

Antiinflamatorios no esteroideos: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal

Nonsteroidal antiinflammatory drugs: gastrointestinal and cardiovascular and renal safety

Teodoro Oscanoa-Espinoza^{1a}, Frank Lizaraso-Soto^{1a}

¹ Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú.

^a Doctor en medicina

Recibido: 16-05-2014; Aprobado: 28-09-2014

RESUMEN

La selección de un medicamento específico perteneciente a una clase farmacológica es bajo criterios de eficacia, seguridad, costo y conveniencia. Los Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) actualmente se constituyen en uno de los medicamentos más consumidos en el mundo, por lo tanto es de gran importancia la revisión de los aspectos de seguridad de este grupo farmacológico. El presente trabajo tiene el objetivo de analizar bajo las evidencias disponibles hasta la actualidad, la seguridad de los AINEs con 3 criterios principales: gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos; Reacciones adversas y efectos colaterales relacionados con medicamentos; Insuficiencia renal; hipertensión (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The choice of a specific medication belonging to a drug class is under the criteria of efficacy, safety, cost and suitability. NSAIDs currently constitute one of the most consumed drugs in the world, so it is very important review of the safety aspects of this drug class. This review has the objective of analyze the safety of NSAIDs on 3 main criteria: gastrolesivity, cardiotoxicity and nephrotoxicity.

Key words: Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Drug-related side effects and adverse reactions; Renal insufficiency; hypertension (source: MeSH NLM).

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), actualmente constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos y consumidos en el mundo. Los factores para el consumo masivo van desde la condición de su venta sin necesidad de receta médica, uso en diversos síndromes dolorosos, prevención de eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrovasculares. La perspectiva de un incremento aún mayor en su consumo, es de esperarse, desde el momento que sus indicaciones van ampliándose a la prevención de cáncer colorectal ⁽¹⁾, cáncer de mama ⁽²⁾ y enfermedad de Alzheimer ⁽³⁾. Por lo tanto, resulta ineludible focalizar la atención sobre los aspectos de seguridad de los AINEs, con el fin de hacer uso racional y prevenir la patología inducida por este grupo farmacológico.

Historia de los AINEs

Si uno pudiera resumir la fascinante historia de los AINEs y ponerlos en una línea del tiempo, sin duda, resultarían algunos momentos cruciales: su nacimiento a partir de la medicina herbaria, descubrimiento del ácido acetilsalicílico, descubrimiento del ibuprofeno, el grave suceso del benaxoprofen, el descubrimiento de los coxibs y la “era postcoxibs”.

Hace 3 500 años Hipócrates prescribía el extracto y las hojas de corteza de sauce para tratar la fiebre e inflamación. En 1899 se introduce comercialmente el ácido acetilsalicílico, una forma más aceptable y de mejor sabor que el ácido salicílico que a su vez provenía de la salicina, el principio activo de la planta *Salix alba*.

El año 1961 el profesor inglés, Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en cobayos. En 1976 el científico británico John Vane, descubre que el mecanismo del ácido acetilsalicílico es la inhibición de la producción de prostaglandinas mediante el bloqueo de la enzima prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa (COX), este crucial hallazgo le mereció el Premio Nobel que le fue otorgado el año 1982. La razón esencial para agrupar distintos fármacos con estructuras químicas diferentes bajo la denominación de AINEs, es porque todos inhiben la enzima COX. El éxito del ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis tuvo dos consecuencias directas sobre el desarrollo de lo AINEs, la aparición de nuevas moléculas y el reconocimiento de la enzima COX como un blanco terapéutico en las enfermedades inflamatorias.

Benaxoprofen fue un AINE que tiene dos curiosos records en la historia de la seguridad de los

medicamentos, la primera es la de menor permanencia en el mercado farmacéutico, solo duró cerca de 3 meses (Mayo a 4 agosto de 1982) antes de ser retirado, por su asociación con hepatotoxicidad e insuficiencia renal, habiéndose reportado hasta 72 muertes, la población más afectada fueron ancianos. Como segundo record, ostenta la presentación del mayor número de documentos para una demanda judicial, con cerca de 1.2 millones de folios, solo comparable a la demanda durante el juicio sobre la talidomida con un aproximado de 30 000 folios ⁽⁴⁾.

Farmacodinamia

En 1991 se demostró la existencia de dos isoformas de COX, a los cuales se les denominó COX-1 y COX-2, ambos son codificados por diferentes genes, tienen estructuras químicas similares, tienen 60% de concordancia en la secuencia de aminoácidos y patrones singulares de expresión. La isoforma COX-1 es expresada o producida en una forma constante (*constitutiva*, es decir sin necesidad de ningún estímulo) en muchos tejidos, mientras que la COX-2 es *inducida* por procesos inflamatorios. La COX-1 tiene un rol fisiológico importante, protege la mucosa gástrica, controla el flujo sanguíneo renal, además de funciones en la homeostasis, respuesta inmune, pulmonar, sistema nervioso central, cardiovascular y funciones reproductivas. La COX-2 producida por estimulación inflamatoria, a su vez causada por diversos productos endógenos como citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento; originan prostaglandinas. Las prostaglandinas contribuyen al desarrollo de edema, rubor, fiebre e hiperalgesia. La COX-2 también se expresa en las células vasculares endoteliales normales, las cuales secretan prostaciclina en respuesta al daño endotelial (*shearing stress*) ⁽⁵⁾. En realidad, todo lo descrito anteriormente, relacionado a la fisiología de la COX1 Y COX-2, describe la conceptualización que se tenía sobre este tópico durante casi toda la década del 1990 o del siglo XX.

