement was low or was divided were also carried out.

Results: here we present recommendations for the safe use of NSAIDs in rheumatic diseases, based on the best available evidence, expert opinion, the agreement among rheumatologists, and literature review. The trend is to reduce the frequency, duration and dose of NSAIDs in favour of non-pharmacological measures, analgesic drugs or disease modifying drugs. In addition, the recommendations help to identify profiles for increased toxicity, with an emphasis on gastrointestinal and cardiovascular risks. The recommendations deal with the course of action and monitoring in different risk groups and in patients using antiplatelet or anticoagulant drugs. The overall level of agreement is high.

Conclusions: the NSAIDs are safe and effective drugs for the treatment of rheumatic diseases. However, it is necessary to individualize its use according to their risk profile.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved..

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los fármacos que más se consumen en cualquier parte del mundo¹. Según datos de EPISER, una encuesta nacional sobre enfermedades reumáticas, entre el 24 y el 64% de los enfermos con enfermedad reumática consumen AINE². Estos datos se confirman con el Informe fármaco-terapéutico del Sistema Nacional de Salud de España, en el que los AINE ocupan el primer lugar en ventas de medicamentos, con más de 42 millones de envases vendidos, lo que representa unos 370 millones de euros sólo en 2003³.

La principal indicación para el empleo de AINE en reumatología es disminuir el dolor; sin embargo, su eficacia va más allá, pues alivian los síntomas de la inflamación y producen una mejoría importante en la calidad de vida y la función física de los pacientes con diversas enfermedades reumáticas agudas y crónicas. Además, los pacientes suelen preferir los AINE al paracetamol u otros analgésicos para el tratamiento de sus dolencias reumáticas⁴.

En los últimos años, con la introducción de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (conocidos como coxib) y cambios sustanciales en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, se han hecho avances importantes en el conocimiento de la eficacia de los AINE, pero sobre todo de su seguridad⁵. Así, se ha explorado su perfil de seguridad cardiovascular⁶ y gastrointestinal y otros aspectos novedosos, como los costes⁷. El aumento de información, no obstante, no siempre va parejo a un aumento de la confianza en el manejo de los medicamentos, probablemente porque la cantidad de información alcanza cotas inmanejables y en apariencia es contradictoria, dependiendo del punto de vista del que la presenta⁵⁻¹³.

Por estas razones, la Sociedad Española de Reumatología (SER) y el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) decidieron elaborar un documento que, con base en la evidencia y en la opinión de expertos en el tema, revisara tanto aspectos conocidos como nuevos o poco frecuentes, sobre el empleo de AINE en la práctica clínica diaria, y el resultado es el presente documento de consenso del uso adecuado de AINE en reumatología.

Métodos

La metodología empleada para el desarrollo de este consenso se basa en una modificación de la metodología de RAND/UCLA¹⁴. Se lle-

varon a cabo grupos nominales, encuestas Delphi y revisiones sistemáticas de aseveraciones o recomendaciones conflictivas.

Establecimiento de los grupos de panelistas SER y CMR

La Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (UIFER), junto con la SER y el CMR, seleccionó un grupo de panelistas según los siguientes criterios: *a*) que tuvieran artículos publicados sobre uso, farmacología o efectos de los AINE, y *b*) que los artículos estuvieran publicados en MEDLINE, REUMATOLOGÍA CLÍNICA o antiguas revistas oficiales (*Revista Española de Reumatología* o *Revista del Colegio Mexicano de Reumatología*). Posteriormente se efectuaron dos reuniones independientes con cada grupo nominal (CMR y SER), y varias reuniones conjuntas sucesivas.

Reuniones de grupo nominal y encuestas Delphi

En las reuniones, moderadas por miembros de la UIFER con experiencia en metodología de grupos, se definieron el alcance y los distintos términos a utilizar, se clasificaron los aspectos y los temas a desarrollar, incluidas las definiciones de riesgo de toxicidad, y se hicieron propuestas de recomendaciones. Con las definiciones generadas y consensuadas, se crearon las encuestas Delphi a dos rondas, como se muestra en la figura 1.

La primera ronda de la encuesta Delphi se realizó en España a partir de las definiciones, los temas y los ítems trabajados en el grupo nominal de la SER. Esta encuesta se estructuró en tres bloques o temas generales: bloque A, eficacia de los AINE (22 ítems); bloque B, seguridad de los AINE (33 ítems), y bloque C, grupos especiales (niños, ancianos, embarazadas, etc.) y otros aspectos relacionados con los AINE (17 ítems). La encuesta fue enviada por correo electrónico a todos los socios de la SER y a ella se podía responder *on-line*, por correo ordinario o fax durante 1 mes. Los reumatólogos podían añadir nuevas aseveraciones sobre los AINE si consideraban que había aspectos relevantes no incluidos, y debían indicar si la relevancia de dichos aspectos se basaba en la opinión de expertos, en evidencia científica —aportando la cita bibliográfica correspondiente— o en la opinión del propio reumatólogo.

Posteriormente se realizó una reunión nominal con los expertos del CMR, en la que se comentaron, mejoraron y añadieron ítems a la primera encuesta. En una tercera reunión conjunta, los expertos de

