

Colección

Trabajos Clave

Serie

Antiinflamatorios no Esteroides (II)

Naproxeno

**Documento de Consenso sobre el Uso Racional
de Antiinflamatorios no Esteroides**

Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Reumatología Clínica

10(2):68–84, Abr 2014



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Documento de Consenso sobre el Uso Racional de Antiinflamatorios no Esteroides

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

**Recomendaciones Para una Prescripción Segura de Antiinflamatorios no Esteroides:
Documento de Consenso Elaborado por Expertos Nominados por 3 Sociedades Científicas (SER-SEC-AEG)**

de

Lanas A, Benito P, Gonzalez-Juanatey J y colaboradores

integrantes de

Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

El artículo original de 16 páginas, fue editado por

Reumatología Clínica

10(2):68–84, Abr 2014

La presente revisión es fruto de la colaboración de la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Reumatología y la Sociedad Española de Cardiología. Su objetivo es impulsar el uso racional de los antiinflamatorios no esteroides en función de nuevos estudios publicados en los últimos años y colaborar en la toma de decisiones en el uso de estos fármacos.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) inhiben a la ciclooxigenasa (COX), una enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Esto explica su acción antipirética, antiinflamatoria y analgésica.

Existen 3 formas de COX, pero las más relevantes son la COX-1 y la COX-2. La COX-1 actúa en el inicio de la agregación plaquetaria y a nivel del sistema de defensa de la mucosa gastrointestinal (GI), mientras que la COX-2 parece intervenir en la mediación del dolor, la fiebre y la inflamación. No obstante, todos los AINE, en mayor o menor medida, se asocian con incremento del riesgo GI y cardiovascular (CV). El aumento del riesgo CV debido a los inhibidores selectivos de la COX-2 parece provenir del desequilibrio entre la inhibición de tromboxanos y prostacilinas. Sin embargo, dado que el aumento del riesgo CV se observa también con los AINE no selectivos, el mecanismo parece ser más complejo.

La presente revisión es fruto de la colaboración entre la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Reumatología y la Sociedad Española de Cardiología. Su objetivo es impulsar el uso racional de los AINE en función de nuevos estudios publicados en los últimos años y colaborar en la toma de decisiones en el uso de estos fármacos.

Definiciones

El término AINE en estas recomendaciones hace referencia, en conjunto, a los AINE tradicionales, los inhibidores de la COX-2 (COXIB) y el ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis antiinflamatorias. No se incluyen otros analgésicos como el clonixinato de lisina o el metamizol. Las recomendaciones fueron redactadas por expertos, en forma individual o en grupos de trabajo.

Recomendaciones

Eficacia

Las indicaciones aprobadas para los AINE son variadas respecto del tipo de dolor y comprenden desde dolor de origen musculoesquelético o neurológico hasta dismenorrea. Dado que la respuesta terapéutica a estos fármacos varía entre los individuos, la indicación y la evaluación de la respuesta debe individualizarse.

La principal indicación para el empleo de AINE es la disminución del dolor (nivel de evidencia [NE]: 3), grado de recomendación (GR: D). Ningún AINE ha demostrado ser superior a otro y la eficacia de estos fármacos es semejante a la de los COXIB (NE: 3, GR: D).

No se puede recomendar ningún AINE sobre otro en función de su respuesta clínica. Diversas publicaciones muestran pruebas suficientes para aseverar que su eficacia es similar.

Los AINE deben prescribirse en la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible (NE: 1+, GR: A). En general, se deben valorar otras opciones terapéuticas antes de prescribir AINE (NE: 4, GR: D).

Para el control del dolor existen otras opciones farmacológicas y no farmacológicas además de los AINE. Estos últimos deben utilizarse el mínimo tiempo y a la mínima dosis posible. Esto deriva de la dependencia de la dosis de los efectos adversos y de que el riesgo se mantiene en el tiempo. Por todo ello, y dada la posibilidad de los efectos adversos, se recomienda su uso cuando las alternativas no son posibles, tanto por intolerancia como por ineficacia.

En el tratamiento de la artrosis, la administración continuada de AINE es más eficaz en el control de los síntomas que el uso a demanda. No obstante, con frecuencia se recomienda el uso a demanda debido a los posibles efectos secundarios.