En un análisis retrospectivo crítico, el hallazgo en el año 1992 del COX-2 fue el origen de la hipótesis según la cual las prostaglandinas PGE2 y PGI2 (con función protectora de la mucosa gástrica) eran producidas a través de la expresión constitutiva de la COX-1, mientras que la prostaglandina antiinflamatoria era por la vía inducción de la isoforma COX-2. Una extrapolación más elaborada y actualmente considerada errónea de esta hipótesis fue lanzada en 1993 por Meade *et al.*, quienes relacionaron estos hallazgos con una reacción adversa común de los AINEs que es su gastrolesividad y avizoraron el futuro al sostener: "Estos resultados sugieren que será posible diseñar un AINE con especificidad de isoenzimas....un AINE isoenzima-específica que podría conservar la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras en el estómago,

reduciendo ...la formación de úlceras, pero al mismo tiempo reduciendo la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, ..." ⁽⁶⁾. Cual profecía cumplida, en 1999 se lanza al mercado Celecoxib y rofecoxib (conocidos como "coxibs"), ambos inhibidores selectivos de la COX-2, que con una estrategia de publicidad impresionante y basada en su menor gastrolesividad comparado con otros AINEs "clásicos", logró un éxito de venta espectacular, superando los mil millones de dólares USA en los 15 meses después de su lanzamiento ⁽⁷⁾. Un modelo teórico prevalente en esa época fue escrito por el Dr. JR Vane en 1998 donde expresaba: "... Los AINEs poseen sus actividades antiinflamatorias por la inhibición COX-2, mientras que sus efectos adversos como la irritación gástrica son por inhibición COX-1" ⁽⁸⁾; es decir, la COX-1 era la "defensora" de la mucosa gástrica y las prostaglandinas inducidas por COX-2 eran causantes de inflamación y dolor. La muy discutible metáfora del "bueno y el malo" sobre la gastrolesividad gástrica inducida por AINEs había sido construida.

Las enzimas COX1 Y COX-2 tienen un rol muy importante en la homeostasis cardiovascular, ambos trabajan de forma opuesta pero en perfecta armonía, manteniendo un equilibrio fisiológico. Por un lado, la actividad COX-1 está relacionada con la síntesis de tromboxano A2 (TXA2), principalmente en las plaquetas; los efectos del TXA2 son agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas. Por otro lado, la actividad COX-2 media la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales macrovasculares, que tiene efectos opuestos a su homólogo COX-1. La prostaciclina causa relajación de las células muscular lisa vascular y causa vasodilatación, además tiene actividad antiplaquetaria actuando sobre los receptores IP plaquetarios. La inhibición selectiva del COX-2 podría romper este delicado equilibrio en la fisiología de la hemostasia, los mecanismos implicados en este fenómeno serían una disminución relativa de producción prostaciclina, mientras que la producción de TXA₂ queda inalterada. Este desequilibrio, inclina la balanza y favorece la agregación plaquetaria, incrementando el riesgo de trombosis y eventos vasculares ⁽⁵⁾.

A partir del 2001, el apogeo de los coxibs parece llegar a su fin, con la demostración de que estos fármacos podían alterar el balance natural entre la actividad protrombótica del tromboxano A2 (TxA2) y la actividad antitrombótica de la prostaciclina (PGI2) y desencadenar eventos tromboticos cardiovasculares ⁽⁹⁾. Aunque debe mencionarse que ya en 1998 Mitchel de la Unidad de Cuidados críticos del Royal Brompton Hospital de Londres, había postulado la probable cardiotoxicidad de estos fármacos ⁽¹⁰⁾. En setiembre del 2004 rofecoxib es retirado del mercado farmacéutico mundial. Posteriormente, en el 2005 la FDA retira

el valdecoxib, por otro lado, celecoxib sigue en el mercado pero bajo una advertencia de recuadro negro sobre sus efectos adversos cardiovasculares. En el 2007 sigue el mismo destino lumiracoxib que no fue aprobado por la FDA y se retiró de varios países, por su elevada hepatotoxicidad. Actualmente se piensa que la cardiotoxicidad de los coxibs es un efecto de clase ⁽¹¹⁾.