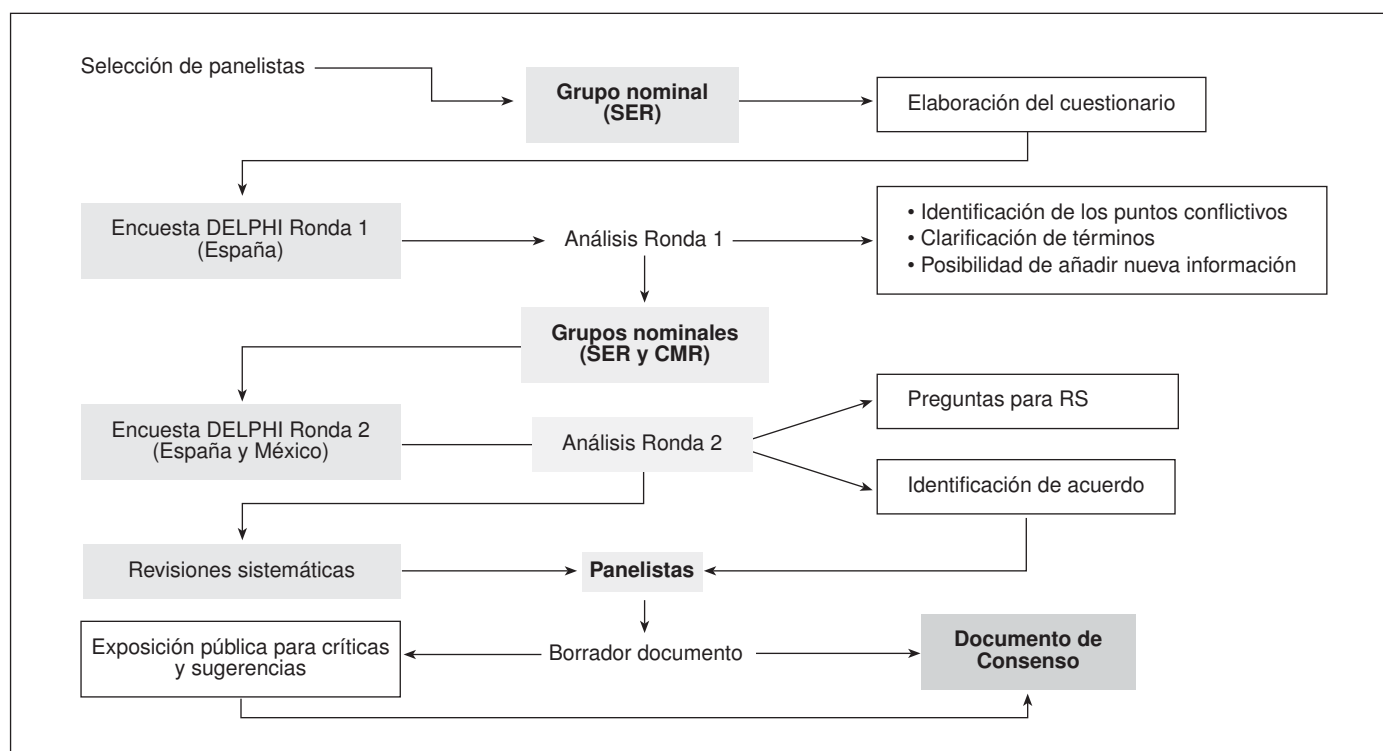


Figura 1. Fases de la metodología empleada en la elaboración del documento de consenso. CMR: Colegio Mexicano de Reumatología; RS: revisión sistemática; SER: Sociedad Española de Reumatología.

la SER y el CMR unificaron criterios, seleccionaron las sugerencias relevantes del grupo del CMR y de los participantes en la primera ronda, y añadieron a una segunda encuesta Delphi nuevos ítems. Se revisó la redacción de los ítems para adaptarlos al lenguaje de ambos países, mejorar la recomendación de modo que fuera más clara y específica, y se eliminaron los aspectos que podían ser redundantes.

La segunda encuesta Delphi se estructuró en sólo dos bloques: eficacia de los AINE (26 ítems) y seguridad de los AINE (64 ítems). Dicha encuesta fue enviada y respondida tanto en España como en México durante los meses de julio y agosto de 2007, del mismo modo que en la primera ronda.

Análisis y definición de consenso

El análisis de las encuestas Delphi se hizo en dos fases, cualitativa y cuantitativa.

En la primera ronda, el análisis cualitativo consistió en agrupar y clasificar los comentarios y las propuestas de nuevos ítems que habían enviado los reumatólogos participantes. En 17 casos fue explícito en qué se basaba la recomendación propuesta: 5 casos en experiencia u opinión propia, 7 en opinión de grupos de expertos y 5 en la literatura, aunque sólo en 2 casos se proporcionaba la cita correspondiente. En la segunda ronda no se dio ya opción a incluir ítems o comentarios.

La fase cuantitativa en ambas rondas consistió en calcular la media \pm desviación estándar de las puntuaciones otorgadas por los panelistas a cada ítem, así como el porcentaje de respuestas que tenían puntuaciones bajas (valores 1 o 2), medias (valor 3) o altas (valores 4 o 5) en la escala Likert utilizada. Se definió «acuerdo» cuando la puntuación media del ítem era ≥ 4 y «desacuerdo» cuando la puntuación era ≤ 2 . En ambos casos, acuerdo y desacuerdo, había consenso a favor o en contra. Se consideró que un ítem era conflictivo y que, por lo tanto, no se podía afirmar que hubiera consenso cuando: a) las respuestas estaban distribuidas entre todas las puntuaciones posibles del 1 al 5; b) las puntuaciones estaban pola-

rizadas en ambos extremos de la escala, o c) la mayoría de las puntuaciones estaban en el punto medio de la escala.

Tras el análisis de la segunda ronda Delphi, se mantuvieron las recomendaciones sobre las que había al menos un 65% de consenso y se generó un listado de recomendaciones conflictivas, sobre las que era preciso realizar una revisión sistemática.

Revisiones sistemáticas

Los expertos, a partir de los ítems conflictivos, formularon preguntas que pudieran abordarse mediante revisión sistemática. No todas las preguntas formuladas pudieron abordarse de este modo, por la necesidad de ajustarse a un tiempo, un presupuesto y un personal limitados, de modo que los panelistas establecieron una prioridad de las preguntas mediante una escala de 0 a 10 y los revisores, su factibilidad con base principalmente en el rendimiento de una búsqueda inicial y el tiempo disponible, que era de 1 mes por revisión sistemática. La metodología empleada, incluidos los criterios de selección, se detalla en las revisiones correspondientes, y se hace un corto resumen de los resultados en la recomendación que respaldan.

Recomendaciones finales

Las recomendaciones finales se redactaron a partir de los ítems de la segunda ronda Delphi. Se agruparon varios ítems para algunas recomendaciones, dado que los ítems eran intencionalmente cortos y concretos para facilitar la respuesta de los participantes. Los ítems en los que había consenso en contra se redactaron en sentido inverso en el documento final.

Se definió grado de acuerdo como el porcentaje de consenso entre los encuestados otorgado en la segunda ronda Delphi, tanto a favor como en contra. Cuando la recomendación incluía más de un ítem, la puntuación fue el promedio de las otorgadas a los diferentes ítems incluidos en la recomendación.

El nivel de evidencia y el grado de la recomendación se clasificaron de acuerdo con los niveles de evidencia y de recomendación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford¹⁵. En el caso de que una recomendación se estableciera a partir de dos o más aseveraciones, tanto el nivel de evidencia como el grado de la recomendación que se asignaron a dicha recomendación es el más bajo de los disponibles.

Un borrador del documento final estuvo expuesto y sujeto a comentarios o modificaciones de los socios de ambas sociedades científicas durante el mes de abril de 2008.