En la artritis psoriásica, debido a los riesgos CV y GI de estos pacientes, se recomienda la administración de AINE en la menor dosis y durante el mínimo tiempo posible. El uso continuado a largo plazo de AINE puede estar justificado en ciertos cuadros, como la espondilitis anquilosante (NE 2++, GR: B).

Los AINE están indicados en la espondilitis anquilosante en caso de dolor inflamatorio y rigidez, y es de elección el tratamiento continuo si la enfermedad es sintomática, activa y persistente. Los AINE mejoran la función y disminuyen la actividad de la enfermedad, mientras que los fármacos modificadores de enfermedad no tienen efecto sobre estos parámetros. El tratamiento continuado con celecoxib está relacionado con un menor grado de progresión radiográfica frente al uso a demanda.

Calidad de vida

Los AINE mejoran la calidad de vida de los pacientes con enfermedad reumática aguda o crónica (NE: 1+, GR: B). No hay duda de que los AINE son eficaces en la reducción del dolor y los síntomas asociados con la inflamación en pacientes con enfermedad reumática. Esto produce una mejoría significativa en la función física y la calidad de vida.

Riesgo cardiovascular

En todos los pacientes que toman AINE en forma crónica debe estimarse el riesgo CV (NE: 2++, GR: B). La estimación del riesgo CV

debe realizarse sistemáticamente al menos una vez por año en todos los pacientes tratados en forma crónica con AINE (NE: 4, GR: D).

En Europa se recomienda el modelo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) para estimar el riesgo CV. Este riesgo se estratifica en muy alto, alto, moderado o bajo. Se definen objetivos lipídicos de 70 mg/dl de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) para pacientes con muy alto riesgo CV, 100 mg/dl para los de alto riesgo CV y 115 mg/dl para los de riesgo moderado.

En 2010 se publicó el primer consenso para el abordaje del riesgo CV en pacientes con artritis reumatoidea y espondiloartropatías, ya que se han relacionado con aumento del riesgo CV y de la mortalidad CV a largo plazo. En el consenso se recomienda evaluar el riesgo CV por medio de la tabla SCORE modificada (Figura 1).

Complicaciones CV asociadas con el uso de AINE

La administración de AINE se asocia con un incremento del riesgo de síndrome coronario agudo y de otros episodios CV de tipo aterotrombótico, como accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica (NE: 1++, GR: A).

Los estudios observacionales y metanálisis de estudios clínicos y observacionales señalan que todos los AINE aumentan el riesgo CV, aunque en grado variable y, en general, bajo; con un balance de riesgo/beneficio que continúa siendo positivo.

El incremento del riesgo CV varía mucho de acuerdo con el tipo de AINE utilizado (NE: 1++, GR: A). El naproxeno es uno de los AINE más seguros respecto del riesgo CV (NE: 1++, GR: A). El rofecoxib, el diclofenac, la indometacina, el etoricoxib y el etodolac son los AINE vinculados con mayor riesgo CV (NE: 1+, GR: B).

Las conclusiones de un metanálisis de estudios observacionales sugieren que el naproxeno y bajas dosis de ibuprofeno son los que se asocian con menor incremento del riesgo CV. El diclofenac y la indometacina aumentaron de manera clara el riesgo CV.

El metaanálisis más reciente y extenso señala que entre los AINE no selectivos, el de mayor riesgo cardiovascular fue el diclofenac, que presentó un riesgo similar a COXIB. Asimismo, naproxeno a dosis de 500 mg cada 12 horas, no se asoció a incremento del riesgo cardiovascular, a diferencia de ibuprofeno y diclofenac.

Existe no sólo riesgo de insuficiencia cardíaca en relación con los AINE, sino que los pacientes con cardiopatía isquémica tienen más riesgo de episodios CV cuando los ingieren. Las dosis altas se vinculan con mayor riesgo coronario.

Un estudio en pacientes con infarto de miocardio previo mostró que el tratamiento a corto plazo con la mayoría de los AINE se asocia con mayor riesgo CV. Naproxeno fue el único AINE evaluado que no se asoció con un incremento del riesgo de infarto o muerte.

Uso de anticoagulantes

Se debe evitar la combinación de anticoagulantes, como warfarina o dicumarínicos, con AINE. En caso de ser absolutamente necesario, los COXIB parecen asociarse con menor riesgo de complicaciones hemorrágicas (NE: 2+, GR: C).

Un gran número de estudios observacionales demuestran un incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta en pacientes que consumen anticoagulantes y AINE. No parece haber diferencia respecto de los nuevos anticoagulantes como dabigatrán, rivaroxabán o apixabán.