Seguridad gastrointestinal de los AINEs

Mecanismo de la gastropatía por AINEs

La mucosa gástrica posee uno de los sistemas defensivos más eficaces del organismo, capaz no solamente de resistir el daño sino también posee una impresionante capacidad para repararlo una vez producido éste. En este sistema defensivo juega un papel importante las prostaglandinas PGE2 y PGI2, las cuales estimulan la secreción de moco y bicarbonato y mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa. La base fisiopatológica para la gastropatía por AINEs es precisamente la inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas, conduciendo a una menor secreción de moco, bicarbonato y reduciendo el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica. Adicionalmente, los AINEs inducen un incremento de la adhesión de los leucocitos (principalmente neutrófilos) en el endotelio vascular de la microcirculación gastrointestinal, que ha demostrado ser un evento temprano y crítico en la patogénesis de lesión gástrica inducida por estos fármacos ⁽¹²⁾.

El fundamento de los coxibs siempre fue que la COX-2 no tenía un papel esencial en la modulación de los mecanismos defensivos de la mucosa gástrica, sin embargo, en un sorprendente cambio de paradigma, actualmente existen evidencias que la COX-2 no solo forma parte de este sistema, sino que contribuye de manera importante para la resolución de la lesión gastrointestinal ⁽¹²⁾. Las evidencias de esta afirmación son las siguientes:

a) La lesión gástrica por AINEs está asociado a inhibición tanto de COX-1 y COX2 y no a uno de ellos aisladamente: Experimentalmente se ha demostrado que los ratones con anulación funcional (*Knockout*) del gen COX-1 no desarrollan espontáneamente las lesiones gástricas, a pesar que la síntesis de prostaglandinas es casi nula, aunque si son susceptibles a la lesión inducida por un AINE ⁽¹³⁾. Por otro lado, la inhibición selectiva de COX-1 o COX-2 no da por resultado injuria intestinal, pero la supresión de ambas isoformas de COX si conduce a daño de este órgano ⁽¹⁴⁾. El concepto actual sobre gastrolesividad asociada a los AINEs es que las prostaglandinas derivadas del COX1 y del COX-2 contribuyen al sistema defensivo de la mucosa gástrica. Los AINEs inducirían la supresión de la COX-1 causando la reducción de flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, mientras que la supresión del

COX-2 incrementaría la adherencia leucocitaria al endotelio vascular, un fenómeno precoz de lesión gástrica inducida por AINEs ⁽¹⁵⁾.

- b) Alteración del “Efecto Citoprotección adaptativa” gástrico asociada a inhibición selectiva de COX-2: en animales de experimentación la exposición a etanol 20% previa al 70% disminuye significativamente las lesiones gástricas, comparado con la exposición inicial de etanol al 70%, este fenómeno se denomina “Citoprotección adaptativa gástrica” ⁽¹⁶⁾. El pretratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2, inhibe esta respuesta adaptativa gástrica ⁽¹⁷⁾.
- c) Rol de la COX-2 en la injuria gástrica post isquemia-reperusión: en modelos experimentales de resistencia a la injuria gástrica por isquemia-reperusión, el pretratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2 empeora la lesión gástrica ⁽¹⁸⁾. Se ha postulado que la capacidad de los inhibidores de la COX-2 de aumentar la adherencia al endotelio vascular tengo un rol fisiopatológico en este contexto.
- d) COX-2 modula la resistencia a irritantes luminales cuando otros mediadores de defensa de la mucosa gástrica están anulados: cuando experimentalmente se inhibe la síntesis del óxido nítrico –componente importante de defensa mucosa gástrica- la administración de inhibidores de la COX-2 resulta en lesión gástrica ⁽¹⁹⁾. Algo similar ocurre con la ablación de nervios aferentes sensoriales del lumen gástrico ⁽²⁰⁾, pero por alteración en la regulación del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.
- e) COX-2 interviene en el proceso de cicatrización de la úlcera gástrica: La expresión del COX-2 es muy baja en el estómago normal, sin embargo, en las márgenes de una úlcera su expresión es muy fuerte, precisamente el lugar donde la proliferación epitelial tiene lugar para reparar el daño. Por lo tanto, no es sorprendente que no solamente los AINEs “clásicos”, sino también los coxibs retardan el proceso de cicatrización de una úlcera, por alteración del proceso angiogénico ⁽²¹⁾. Experimentalmente se ha observado que tanto celecoxib (coxib) y un AINEs “convencional” (flurbiprofen) alteran el balance de los factores pro y antiangiogénicos séricos, favoreciendo la inhibición de la angiogénesis, por consiguiente, ambos demoran el proceso de cicatrización de una úlcera establecida ⁽²²⁾. Por otro lado, se ha encontrado que la expresión de COX-2 esta elevada en la mucosa ulcerada gástrica en variedades de estímulo como: infección por *Helicobacter pylori* ⁽²³⁾, ácido acetilsalicílico y estrés inducido por frío ⁽²⁴⁾.
- f) Rol beneficioso de la enzima COX-2: Actualmente existen evidencias suficientes como para hacer una

lista de efectos beneficiosos de la enzima COX-2 en el organismo, entre las cuales están: homeostasis en el desarrollo neuronal y desarrollo cerebral, protección del infarto miocardio, protección endotelial (producción de prostaglandina PGI₂), protección contra alérgenos, homeostasis renal (regulación del flujo renal, síntesis renina), homeostasis de mucosa intestinal, formación ósea entre otros ⁽²⁵⁾.