A partir del documento, se desarrolló un algoritmo utilizando el programa MindManager® 7 Pro.

Resultados y discusión: consenso sobre el uso apropiado de AINE en reumatología

Este documento de consenso tiene como objetivo facilitar el uso apropiado de los AINE en enfermedades reumáticas y está dirigido, por lo tanto, a todos los profesionales que se encuentren en situación de utilizarlos en su práctica diaria.

Definición de AINE

Los AINE son fármacos con una estructura química heterogénea que comparten actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica a través de su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas proinflamatorias¹⁶. El término AINE en las recomendaciones hace referencia en conjunto a los AINE tradicionales, los coxib y el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiinflamatorias. Si alguna afirmación se refiere sólo a AINE tradicionales, coxib o AAS, se especificará así en la recomendación correspondiente. No se incluyeron entre los AINE otros analgésicos como el clonixinato de lisina o el metamizol.

Definición de situaciones de uso

El uso de AINE puede variar según la enfermedad reumática o el momento del proceso reumático en que sea preciso utilizarlos. Por este motivo, y con la intención de simplificar las múltiples posibilidades de utilización, se diferencia entre procesos agudos (p. ej., ataques de gota, lumbalgia aguda, traumatismos, etc.) y procesos crónicos, que a su vez se dividen en mecánicos (artrosis) o inflamatorios (artritis reumatoide, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico, etc.)¹⁷.

Definición de los grupos de riesgo de toxicidad

La tabla 1 muestra los diferentes grupos de riesgo y la subclasificación de los perfiles de toxicidad gástrico y cardiovascular.

En lo que respecta al riesgo gastrointestinal, es importante tener en cuenta que muchos de los pacientes reumáticos tienen más de un factor de riesgo de los enumerados, en especial los que van a realizar un tratamiento crónico con AINE. En este sentido, se reconoce que a mayor duración del tratamiento, el periodo de exposición aumenta y, si bien el riesgo se mantiene constante, la probabilidad se incrementa. El riesgo añadido por el uso concomitante de corticoides fue objeto de revisión sistemática¹⁸, y finalmente se decidió no incluirlo entre los factores de riesgo. Tanto la clasificación como los factores de riesgo en la tabla 1 se refieren al riesgo gastroduodenal (sin incluir riesgo en tracto intestinal bajo).

En cuanto a la definición de riesgo cardiovascular, el proceso fue complicado puesto que actualmente existe más de una definición y se evalúa con ecuaciones complejas. Probablemente las más empleadas sean el índice de riesgo cardiovascular SCORE, que se calcula mediante una ecuación en la que se van añadiendo las variables y va de 0 a 70^{19,20}, y la modificación de la ecuación de Framingham, en la que las variables se ajustan a una serie de tablas. Ambos índices están

Tabla 1
Recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología

Toxicidad	Factores de riesgo	Perfil de riesgo
Toxicidad gastrointestinal	Historia de úlcera péptica o gastroduodenal complicada Uso de anticoagulantes Historia de úlcera péptica o gastroduodenal no complicada Edad > 65 años Uso concomitante de más de un AINE (incluyendo AAS como antiagregante) Tratamiento con dosis altas de AINE y duración prolongada del tratamiento con AINE	Riesgo gastrointestinal alto: – Historia de úlcera complicada – o empleo de anticoagulantes – o combinación de dos o más de los factores de riesgo restantes Riesgo gastrointestinal medio – Pacientes no anticoagulados ni con historia de úlcera complicada, pero que presentan algún factor de riesgo aislado Riesgo gastrointestinal bajo – Pacientes sin factores de riesgo
Toxicidad cardiovascular	Factores de riesgo: – Antecedentes de eventos cardiovasculares – Diabetes mellitus – Tabaquismo – Hipertensión – Hipercolesterolemia/dislipemia Factores asociados o modificadores: sexo masculino, tener una edad mayor de 60 años, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide activos	Riesgo cardiovascular alto – Pacientes con antecedente de evento cardiovascular – o diabéticos – o con niveles muy altos de algún factor de riesgo, sobre todo en presencia de factores asociados o modificadores – o con más de un factor de riesgo, sobre todo en presencia de factores asociados o modificadores Riesgo cardiovascular medio – Pacientes con un sólo factor de riesgo —salvo las situaciones definidas arriba como riesgo alto—, sobre todo en presencia de factores asociados Riesgo cardiovascular bajo – Pacientes sin factores de riesgo
Toxicidad renal	Insuficiencia renal Enfermedad arteriosclerótica renal Diabetes mellitus Depleción de volumen Edad > 60 años Uso concomitante de diuréticos Cirrosis hepática	
Toxicidad hepática	Cirrosis hepática Alcoholismo Uso concomitante de fármacos hepatotóxicos	

validados en la población española²¹. En estos índices se evalúa la probabilidad de que ocurra un evento cardiovascular isquémico. Dado que se trata de índices de difícil cálculo, el panel prefirió enumerar los factores de riesgo incluidos en dichos índices, haciendo diferencia entre los que tienen mayor peso (factores de riesgo) y otros que, aunque incrementan el riesgo cardiovascular, contribuyen al riesgo total en menor medida que los anteriores (factores asociados o modificadores). Entre éstos se añadieron los inherentes a padecer ciertas enfermedades reumáticas, en concreto el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, particularmente cuando hay actividad clínica y la concentración de proteína C reactiva es elevada. Se establecieron así unos perfiles de riesgo adaptables a la práctica reumatológica cotidiana con base en los índices mencionados, que después fueron consensuados y aprobados en las dos rondas del estudio Delphi. Probablemente con esta actitud se gane en utilidad práctica a costa de perder precisión. Por ello, el panel recomienda que, en caso de duda, se recurra a los índices comentados para evaluar el riesgo cardiovascular con mayor fiabilidad.

Se establecieron también factores de riesgo renal²² y hepático.