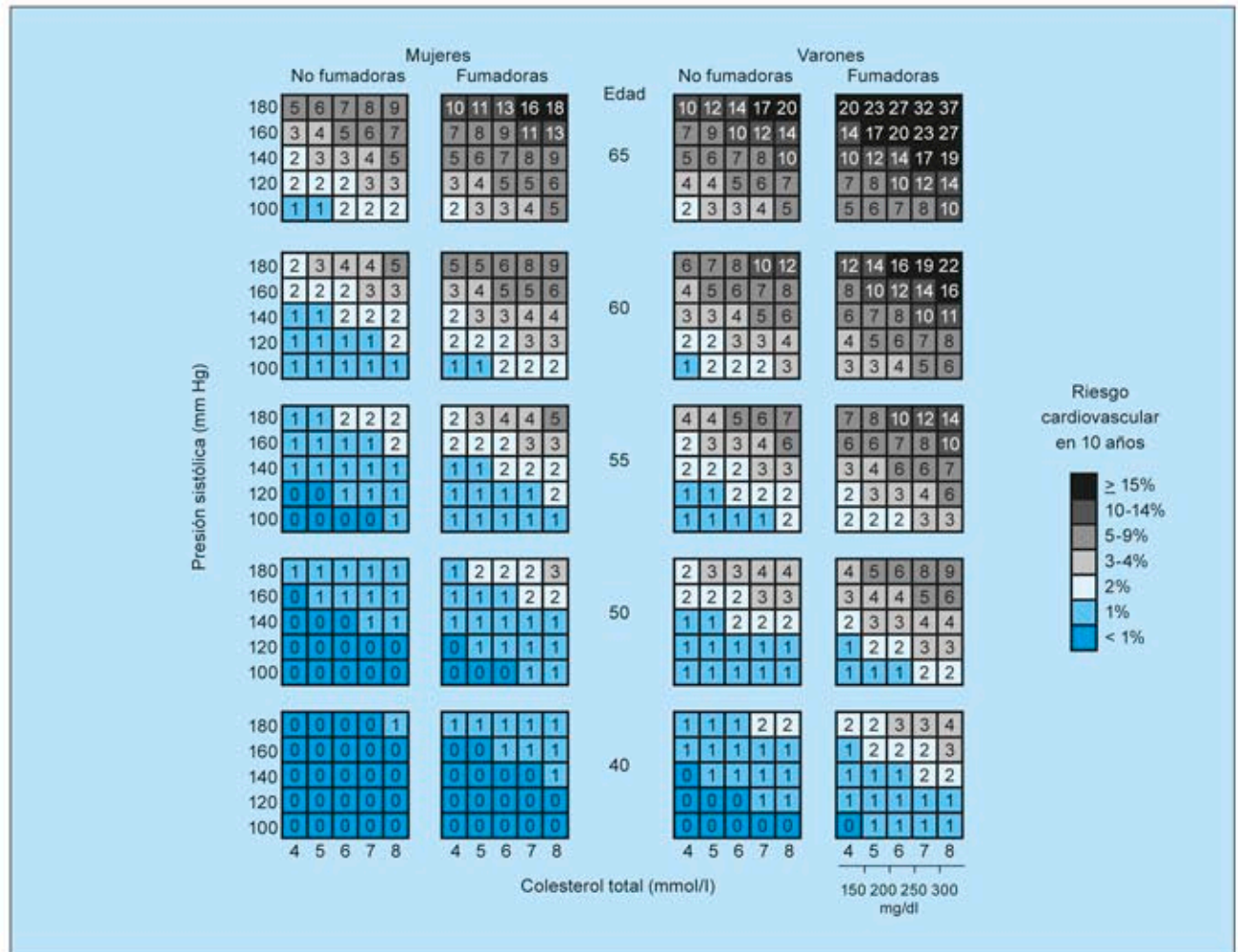


Figura 1. Tabla SCORE calibrada para España. Riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad.