Por las evidencias señaladas arriba, la hipótesis actual sobre gastrolesividad inducida por AINEs, es que la COX-2 no jugaría un rol importante en la defensa de la mucosa gástrica en condiciones de reposo, sin embargo ante un injuria asiste a la COX-1 en salvaguardar la integridad de la mucosa gástrica ⁽²⁵⁾. Por lo tanto, la lesión gástrica inducida por los coxibs no se hace patente en mucosa gástrica sana, solo se hará evidente cuando la defensa de la mucosa está dañada. Prueba de esta afirmación es que los coxibs pierden su aparente ventaja frente a los AINEs "clásicos" en pacientes que toman ácido acetilsalicílico en dosis bajas ⁽²⁶⁾, requiriendo adicionalmente la protección con inhibidor de bomba de protones en pacientes en riesgo.

Comparación de Gastrolesividad inducida por diferentes AINEs

El más reciente estudio metaanalítico sobre este tópico fue realizado por el grupo colaborativo CNT (*Coxib and traditional NSAID Trialists*) y fue publicado el 2013. Este estudio incluyó 280 ensayos clínicos comparativos de un AINE con placebo (124.513 participantes, 68 342 años-persona) y 474 ensayos clínicos de comparación entre dos AINE (229.296 participantes, 165.456 años-persona) ⁽²⁷⁾. El riesgo relativo de la complicaciones gastrointestinales superiores (perforación, sangrado u obstrucción) fue en orden creciente: coxibs (RR=1,81; IC95%= 1,17-2,81); diclofenaco (1,89; 1,16-3,09); ibuprofeno (3,97 ; 2,22-7,10) y naproxeno (4,22 ; 2,71-6,56).

Castellsague y col publicaron en el año 2012 un estudio metaanalítico que tuvo el objetivo de determinar el riesgo de complicaciones gastrointestinales superiores (perforación, sangrado u obstrucción) con los AINEs, pero a diferencia del estudio grupo colaborativo CNT, dicha investigación determinó el riesgo de cada uno de los AINES en forma específica y detallada ⁽²⁸⁾.

En el 2010 Elvira L. Masso *et al.* del Centro de Español de Investigación Farmacoepidemiológica publicaron un estudio sistemático sobre la variabilidad entre diferentes AINEs sobre el riesgo de hemorragia digestiva alta ⁽²⁹⁾ en forma específica. El estudio incluyó 9 investigaciones publicadas sobre este tópico entre 2000 y 2008, siendo 2 estudios de cohorte, 3 estudios

de casos y controles anidados y 4 estudios de casos y controles. Además, se comprobó si el grado de inhibición de la COX-1 y la COX-2 en sangre entera *in vitro*, por las concentraciones medias circulantes predecía el valor el riesgo de hemorragia digestiva alta para cada AINE. Los hallazgos principales fueron: a) Los AINEs "tradicionales" y los coxibs aumentan el riesgo de hemorragia o perforación gástrica, aunque la magnitud es diferente (aproximadamente 4 vs 2 veces respectivamente); b) La inhibición profunda y coincidente (>80%) de ambas isoenzimas de la COX (COX-1 y COX-2) se asoció a mayor riesgo y c) Los AINEs con una semivida de eliminación prolongada y con formulaciones de liberación retardada se asociaron a un riesgo más alto que los AINE con semivida de eliminación corta.

El primer mensaje del estudio de Masso *et al.* es que los AINEs tienen un perfil de seguridad gástrica muy desigual; con ketorolaco y piroxicam como los más gastrolesivos (ver Tabla 1); ketorolaco se recomienda usar en cuadros agudos de dolor y por un tiempo muy corto y con respecto al segundo, desde el 2007 la EMEA (*European Medicines Agency*) ha emitido una alerta haciendo hincapié en su gastrolesividad y restringiendo su uso ⁽³⁰⁾. Ibuprofeno sigue siendo el de mejor perfil de seguridad (en relación con pacientes de riesgo gastrointestinal), porque celecoxib que es el único que lo supera, su elección está supeditada al riesgo cardiovascular del paciente. El segundo mensaje de esta investigación, es que no existiría AINEs "tradicionales" ni nuevos (léase coxibs), simplemente el grupo sigue denominándose AINEs donde el perfil de seguridad gastrointestinal no está determinado por ser o no selectivo a COX-2, sino si es que inhibe de manera significativa ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2) simultáneamente. Es importante notar, que las conclusiones del estudio que se comenta, serian prácticamente una traducción clínica exacta de lo que experimentalmente ya se sabía desde 1999 ⁽¹⁸⁾.

Seguridad cardiovascular de AINEs

El estudio metaanalítico del grupo colaborativo CNT (*Coxib and traditional NSAID Trialists*) ⁽²⁷⁾ publicado el 2013, estudió la seguridad cardiovascular llegando a las siguientes conclusiones: a) diclofenaco y un coxib aumenta la mortalidad (RR: 1,37, IC95%, 1,14-1,66 y RR=1,41 (IC95%, 1,12-1,78; respectivamente, $p=0,0036$); siendo la causa principal la morbimortalidad coronaria [RR=2,22 (IC95%, 1,10-4,48; $p=0,0253$), b) El naproxeno fue el más seguro porque su morbimortalidad vascular [RR=0,93 (IC95%, 0,69-1,27)] fue la menor de todos los AINEs evaluados; c) ibuprofeno incrementó la mortalidad pero de forma no significativa (RR=1,90; IC95%, 0,56-6,41), d) Todos los AINEs estudiados aumentaron el riesgo de insuficiencia cardíaca al doble.