Recomendaciones

El perfil de los encuestados en las dos rondas Delphi y un resumen de los resultados se muestra en la tabla 2. El nivel de evidencia, el grado de recomendación y el grado de acuerdo de cada recomen-

Tabla 2

Resultado de las dos rondas Delphi: perfil de los encuestados y aclaración del análisis

	Ronda 1 (España) (n = 35)	Ronda 2 (España y México) (n = 95) ^a
Características de los participantes		
Edad (años), media (intervalo)	44 (30-61)	46 (29-75)
Mujeres, n (%)	24 (68)	62 (67)
Años de profesión, media (intervalo)	17 (5-32)	18 (1-50)
Pacientes vistos en 1 mes, media (intervalo)	145 (15-500)	241 (15-900)
Sector sanitario al que pertenecen, n (%):		
Público	24 (68)	45 (42)
Privado	3 (8)	12 (11)
Ambos	8 (22)	40 (37)
Resumen de resultados		
Total de ítems evaluados	72 ^b	90 ^c
Acuerdo (%), media (intervalo)	60% (31-93)	84% (28-97)
Acuerdo alto (≥ 80%), n (%)	37 (51)	67 (74)
Ítems conflictivos, n (%)	31 (43)	19 (21)
Ítems incluidos para discusión por el panel	17	0

^a62 de la SER y 31 del CMR.

^b22 eficacia, 33 seguridad y 17 otros aspectos.

^c26 eficacia, 64 seguridad.

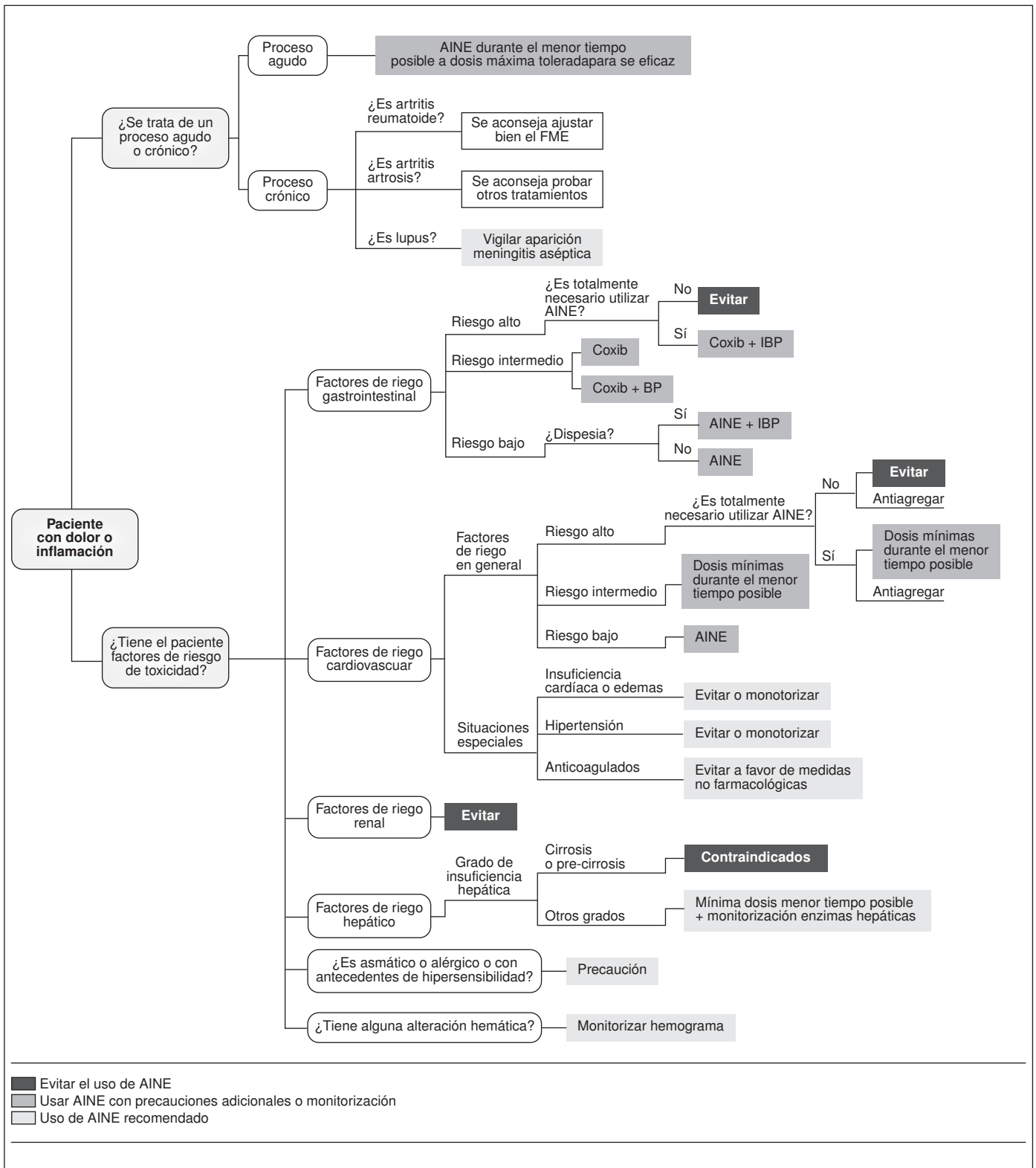
dación se muestran en la tabla 3. Las recomendaciones elaboradas se detallan y matizan a continuación. La figura 2 contiene un algoritmo resumen de estas recomendaciones.