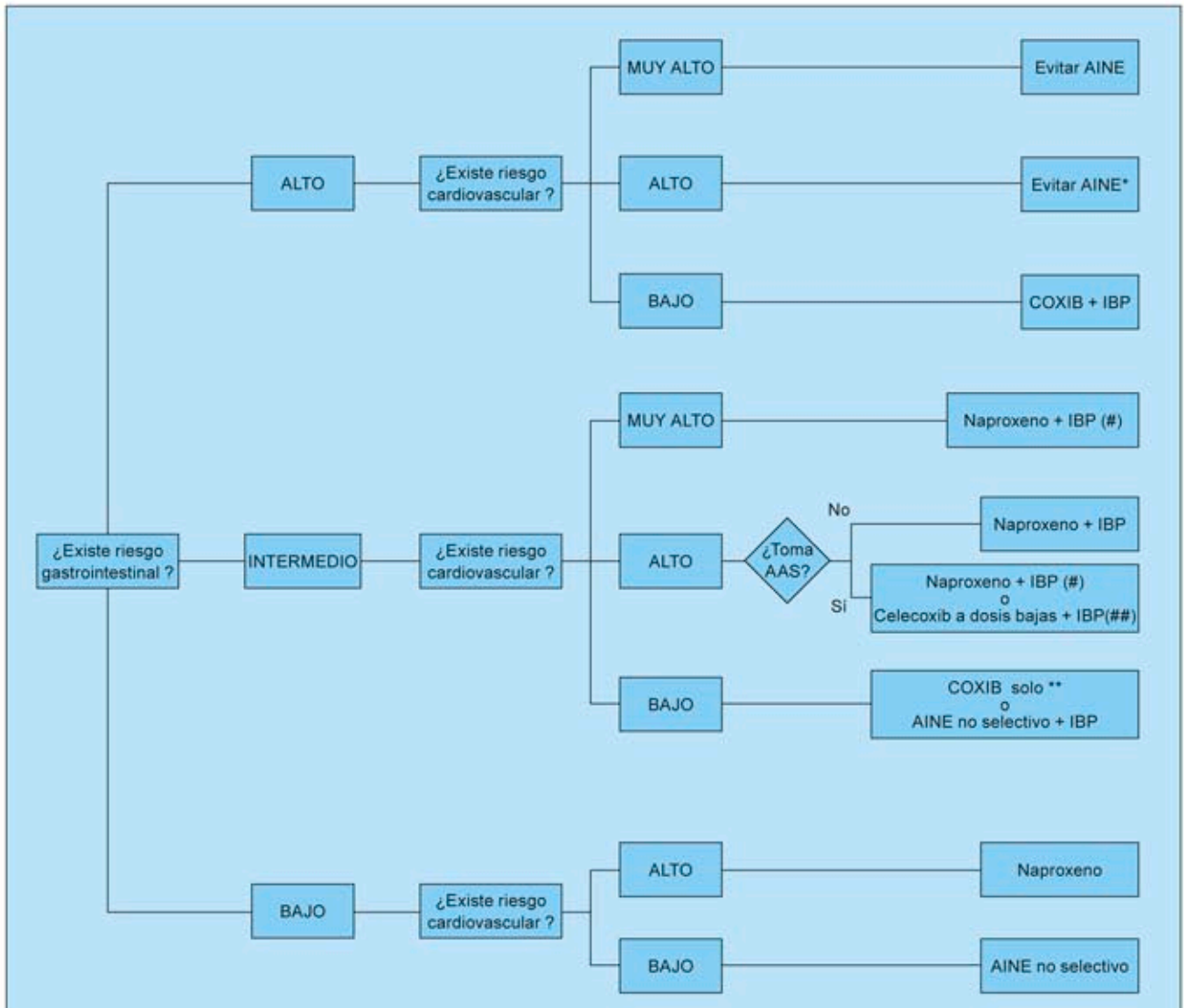


Figura 2. Algoritmo de recomendaciones para el uso de AINE según el riesgo cardiovascular y gastrointestinal (tracto digestivo alto y bajo).

*En caso necesario naproxeno + IBP o celecoxib a dosis bajas (200 mg/24 h) ± IBP el menor tiempo posible en ambos casos.

**Datos más robustos para celecoxib que para etoricoxib.

#Naproxeno debe tomarse 2 h antes del AAS. Si se toma AAS con cubierta entérica las posibilidades de interacción son mayores.

##Si existe episodio cardiovascular previo la EMA y la AEM contraindican esta opción por el momento.

Se asume que los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto deben estar en tratamiento con AAS. Por ello, en el grupo de bajo riesgo gastrointestinal no se contempla muy alto riesgo cardiovascular, pues al estar con AAS, su riesgo gastrointestinal es ya intermedio como mínimo.