En el año 2011 el Dr. Sven Trelle *et al.* de Instituto Medicina Social y Preventiva de la Universidad de Berna, Suiza, publicaron un estudio meta-analítico en red sobre la seguridad cardiovascular de los AINE⁽³¹⁾. Se incluyeron 31 ensayos clínicos publicados hasta el 2009, en 116 429 pacientes y con más de 115 000 años-paciente de seguimiento. Los participantes fueron aleatorizados a naproxeno, ibuprofeno, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib o placebo⁽³¹⁾. Los hallazgos más importantes fueron los siguientes: a) Existe una variación significativa en la seguridad cardiovascular entre los diferentes AINEs analizados, b) El AINE con menor riesgo cardiovascular es naproxeno, c) Los AINEs que superan el 30% de riesgo en varios resultados cardiovasculares son ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxib y lumiracoxib, c) No es posible afirmar que el riesgo vascular está restringido a los coxibs exclusivamente y d) Es posible aceptar un riesgo de 1.3 para utilizar un AINEs^(31,32). Ver Tabla 1.

McGettigan *et al.*⁽³³⁾ del Hull York Medical School en el Reino Unido, publicaron una revisión sistemática sobre el riesgo cardiovascular de los AINEs a dosis usuales en la comunidad; incluyendo a 30 estudios de casos y controles, 184 946 eventos cardiovasculares, 21 estudios de cohorte y descripción de resultados de

más de 2.7 millones de individuos expuestos. El mayor riesgo cardiovascular fue con etoricoxib 2,05 (odds ratio, intervalo de confianza: 1,45-2,88), etodolac 1,55 (1,28-1,87) rofecoxib 1,45 (95% intervalo de confianza 1,33, 1,59), seguidos por diclofenaco 1,40 (1,27, 1,55); los AINEs con menor riesgo fueron ibuprofeno 1,18 (1,11-1,25) y naproxeno 1,09 (1,02, 1,16). Resulta de gran interés notar que con estos resultados sobre la seguridad cardiovascular de los AINEs, 74 listas de medicamentos esenciales de países de altos, medianos y bajos ingresos mantengan hasta el año 2013 en sus listas al diclofenaco, mientras que naproxeno –el AINEs más seguro desde el punto de vista cardiovascular- solo se encuentra en 27 de dichas listas en los países investigados⁽³⁴⁾.

Mecanismo de la cardiotoxicidad inducida por AINEs

Las investigaciones realizadas sobre la cardiotoxicidad de los AINEs advierten que el riesgo cardiovascular está relacionado con todos los AINEs estudiados, aunque con importantes diferencias. Estos hallazgos deben propiciar una investigación adicional sobre la base fisiopatológica de la relación de los eventos cardiovasculares y los AINEs. A la hipótesis de un desbalance ente la prostaciclina y el tromboxano A2 que aumenta el riesgo

Tabla 1. Estudios metaanalíticos sobre seguridad de AINEs.

AINEs	Complicación Gastrointestinal (Riesgo Relativo, Intervalo de confianza 95%) (Castellsague <i>et al.</i> 2012) ⁽²⁸⁾	Hemorragia Digestiva Alta (Riesgo Relativo, Intervalo de confianza 95%) (Massó <i>et al.</i> 2010) ⁽²⁹⁾	Infarto de Miocardio (Riesgo Relativo, Intervalo de confianza 95%) (Trelle S, 2011) ⁽³¹⁾	Muerte cardiovascular (Riesgo Relativo, Intervalo de confianza 95%) (Trelle S, 2011) ⁽³¹⁾	Ictus (Riesgo Relativo, Intervalo de confianza 95%) (Trelle S, 2011) ⁽³¹⁾	Disfunción renal inducido por coxibs (Riesgo Relativo, Intervalo de confianza 95%) (Zhang <i>et al.</i> 2006) ⁽³⁵⁾
azapropazone	18,45 (10,99 -0,97)					
aceclofenac	1,43 (0,65 -3,15)	1,44 (0,65-3,2)				
celecoxib	1,45 (1,17-,81)	1,42 (0,85-2,37)	1,35(0,71-2,72)	2,07 (0,98- 4,55)	1,12 (0,60-2,06)	0,61 (0,40-0,94)
Diclofenac	3,34 (2,79-3,99)	3,98 (3,36-4,72)	0,82(0,29-2,20)	3,98 (1,48-12,70)	2,86 (1,09-8,36)	
diflunisal	4,37 (1,07-17,81)					
Etoricoxib			0,75(0,23-2,39)	4,07 (1,23-15,70)	2,67 (0,82-8,72)	0,59 (0,10-3,32)
Fenoprofen						
ibuprofeno	1,84 (1,54-2,20)	2,69 (2,17-3,33)	1,61(0,50-5,77)	2,39 (0,69-8,64)	3,36 (1,00-11,60)	
Indomethacin	4,14 (2,91-5,90)	5,40 (4,16-7,00)				
Ketoprofen	3,92 (2,70-5,69)	5,57 (3,94-7,87)				
ketorolac	11,50 (5,56-23,78)	14,54 (5,87-36,04)				
lumiracoxib:			2,00 (0,71-6,21)	1,89 (0,64-7,09)	2,81 (1,05-7,48)	0,75 (0,17-3,32)
meloxicam	3,47 (2,19-5,50),	4,15 (2,59-6,64)				
naproxeno	4,10 (3,22-5,23),	5,63 (3,83-8,28)	0,82(0,37-1,67)	0,98 (0,41-2,37)	1,76 (0,91-3,33)	
nimesulide	3,83 (3,20-4,60)					
Piroxicam	7,43 (5,19-10,63)	9,94 (5,99-16,50)				
rofecoxib	2,32 (1,89-2,86)	2,12 (IC95%, 1,59-2,84)	2,12 (1,26-3,56)	1,58 (0,88-2,84)	1,07 (0,60-1,82)	2,31 (1,05-5,07)
Sulindac	2,89 (1,90-4,42)					
Tolmetin						
tenoxicam	4,10 (2,16-7,79)					
Valdecoxib/ parecoxib						1,68 (1,00-2,85)