Tabla 3

Recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología

Recomendación	GA	NE	GR
A. Recomendaciones sobre la indicación y la dosificación			
1 Los AINE en general pueden recomendarse para tratar el dolor y la inflamación en reumatología; no obstante, existe gran variabilidad en la respuesta individual a los AINE, por lo que el uso de cualquier AINE debe individualizarse	94	4	D
2 No es recomendable usar dos o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio aumenta la toxicidad	94	1b	A
3 No se puede recomendar, con base en la eficacia, ningún AINE sobre otro (en concreto, la eficacia de los AINE tradicionales es semejante a la de los coxib). La vía tópica es menos eficaz que la oral	80	1b	A
4 En procesos agudos, se deben utilizar los AINE durante el menor tiempo posible a la dosis máxima tolerada suficiente para ser eficaz	90	4	D
5 En procesos crónicos, los AINE deben utilizarse a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable, evaluando los factores de riesgo de efectos adversos; además, se debe reevaluar la indicación de uso de AINE de forma periódica en función de la respuesta clínica y los eventos adversos	94	4	D
6 En artritis reumatoide, se usarán AINE de forma conjunta con fármacos modificadores de la enfermedad (FME). Una vez que los FME actúen, se reducirán los AINE hasta suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permite	91	4	D
7 En los procesos mecánicos, se debe probar otros tratamientos (no farmacológicos, analgésicos y SYSADOA) para minimizar el uso de AINE	83	1a	A
B. Recomendaciones sobre toxicidad			
b.1. Riesgo gastrointestinal			
8 Se debe evaluar el perfil gastrointestinal basal de riesgo del paciente y del AINE a utilizar, de tal manera que:	87	4	D
- En pacientes con riesgo gastrointestinal alto, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE y, en caso de ser necesario utilizarlos, se recomienda usar coxib + inhibidores de la bomba de protones (IBP)			
- En pacientes con riesgo gastrointestinal medio se puede usar coxib solos o AINE tradicionales + IBP con igual seguridad			
- En pacientes con riesgo gastrointestinal bajo, se debe usar IBP en el caso de que presenten dispepsia relacionada con los AINE			
b.2. Riesgo cardiovascular			
9 Se debe evaluar el perfil basal de riesgo cardiovascular del paciente y del AINE a utilizar, teniendo en cuenta que los factores fundamentales son el tiempo y la dosis y de tal manera que:	89	4	D
- En pacientes con riesgo cardiovascular alto se debe evitar el uso de AINE. Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible.			
- En pacientes con riesgo cardiovascular intermedio pueden utilizarse AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible			
10 En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema o hipertensión arterial no controlada deberán restringirse los AINE; la hipertensión arterial aislada no es una contraindicación de AINE, aunque es obligado su control durante el tratamiento	91	4	D
11 En pacientes anticoagulados deben restringirse los AINE. Se recomienda como primera elección el uso de medidas no farmacológicas (reposo, bajar de peso, bastón, rehabilitación), paracetamol o codeína	89	4	D
b.3. Otros riesgos (renal, hepático, etc.)			
12 En pacientes con riesgo renal debe restringirse el uso de AINE	94	4	D
13 En pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria por el menor tiempo posible y determinando enzimas hepáticas; en pacientes con insuficiencia hepática grave el uso está contraindicado	85	4	D
14 En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINE, eritema multiforme, urticaria, antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener precaución antes de prescribir un AINE	94	4	D
15 Se recomienda precaución en el uso de AINE en asmáticos	90	4	D
16 Cuando haya antecedentes de alergia a AINE tradicionales o al ácido acetilsalicílico, deben tomarse precauciones porque hay evidencia contradictoria de reacción cruzada con otros AINE	86	4	D
17 En procesos hemáticos, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria el menor tiempo posible y realizar biometría hemática	78	4	D
18 En pacientes con lupus eritematoso sistémico se debe considerar la posible aparición de meningitis aséptica en relación con el uso de AINE, especialmente ibuprofeno	73	4	D

GA: grado de acuerdo; GR: grado de la recomendación; NE: nivel de evidencia mínimo en la recomendación.



■ Evitar el uso de AINE
 ■ Usar AINE con precauciones adicionales o monitorización
 □ Uso de AINE recomendado

Figura 2. Algoritmo para el uso apropiado de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en reumatología. FAME: fármaco modificador de enfermedad; IBP: inhibidor de la bomba de protones

1. Los AINE en general pueden recomendarse para tratar el dolor y la inflamación en reumatología; no obstante, hay gran variabilidad en la respuesta individual a los AINE, por lo que el uso de cualquiera de ellos debe individualizarse.

Numerosos estudios avalan la eficacia de los AINE en la reducción del dolor de localización osteomuscular. Existen menos estudios,

pero también son positivos, que tengan la reducción de la inflamación como medida de eficacia. Todos esos estudios son ensayos clínicos y, por lo tanto, la evidencia es de nivel 1. Sin embargo, la recomendación sobre la respuesta individual a los AINE es una apreciación de la práctica clínica o de evidencia indirecta de estudios observacionales²³, lo que en cualquier caso disminuye el nivel general de la evi-

dencia y el grado de recomendación, aunque el grado de acuerdo sea muy alto (el 96% para la eficacia y el 92% para la variabilidad-individualización). Según los resultados de dos revisiones sistemáticas que solicitó el panel, en general los AINE son igual de eficaces en todas las edades^{24,25}.

2. No es recomendable usar dos o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio aumenta la toxicidad.

No se realizó revisión de la evidencia, pues el consenso es muy alto en este aspecto.

3. No se puede recomendar, con base en la eficacia, ningún AINE sobre otro —en concreto, la eficacia de los AINE tradicionales es semejante a la de los coxib—. La vía tópica es menos eficaz que la oral.

Esta aseveración obtuvo un menor grado de acuerdo (78%). El comité de expertos concluye que hay evidencia en al menos un metaanálisis⁷ y más de un ensayo clínico controlado sobre la eficacia similar de los coxib y los AINE tradicionales en artrosis²⁶, artritis reumatoide, gota²⁷ y espondilitis anquilosante²⁸. El nivel de evidencia para decir que la eficacia es similar es, por lo tanto, de grado 1a o 1b.

En cuanto a las vías de administración de los AINE, hay evidencia de que son más eficaces cuando se administran por vía oral que por la vía tópica, especialmente en artrosis de rodilla, basada en un estudio de nivel 1b²⁹. La toxicidad de los AINE cuando se emplean por vía rectal, intramuscular o intravenosa es similar a la que ocurre cuando se administran por vía oral, hecho importante cuando de toxicidad gastrointestinal se trata.

4. En procesos agudos, se deben utilizar los AINE durante el menor tiempo posible a la dosis máxima tolerada suficiente para ser eficaz.

Esta recomendación es producto del reconocimiento de su eficacia, pero también de su toxicidad.

5. En procesos crónicos, los AINE se deben utilizar a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable, evaluando los factores de riesgo de efectos adversos; además se debe reevaluar la indicación de uso de AINE de forma periódica en función de la respuesta clínica y los eventos adversos.

El grado de acuerdo es alto (94%) y de nuevo se basa en el balance beneficio riesgo (nivel de evidencia 1). Los miembros del panel coinciden (acuerdo del 85%) en que en las espondiloartropatías seronegativas con frecuencia se necesita utilizar dosis altas y durante tiempo prolongado, y que en estos pacientes el beneficio es mayor que el riesgo. En este último caso, el nivel de evidencia que respalda la recomendación es 4.

6. En artritis reumatoide, se usarán AINE de forma conjunta con fármacos modificadores de la enfermedad (FME). Una vez que los FME actúen, se reducirán los AINE hasta suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permite.

Se debe priorizar el uso de los FME al de AINE y relegar a éstos al control sintomático.

7. En los procesos mecánicos, se debe probar otros tratamientos —tratamientos no farmacológicos, analgésicos y SYSADOA (fármacos de acción lenta)— para minimizar el uso de AINE.