Uso de antiagregantes

Se debe evitar el empleo de AINE, incluso a corto plazo, en pacientes con infarto agudo de miocardio previo que toman AAS, ya que se asocia con incremento del riesgo CV (NE: 2+, GR: B). En pacientes que ingieren AAS en dosis bajas, la asociación con ibuprofeno y naproxeno interfiere con el efecto antiagregante del AAS, por lo que debe evitarse el empleo simultáneo (NE: 1+, GR: C).

El ibuprofeno, el naproxeno y la indometacina, pero no el paracetamol, el diclofenac o los COXIB interfieren con el AAS en su capacidad de acetilar irreversiblemente la enzima COX-1 plaquetaria. Por ello, es probable que estos fármacos reduzcan el efecto protector del AAS sobre el riesgo de episodios ateroscleróticos. El ibuprofeno no debería ingerirse al menos hasta 1 hora después de la ingestión de AAS. Más aún, el pico de liberación del AAS con cubierta entérica es más tardío (más allá de 4 horas), por lo que la interacción con el ibuprofeno es más probable. No obstante, existe controversia respecto de en qué medida esta interacción puede tener impacto clínico en términos de mortalidad CV.

En los pacientes que consumen AAS para prevenir episodios CV y que requieran tratamiento crónico con AINE, los COXIB son una opción terapéutica a considerar (NE: 2+, GR: C).

En pacientes en tratamiento con AAS que no hayan presentado un episodio CV, el celecoxib en bajas dosis y durante el menor tiempo posible es una opción terapéutica razonable en vista de que estudios epidemiológicos señalan que este fármaco no presenta mayor riesgo que otros AINE clásicos. Las recomendaciones de prescripción según el riesgo CV y GI se encuentran plasmadas en un algoritmo (Figura 2).

Riesgo gastrointestinal

Se debe realizar una evaluación personalizada del perfil de riesgo GI basal de cada paciente y del AINE a utilizar (NE: 4, GR: D).

El riesgo intestinal alto comprende antecedente de úlcera péptica complicada, empleo de anticoagulantes o combinación de más de 2 factores de riesgo restantes. El riesgo medio comprende pacientes no anticoagulados ni con antecedente de úlcera com

plicada pero que presentan algún factor de riesgo aislado. El riesgo bajo incluye pacientes sin factores de riesgo. Los factores de riesgo comprenden edad > 60 años, antecedente de úlcera péptica complicada y no complicada, uso concomitante de AINE o COXIB con AAS, clopidogrel, anticoagulantes, corticoides o inhibidores de la recaptación de serotonina, dosis altas de AINE o dos o más AINE y comorbilidad grave.

La edad mayor de 60 años es un factor de riesgo por sí solo de complicaciones GI en pacientes tratados con AINE, y este riesgo aumenta en forma progresiva con la edad (NE: 2++, GR: B).

La presencia de antecedentes de úlcera péptica gastroduodenal es un factor de riesgo para complicaciones GI en pacientes que consumen AINE (NE: 1+, GR: A). No se recomienda usar 2 o más AINE en forma simultánea ya que no incrementa la eficacia pero sí aumenta la toxicidad (NE: 2+, GR: B). Este aumento del riesgo se observa también con la asociación de un AINE clásico o COXIB con AAS en dosis bajas en la prevención CV.

El uso concomitante de esteroides se ha incluido en revisiones previas entre los factores de riesgo de complicaciones GI. No obstante, las pruebas actuales demuestran que la incidencia de complicaciones es muy baja.

El riesgo de complicaciones GI aumenta si se usan dosis altas de AINE en forma sostenida (NE: 2+, GR: B) y es constante durante todo el tiempo que dura el tratamiento con AINE (NE: 2-, GR: C). La coadministración de AAS y paracetamol no parece incrementar la lesión de la mucosa gastroduodenal respecto del empleo de AAS solo (NE: 1-, GR: B). El uso de AINE se asocia con aumento del riesgo de lesiones y complicaciones de los tractos GI alto y bajo (NE: 1+, GR: A).

Se pueden presentar úlceras sintomáticas no complicadas, hemorragia digestiva alta o baja o perforación GI. Estos efectos secundarios ocurren en el 1% al 4% de los pacientes tratados con AINE.