de eventos trombóticos, deben agregarse otros. Se han postulado un efecto diferenciado de cada uno de los AINEs sobre la síntesis de prostaciclina y el tromboxano A₂, producción de óxido nítrico y función endotelial, presión arterial, retención hídrica y otros efectos renales⁽³¹⁾. Es posible que la farmacocinética de los AINEs también estén implicados, así, fármacos con una vida media prolongada (Vgr. rofecoxib) que interfieren en mayor medida a la sistema COX-2 puedan explicar sus eventos adversos cardiovasculares.

Seguridad renal de los AINEs

El Dr. Jingjing Zhang *et al.* de la Escuela de Medicina de Harvard USA, en el año 2006 publicaron un estudio metaanalítico sobre la seguridad renal y cardiovascular de los coxibs, incluyendo 114 ensayos clínicos que abarcaron 116 094 participantes, con un total de 127 grupos de poblaciones estudiadas. Los coxibs evaluados fueron rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib. Se observó un total de 6 394 acontecimientos adversos (2 760 casos de edema periférico, 3 489 de hipertensión, 235 de disfunción renal) y 286 episodios de arritmia⁽³⁵⁾. Los principales hallazgos de este estudio fueron: a) La heterogeneidad de los efectos renales de los coxibs evaluado indica que estos efectos no son de clase, b) rofecoxib se asoció a un mayor riesgo de edema periférico, hipertensión e insuficiencia renal. Nderitu *et al.* en el año 2013 publicaron los resultados de un estudio metaanalítico sobre la influencia de los AINEs en la progresión de la falla renal crónica; encontrando que solo las dosis altas aumentan en forma significativa la progresión de dicha enfermedad⁽³⁶⁾.

En un estudio sobre riesgo de insuficiencia renal aguda en la población general asociado al uso de AINEs⁽³⁷⁾, usando una base de datos del Reino Unido con 386 916 pacientes con edades comprendidas entre 50 a 84 años, encontró un riesgo relativo de 3,2 (95% intervalo de confianza de 1,8-5,8). El riesgo relativo de los diferentes AINEs figuraron: meloxicam (8,05 IC 95% 1,98-32,81), Diclofenaco (3,2 IC 95% 1,38 – 7,05), Naproxeno (2,98 IC 95% 0,62-14,21), Ibuprofeno (2,64 IC 95% 1,01- 6,88). La incidencia de insuficiencia renal aguda encontrada en este estudio fue de 1,1 casos/100 000 personas año.

Otro estudio canadiense con una base de datos de 121 722 usuarios de AINE y con personas mayores de 65 años de edad, encontró asociación con insuficiencia renal aguda dentro de los primeros 30 días de uso, con riesgo relativo de 2,05 (IC 95% 1,61, 2,60); desagregando rofecoxib tuvo 2,31 (95% CI: 1,73, 3,08), naproxeno 2,42 (95% CI: 1,52-3,85), otros AINEs (diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, mefenamicacid, nabumetone, fenibutasona, piroxicam, salsalate, sulindac, tenoxicam, tiaprofenicacid y

tolmetin) 2,30 (95% CI: 1,60, 3,32) y celecoxib 1,54 (95% CI: 1,14, 2,09)⁽³⁸⁾.