El menor acuerdo puede explicarse por el tamaño del efecto tan marginal de los tratamientos de la artrosis con fármacos diferentes de los AINE, concretamente de la glucosamina, condroitinsulfato o diacereína²⁹, o por el también reducido efecto y la necesidad de interrupción por eventos adversos del tratamiento con tramadol³⁰. Cabe señalar también que la punción articular con infiltración con corticoides o el ácido hialurónico son otras de las medidas que se recomiendan como sustitutos de AINE en el tratamiento de la artrosis de rodilla, según cada caso individual^{31,32}.

8. Se debe evaluar el perfil gastrointestinal basal de riesgo del paciente y del AINE a utilizar, de tal manera que:

8.1. En pacientes con alto riesgo gastrointestinal, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE y, en caso de ser necesario

utilizarlos, se recomienda usar coxib + inhibidores de la bomba de protones (IBP).

8.2. En pacientes con riesgo gastrointestinal medio se pueden usar coxib solos o AINE tradicionales + IBP con igual seguridad.

8.3. En pacientes con riesgo gastrointestinal bajo, se debe usar IBP en el caso de que presenten dispepsia asociada a AINE.

Los participantes tienen clara la necesidad de evaluar el perfil de riesgo gastrointestinal (acuerdo del 95%) y de utilizar coxib + IBP en pacientes con alto riesgo (89%). Sin embargo, en las recomendaciones sobre riesgo medio (83%) y bajo (77%), el acuerdo es menor. Al discutir las entre los panelistas, es evidente que el problema principal de asumir estas aseveraciones y trasladarlas a la práctica clínica habitual es los costes. En el caso de riesgo medio, el coste de prevenir un evento gastrointestinal grave o con repercusión clínica para el paciente es muy elevado. En tal circunstancia, es importante individualizar el empleo de IBP. Lo mismo sucede con la recomendación en riesgo bajo, pues el tratamiento de la dispepsia asociada a AINE se convierte en un tratamiento costoso. El reumatólogo debe considerar el balance óptimo entre la recomendación y su coste. Los panelistas consideran importante reseñar que la eliminación de *Helicobacter pylori* no suprime la necesidad de IBP en el paciente de riesgo.

Estas recomendaciones se refieren al perfil de riesgo gástrico y duodenal. Los panelistas son conscientes de que no se han incluido recomendaciones sobre posibles complicaciones en el tracto intestinal bajo asociadas al uso de AINE. Aunque éste es un problema indudablemente importante, se considera que la falta de acuerdo en la encuesta Delphi y la dificultad para establecer niveles de riesgo basados en la evidencia disponible hacen aconsejable diferir cualquier recomendación al respecto para una futura revisión del consenso.

Los esteroides normalmente se incluyen entre los factores de riesgo de complicación gastrointestinal. Puesto que el uso concomitante de esteroides y AINE es frecuente en reumatología, se llevó a cabo una revisión sistemática sobre la incidencia de eventos adversos gastrointestinales asociados al uso combinado de AINE y esteroides^{18,33}. La revisión muestra que la incidencia de complicaciones es muy baja (nivel de evidencia 3), por lo que el panel considera que el uso concomitante de esteroides no constituye un factor de riesgo gastrointestinal.

La aparición de eventos adversos gastrointestinales en niños es similar a la encontrada en adultos, y parecida con todos los AINE salvo la aspirina, que presenta un mayor riesgo²⁴ —probablemente en relación con las dosis altas utilizadas en reumatología—. En ancianos, aunque no es fácil decir a partir de qué edad, el riesgo de complicaciones gastrointestinales parece mayor, aunque hay que tener en cuenta que los IBP, que se utilizan menos en esta población, son igualmente eficaces que en edades más jóvenes²⁵.

9. Se debe evaluar el perfil basal de riesgo cardiovascular del paciente y del AINE a utilizar, teniendo en cuenta que los factores fundamentales son el tiempo y la dosis y de tal manera que:

9.1. En pacientes con riesgo cardiovascular alto se debe evitar el uso de AINE. Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible.

9.2. En pacientes con riesgo cardiovascular intermedio pueden utilizarse AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible.

Al igual que con el riesgo gastrointestinal, es obligado hacer una estimación del riesgo cardiovascular de cada paciente y conocer que, a mayor duración del tratamiento y a mayor dosis del AINE, el riesgo se incrementa (nivel de la evidencia 4, grado de la recomendación D). La probabilidad de que ocurra un nuevo evento cardiovascular o agravamiento del previo se eleva de modo significativo en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, por lo que es preferible el uso de alternativas terapéuticas diferentes de los AINE (el 91% de acuerdo; nivel de evidencia 4; grado de recomendación D). Además, de acuerdo con las guías de manejo de prevención de riesgo cardiovascular, el panel recomienda (84%) que todos los pacientes con riesgo cardiovascular alto reciban antiagregantes plaquetarios³⁴. Debido a que

ningún AINE iguala el efecto antiagregante del AAS o algún antiagregante equivalente, en los pacientes que tienen indicación de antiagregación plaquetaria, ésta no deberá suspenderse por la administración concomitante de algún antiinflamatorio.

El reconocimiento del riesgo cardiovascular de los coxib frente a placebo planteó dudas sobre la seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales. Hasta ahora se reconoce que los coxib tienen un riesgo cardiovascular mayor cuando se los compara con placebo, pero su perfil de riesgo cardiovascular es similar al de diclofenaco¹⁰, lo que se admite con un nivel de acuerdo elevado (90%) y basado en un nivel de evidencia 1b. En cualquier caso, el panel (90%) quiere hacer constar que los AINE tradicionales no están exentos de riesgo cardiovascular (nivel 1b, recomendación A). Existe alguna evidencia aislada de que el perfil cardiovascular del naproxeno podría ser más beneficioso que el de otros AINE³⁵, si bien el panel decidió no establecer ninguna recomendación específica en ausencia de una revisión sistemática reglada.

En caso de que se tuviera que prescribir AINE a pacientes diabéticos controlados con hipoglucemiantes orales, el panel dudaba de la interacción con AINE, por lo que se llevó a cabo una revisión sistemática³³. La revisión comprobó, con un nivel de evidencia 2, que no existen pruebas de que el control glucémico se afecte en pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina y AINE.

No hay estudios sobre toxicidad cardiovascular en niños²⁴. La edad, en ausencia de factores de riesgo, no aumenta el riesgo cardiovascular de los AINE²⁵.

10. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema o hipertensión arterial no controlada, deberán restringirse los AINE; la hipertensión arterial aislada no es una contraindicación de AINE, aunque es obligado su control durante el tratamiento.