Con respecto a las estrategias de prevención, no se recomienda el uso de antagonistas H₂ para la prevención de las complicaciones GI de los AINE (NE: 1+, GR: A). Los antagonistas H₂ han demostrado ser inferiores a los inhibidores de la bomba de protones (IBP), tanto para la curación como para la prevención de úlceras asociadas con AINE o AAS.

El uso de IBP junto con un AINE no selectivo es una estrategia válida para la prevención de complicaciones GI altas en pacientes de riesgo (NE: 1++, GR: A). Los COXIB son superiores a la combinación de un AINE clásico con un IBP en la prevención de lesiones del tracto GI bajo (NE: 1+, GR: A). El uso de COXIB reduce las complicaciones del tracto GI alto y bajo (NE: 1+, GR: A). Metanálisis diversos mostraron que el riesgo de complicaciones GI altas con COXIB fue 50% menor que con AINE clásicos.

El uso de AAS en dosis bajas aumenta 2 a 4 veces el riesgo de complicaciones GI, por lo que los pacientes con factores de riesgo GI deben recibir protección gástrica (NE: 1+, GR: A). Datos recientes señalan que el uso combinado de IBP, AAS en dosis bajas y clopidogrel en pacientes con riesgo CV se asocia con una baja frecuencia de hemorragias GI.

Por otro lado, en pacientes tratados con AINE la toxicidad hepática grave es rara por lo que no se recomiendan medidas especiales de monitorización (NE: 2++, GR: B). Las elevaciones transitorias de las transaminasas son frecuentes y en la mayoría de los casos no progresan. El riesgo de toxicidad hepática es significativamente mayor con diclofenac que con el resto de los AINE.

En pacientes con cirrosis hepática se recomienda evitar el uso de AINE (NE: 2++, GR: B). El empleo de AINE en pacientes con cirrosis

se ha relacionado con la aparición de hemorragia por várices además del riesgo de deterioro de la función renal. Si el tratamiento con AINE en pacientes con cirrosis resulta indispensable, se recomienda el uso de COXIB durante el menor tiempo posible (NE: 2+, GR: C).

En los pacientes que presentan dispepsia vinculada con el tratamiento con AINE o COXIB se recomienda el tratamiento con un IBP como fármaco de primera elección (NE: 1++, GR: A). En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se debe evitar el uso de AINE (NE: 1-, GR: B). En caso de que sea necesario utilizar AINE en fases quiescentes de la enfermedad, se recomienda el uso de COXIB en dosis bajas y por corto tiempo (NE: 1-, GR: B).

Riesgo renal

En los pacientes reumáticos crónicos tratados con AINE deberá evaluarse la función renal mediante estimación del filtrado glomerular (NE: 2+, GR: C) al menos una vez al año (NE: 2+, GR: C). Los AINE afectan la función renal y producen retención de sodio y agua, lo que puede manifestarse clínicamente con aumento del nivel de creatinina, edemas, hipertensión arterial, desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia renal, necrosis papilar o síndrome nefrótico. En pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3, comorbilidad renal o CV asociada, no se recomienda el empleo de AINE, excepto en situaciones especiales y con estricta vigilancia (NE: 2+, GR: C). En estos pacientes deberá evitarse el empleo de dosis de AINE mayores que las recomendadas, especialmente COXIB (NE: 2+, GR: C). En sujetos en estadios 4 y 5, el empleo de AINE está contraindicado (NE: 2+, GR: C).

Anemia

Es frecuente la aparición de anemia o la disminución de los valores de hemoglobina > 2 g/dl en pacientes que ingieren AINE, aun asociado con IBP. El celecoxib se vincula con menor probabilidad de presentar anemia (NE: 1+, GR: A). El uso de AINE se relaciona con hemorragia GI clínicamente evidente pero también con hemorragia GI oculta y anemia. En este último caso se debe a lesiones mucosas que afectan todo el tramo GI.

Posoperatorio

Se recomienda la combinación de paracetamol más AINE en el dolor posoperatorio a corto plazo, en ausencia de contraindicaciones (NE: 1+, GR: A). No puede priorizarse un AINE sobre otro para su uso posoperatorio (NE: 2++, GR: B). La combinación en cuanto a la dosis y el tipo de fármacos durante el posoperatorio debe ser balanceada en forma empírica (NE: 3, GR: D).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicalud.com

Acceda a este artículo en [siicalud](http://siicalud.com)



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación
www.siicalud.com/dato/resic.php/149159