A modo de referencia, antes de la era del consumo masivo de coxibs, un estudio publicado en el año 2000, los AINE más frecuentemente asociados (riesgo relativo) a insuficiencia renal aguda que requirieron hospitalización fueron: indometacina (2,40 IC 95% 1,44 - 4,00, Piroxicam (1,95 IC 95% 1,23 - 2,93), Fenoprofen (1,75 IC 95% 1,05 - 2,92 Ibuprofeno (1,63 IC 95% 1,23 - 2,08), Ketoprofeno (1,55 IC 95% 0,54 – 4,4), diclofenaco (1,47 IC 95% 0,49 - 4,39), Sulindac (1,40 IC 95% 0,74 - 2,66), Naproxen (1,03 IC 95% 0,68 - 1,56)⁽³⁹⁾.

Mecanismo de la nefrotoxicidad inducido por AINEs

La COX-1 cumple un rol fundamental en la fisiología renal, mediante varias prostaglandinas (prostaciclina, PGE₂ y PGD₂) dilatan la vasculatura renal, disminuyen la resistencia vascular renal e incrementa la perfusión renal. El resultado es la redistribución del flujo renal de la corteza renal a la nefronas en la región intramedular. Es posible deducir que la inhibición de la COX-1 podría disminuir la perfusión renal total y redistribuir el flujo renal a la corteza, proceso que conduciría a vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y en algunos casos a insuficiencia renal aguda⁽⁵⁾.

Los AINEs inhiben la enzima COX-1 y COX-2, los trastornos renales varían de acuerdo a la selectividad a estas dos enzimas y las dosis y tiempo administrados. La nefrotoxicidad por AINEs es muy rara en personas sanas, sin embargo en pacientes adultos mayores y aquellos con comorbilidades (Vgr. Falla cardiaca, cirrosis hepática y enfermedad renal crónica) e interacción medicamentosa (Vgr inhibidores de la enzima convertasa, diuréticos) pueden desarrollar insuficiencia renal aguda.

Las principales reacciones adversas de los AINEs a nivel del sistema renal son insuficiencia renal aguda por cambios en la hemodinámica renal, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial o necrosis papilar, así como trastorno hidroelectrolíticos (hiponatremia e hiperkalemia), hipertensión y edema.

Los coxibs no están exentos de reacciones adversas renales. La conceptualización del COX-2 como una enzima “inducible”, actualmente se sabe que no es real cuando se trata del tejido renal, a este nivel es una enzima constitutiva (producción constante) que se expresa a nivel de la corteza, macula densa, rama ascendente gruesa del Asa de Henle, células intersticiales medular, papila renal y podocitos. La expresión de la COX-2 esta incrementada en isquemia renal, estado de depleción de ClNa, por consiguiente los prostanoides

derivados de la COX-2 juegan un rol importante en el mantenimiento de la irrigación sanguínea de la medula, excreción de sal y presión arterial. Otro mecanismo adicional es que la COX-2 interviene en la liberación de renina a nivel renal. La inhibición de la COX-2 puede producir isquemia renal, trastorno electrolítico y elevación de la presión arterial, conduciendo a la retención de fluidos y disminución de la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, debe aclararse que la nefrotoxicidad por AINEs aparentemente no es un efecto de clase de los coxibs⁽³⁸⁾.

En conclusión, la seguridad de los AINEs actualmente disponibles, analizados bajo criterios de gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad, difieren de manera ostensible, sin embargo, es posible afirmar de manera general, que los AINEs más seguros siguen siendo naproxeno e ibuprofeno, asociado o no con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2 si hay riesgo incrementado de gastrolesividad; teniendo la alternativa de usar coxibs en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad úlcero-péptica y sin comorbilidad cardiaca. La Tabla 2 presenta las principales recomendaciones

Tabla 2. Uso seguro de los AINEs: recomendaciones seleccionadas del Consenso SER-SEC-AEG 2014⁽⁴⁰⁾

Eficacia

1. La eficacia de los AINEs tradicionales es similar a la de los coxibs. No se demostró que un AINE es superior a otro.

Tiempo de uso

2. Los AINEs se deben prescribir a la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible. En general, se debe considerar otras opciones de tratamiento antes de prescribir AINE.
3. El uso continuado a largo plazo con AINEs puede justificarse en ciertas condiciones, tales como la espondilitis anquilosante.

Calidad de vida

4. Los AINEs conducen a una mejora en la calidad de vida de los pacientes con patología reumatológica crónica o aguda.

Estratificación de Riesgo cardiovascular

5. En todos los pacientes que utilizan crónicamente AINEs debe estimarse el riesgo cardiovascular en forma sistemática y por lo menos una vez al año.

Complicaciones cardiovasculares asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroides

6. La administración de AINE se asocia a un incremento de riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo (SCA) u otros episodios CV de carácter aterotrombótico (accidente cerebro-vascular y problemas arteriales periféricos).
7. El incremento de riesgo CV varía mucho dependiendo del tipo de AINE utilizado. El naproxeno es uno de los AINE más seguros en cuanto a riesgo CV. Rofecoxib, diclofenaco, indometacina, etoricoxib y etodolaco son los AINE con más riesgo CV.

Uso de anticoagulantes

8. La combinación de anticoagulantes (warfarina, dicumarínicos, etc.) con AINE se debe evitar. En caso de ser absolutamente necesario, los COXIB parecen asociarse a menor riesgo de complicaciones hemorrágicas...