En estos casos, comunes en la práctica clínica, previamente habrá que definir el perfil de riesgo cardiovascular y aplicar las recomendaciones pertinentes según dicho riesgo. Cuando además haya alguna de estas afecciones, se recomienda valorar cuidadosamente la indicación, evitar el uso de AINE en la medida de lo posible, usar la dosis más baja durante el menor tiempo y establecer medidas de vigilancia pertinentes (acuerdo del 90%; nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

11. En pacientes anticoagulados se debe restringir los AINE. Se recomienda como primera elección el uso de medidas no farmacológicas —reposo, reducir peso, bastón, rehabilitación—, paracetamol o codeína.

La asociación entre anticoagulación o antiagregación y AINE incrementa el riesgo gastrointestinal y el de sangrado en general^{37,38} (nivel de evidencia 3b). Por otro lado, los pacientes anticoagulados suelen tener un perfil de riesgo cardiovascular elevado. Dado que el reumatólogo en la práctica clínica se enfrenta con esta situación, hay dudas sobre cuál es el mejor AINE a emplear. Han aparecido publicaciones que hablan de cierta seguridad con el empleo de coxib en dicha circunstancia^{39,40}. A pesar de ello, no se establece una recomendación específica por falta de acuerdo en la encuesta Delphi.

12. En pacientes con riesgo renal debe restringirse el uso de AINE.

Entre los pacientes en insuficiencia renal subaguda, aproximadamente un 8% lo están como resultado de toxicidad renal por AINE²². Cuál es el AINE recomendable en pacientes con riesgo renal fue uno de los temas sujetos a revisión sistemática⁴¹. La mayor parte de los estudios identificados analizaban únicamente coxib, por lo que la evidencia sobre el perfil de seguridad renal de otros AINE es limitada. En general, se propone un manejo prudente del trastorno renal tanto con los AINE convencionales como con los coxib, vigilando posibles efectos adversos.

13. En pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria el menor tiempo posible y determinando enzimas hepáticas; en pacientes con insuficiencia hepática grave, el uso está contraindicado.

14. En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINE, eritema multiforme, urticaria, antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener precaución antes de prescribir un AINE.

No existe evidencia sobre qué hacer en el caso de administración de AINE a pacientes con estados de hipersensibilidad previos, de tal modo que no pueden establecerse recomendaciones precisas, sino generales.

15. Se recomienda precaución en el uso de AINE en asmáticos.

16. Cuando haya antecedentes de alergia a AINE tradicionales o al AAS, deben tomarse precauciones porque hay evidencia contradictoria de reacción cruzada con otros AINE.

17. En procesos hemáticos, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria el menor tiempo posible y realizar biometría hemática.

18. En pacientes con lupus eritematoso sistémico se debe considerar la posible aparición de meningitis aséptica en relación con el uso de AINE, especialmente ibuprofeno.

En enfermos con lupus, se han comunicado casos de meningitis aséptica asociadas al uso de ibuprofeno, aunque también con otros AINE⁴². La presentación clásica de la meningitis aséptica inducida por AINE incluye fiebre, cefalea y rigidez de nuca, que aparecen desde pocos minutos hasta varias horas después de ingerir el fármaco. Siempre hay que descartar etiología infecciosa.

Comentarios adicionales

Este documento de consenso es un esfuerzo de reumatólogos de dos países para unificar criterios en relación con los AINE. Su fuerza reside en la metodología empleada —grupos nominales, método Delphi y revisión de la evidencia—, desarrollada específicamente para asegurar la adecuación de las recomendaciones. No obstante, la adaptación a dos grupos de panelistas de países distintos y que no siempre podían reunirse a la vez ha tenido, sin duda, repercusión en el documento final.

Dado que las enfermedades reumáticas abarcan un grupo muy heterogéneo de padecimientos, era esperable que las recomendaciones estuvieran inmersas en esta heterogeneidad. Como todas las recomendaciones, estas son mejorables. Quizá el usuario eche en falta que se hable de fármacos concretos. Sin embargo, realmente no existe evidencia definitiva respecto de ningún AINE concreto para que pueda ser considerado de forma prominente en ninguna recomendación. Por otro lado, los AINE disponibles o autorizados para grupos especiales de población a uno y otro lado del Atlántico pueden variar, o los costes, por lo que recomendaciones concretas pueden no ser entendidas por completo en ambas sociedades científicas.

Es obligado un comentario sobre el paracetamol. Durante la discusión de expertos y en los cuestionarios Delphi, el acuerdo entre los médicos fue elevado en relación con que este fármaco actúa como analgésico a dosis bajas (< 2 g/día) y comparte la toxicidad de los AINE a dosis altas (> 3 g/día). Por lo tanto, si se emplean dosis altas, como las que recomienda el ACR para el tratamiento de la artrosis o en enfermos con afección inflamatoria, debe tenerse en cuenta que su toxicidad gastrointestinal será comparable con la de un AINE.

También se llevó a cabo una revisión de la evidencia del uso de AINE en embarazadas. La evidencia obtenida fue escasa, pero los estudios revisados apuntan a un aumento de teratogenia y partos prematuros o aborto⁴³, por lo que debería evitarse el uso de AINE no sólo al final del embarazo, sino también desde los primeros meses.

En general, las recomendaciones se dirigen hacia un uso de los AINE que reduzca al mínimo la probabilidad de toxicidad, tanto gastrointestinal como cardiovascular y otras, sin olvidar grupos especiales, y hacia un uso más racional de ellos, de tal modo que en algunos casos se aconseja el empleo de medidas terapéuticas diferentes y menos tóxicas.

Conclusiones

Los AINE son fármacos recomendables para tratar el dolor y la inflamación en las enfermedades reumáticas. Las múltiples variaciones en los perfiles de riesgo de los pacientes y las diferencias que existen entre moléculas obligan a individualizar su uso en función del tipo de proceso para el que se utilicen y las características del paciente. Los AINE deben utilizarse, en la medida que la enfermedad de base lo permita, en ciclos cortos de tratamiento y a las dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango de eficacia y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hemáticas.

Financiación y conflictos de intereses

Las fuentes de financiación fueron: La Fundación Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología.

La Sociedad Española de Reumatología sufragó los gastos de las reuniones en España y los derivados de la aplicación de la metodología en horas de personal. MSD, Almirall, Pfizer, Bayer y Novartis sufragaron los gastos de las reuniones en México. En ningún momento los laboratorios intervinieron en la elaboración de las recomendaciones ni en las revisiones sistemáticas. Los panelistas declaran que durante los últimos 2 años podrían tener los siguientes conflictos de intereses, en especial con laboratorios que elaboren o distribuyan AINE.

Conflictos de intereses

Pertenecer a una Junta Consultiva: Luis Alberto García Rodríguez (Pfizer), Ángel Lanás Arbeloa (Pfizer, Astra-Zéneca), Rolando Espinosa (Pfizer, Roche), Blanca Hernández Cruz (BMS), Hilario Ávila Armengol (MSD).

Dar habitualmente ponencias o cursos: Blanca Hernández Cruz (Wyeth, Abbott, MSD, BMS, Pfizer, Schering, Roche, SER, SAR), Loreto Carmona (SER), José M. Alvaro-Gracia (Roche, Wyeth, Abbott, Aventis, Amgen, Almirall, Lácer), Rolando Espinosa (MSD, Pfizer, Roche, Merck), Hilario Ávila Armengol (MSD, Sanofi-Aventis), Gerardo Bori (MSD).

Haber realizado viajes patrocinados: Javier Rivera Redondo (Wyeth, Schering, Pfizer), Blanca Hernández Cruz (Wyeth, Schering, Pfizer, Abbott, FAES, MSD, BMS), Loreto Carmona (Schering), José M. Alvaro-Gracia (Roche, Amgen, Wyeth, Abbott, Aventis), Rolando Espinosa (MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, ASOFARMA).

Haber recibido honorarios por realización de ensayos clínicos: Javier Rivera Redondo, Blanca Hernández Cruz (Wyeth, BMS, Roche, MSD, Novartis) José M. Alvaro-Gracia (Roche, Amgen, Wyeth, MSD, Lácer), Rolando Espinosa (Abbott, Roche, ASOFARMA).

Haber obtenido financiación directa para becas o proyectos: Javier Rivera (Pfizer), Ángel Lanás (Pfizer, Astra Zéneca), Blanca Hernández Cruz (Wyeth, BMS, Junta de Andalucía), Loreto Carmona (SER y, a través de la FER, de Novartis, Schering, Pfizer, MSD, Abbott, Wyeth, Roche, BMS); Luis Alberto García Rodríguez (Pfizer, Astra Zéneca), Rolando Espinosa (Sanofi-Aventis, ASOFARMA), Hilario Ávila Armengol (MSD, Roche, GSK, BMS, Novartis).

Bibliografía

- Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008. [revista on-line; citado 1 Jul 2008]. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/5669/home>
- Ballina FJ, Carmona L, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Impacto del consumo de AINE en la población general española: Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:337-42.
- Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo por el Sistema Nacional de Salud durante 2004. Informe Farmacoterapéutico del Sistema Nacional de Salud. 2005;28:121-4.
- Pincus T, Wang X, Chung C, Sokka T, Koch GG. Patient preference in a crossover clinical trial of patients with osteoarthritis of the knee or hip: face validity of self-report questionnaire ratings. *J Rheumatol*. 2005;32:533-9.
- Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3-27.
- Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007;370:2138-51.
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12:1-178.
- Winzler S, Rosenstein BD. Non-steroidal antiinflammatory drugs. A review. *AAO-HN J*. 1998;46:253-9.
- Curry SL, Cogar SM, Cook JL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2005;41:298-309.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8.
- Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust*. 2006;185:501-6.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-42.
- Szmitko PE, Juurink D. Review: nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs do not increase risk for cardiovascular events. *ACP J Club*. 2007;146:12.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica: RAND; 2001.
- Center for Evidence Based Medicine. Levels of evidence. 2008 [citado 8 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Roberts J, Monroy J. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs used for the treatment of gout. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editores. *The pharmacologic basis of diseases*. 10.ª ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 669.
- Alonso A. Concepto y clasificación de las enfermedades reumáticas. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 1.ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2001. p. 1-7.
- Loza E. Revisión sistemática: ¿hay alguna razón para contraindicar el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos? *Reumatol Clin*. 2008;4:220-7.
- Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;323:75-81.
- Bennett M. A risk score for cardiovascular disease. 2005 [citado 12 May 2008]. Disponible en: <http://www.riskscore.org.uk/>
- Grau M, Marugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:404-16.
- Horackova M, Charvat J, Hasa J, Forejt J, Kvapil M. Life-threatening renal failure caused by vasomotor nephropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2004;24:117-22.
- Pincus T, Callahan LF. Variability in individual responses of 532 patients with rheumatoid arthritis to first-line and second-line drugs. *Agents Actions Suppl*. 1993;44:67-75.
- Sánchez Gómez LM. Eficacia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes menores de 18 años con dolor de origen músculo-esquelético [citado 1 Ene 2008]. *Reumatología basada en la evidencia*. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/RevAINESninos.pdf>.
- Loza E. Revisión sistemática: ¿es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos? *Reumatol Clin*. 2008;4:172-82.
- Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3102-11.
- Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, Chem YC. A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. *Clin Ther*. 2004;26:399-406.
- Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs*. 2005;65:2111-27.
- Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11:125-38.
- Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005522.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005328.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005321.
- Loza E. Revisión sistemática sobre la seguridad del uso concomitante de fármacos hipoglucemiantes y antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedad reumática. *Reumatol clin*. 2008;4:232-9.

34. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
35. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
36. Loza E. Revisión sistemática sobre la seguridad del uso concomitante de fármacos hipoglucemiantes y antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedad reumática. *Reumatol clin*. 2008;4:232-9.
37. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007;177:347-51.
38. Knijff-Dutmer EA, Schut GA, van de Laar MA. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding. *Ann Pharmacother*. 2003;37:12-6.
39. Knijff-Dutmer EA, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar MA. The influence of cyclooxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *QJM*. 2003;96:513-20.
40. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Lucas BD Jr. Nonsteroidal antiinflammatory drug use in patients receiving warfarin: emphasis on nabumetone. *Am J Med*. 1993;95: S30-4.
41. Nishishinya B, Loza E. Revisión sistemática: ¿qué AINE presenta un menor riesgo de toxicidad renal? [citado 1 Ene 2008]. *Reumatología basada en la evidencia*. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/RevAINES-toxrenal.pdf>.
42. Hidalgo Natera A, Cardenas Contreras R, Najem Risk N, Canto Diez G. meningitis aséptica probablemente inducida por ibuprofeno en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:678-9.
43. Martínez López JA. Revisión sistemática: ¿es seguro el uso de AINE durante el embarazo? *Reumatol Clin*. 2008;4:191-6.