Uso de antiagregantes

9. Se debe evitar la utilización de AINE, incluso a corto plazo, en pacientes con infarto agudo de miocardio previo que toman Ácido acetilsalicílico (AAS), ya que se asocia a incremento del riesgo CV. En pacientes que toman AAS a dosis bajas, la asociación con ibuprofeno y naproxeno interfiere con el efecto antiagregante del AAS, por lo que se debe evitar usarlos conjuntamente.
10. En los pacientes que toman AAS para prevenir episodios cardiovasculares que requieran tratamiento crónico con AINE, los COXIB son una opción terapéutica a considerar...

Riesgo gastrointestinal

11. Se debe realizar una evaluación personalizada del perfil de riesgo GI basal de cada paciente y del AINE a utilizar.
12. La edad superior a 60 años es factor de riesgo por sí solo para la aparición de complicaciones GI en pacientes que toman AINE, y este riesgo aumenta de forma progresiva con la edad.
13. La presencia de antecedentes de úlcera péptica gastroduodenal, complicada o no complicada, es factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones GI en pacientes que toman AINE.
14. No se recomienda usar 2 o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio *sí aumenta la toxicidad*.
15. El riesgo de complicaciones GI aumenta si se usan dosis altas de AINE de forma mantenida. El riesgo de complicaciones GI es constante durante todo el tiempo que se mantiene el tratamiento con AINE...
16. La coadministración de AAS y paracetamol no parece incrementar el daño mucoso gastroduodenal con respecto al uso de AAS solo, por lo que, en caso necesario, pueden ser utilizados conjuntamente en estas circunstancias.

Complicaciones gastrointestinales asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroides

17. El uso de AINE se asocia a aumento del riesgo de lesiones y complicaciones del tracto GI alto y bajo.
18. No se recomienda el uso de antagonistas H2 para la prevención de las complicaciones GI de los AINE.
19. El uso de IBP asociado a un AINE no selectivo es una estrategia válida para la prevención de las complicaciones GI altas de los AINE en pacientes de riesgo.
20. El uso de AAS a dosis bajas aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de complicaciones GI, por lo que a los pacientes con factores de riesgo GI se les debe prescribir gastroprotección...

Riesgo renal

21. En los enfermos reumáticos crónicos que reciben AINE deberá evaluarse la función renal mediante estimación del filtrado glomerular. En los enfermos reumáticos crónicos que reciben AINE deberá evaluarse la función renal al menos una vez al año.
22. En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, con comorbilidad renal y/o CV asociada, no se recomienda el empleo de AINE, salvo en situaciones especiales y con estricta vigilancia clínica. En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, o con comorbilidad renal y/o CV asociada, deberá evitarse el empleo de dosis de AINE mayores a las recomendadas, especialmente COXIB. En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 el empleo de AINE está contraindicado.

Postoperatorio

23. Se recomienda el uso de la combinación paracetamol-AINE en el dolor postoperatorio a corto plazo, siempre y cuando no haya contraindicación para la administración de estos últimos. No puede priorizarse un AINE sobre otro en su uso postoperatorio. La combinación en cuanto a dosis y tipo de fármacos a usarse en el postoperatorio debe ser balanceada de forma empírica.

sobre el uso seguro de los AINEs a tomarse en cuenta para su utilización racional y razonada ⁽⁴⁰⁾.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):883-90.
- Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of breast cancer: the Case-Control Surveillance Study revisited. *Am J Epidemiol*. 2005;162:165-170.
- Etminan M1, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2003 Jul 19;327(7407):128.
- Dyer C. Benoxaprofen case makes legal history. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jul 4;295(6589):39-40.
- Batlouni M. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects]. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Apr;94(4):556-63. [Article in Portuguese]
- Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*. 1993 Mar 25;268(9):6610-4.
- Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008 Sep 20;11(2):81s-110s.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001 Aug 22-29;286(8):954-9.
- Mitchell JA, Evans TW. Cyclooxygenase-2 as a therapeutic target. *Inflamm Res*. 1998 Oct;47 Suppl 2:S88-92.
- Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sculli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007 Jan;82(1-4):85-94.
- Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol*. 2005 Jun;145(3):275-82.
- Langenbach R, Morham SG, Tian HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell*. 1995 Nov 3;83(3):483-92.
- Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to non-steroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Mar;300(3):754-61.
- Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*. 2000 Sep;119(3):706-14.
- Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*. 1979 Sep;77(3):433-43.
- Gretzer B, Maricic N, Respondek M, Schuligoi R, Peskar BM. Effects of specific inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge. *Br J Pharmacol*. 2001 Apr;132(7):1565-73.
- Maricic N, Ehrlich K, Gretzer B, Schuligoi R, Respondek M, Peskar BM. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors aggravate ischaemia-reperfusion injury in the rat stomach. *Br J Pharmacol*. 1999 Dec;128(8):1659-66.
- Wallace JL, Miller MJ. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology*. 2000 Aug;119(2):512-20.
- Ehrlich K, Sicking C, Respondek M, Peskar BM. Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defense in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Jan;308(1):277-83.
- Perini RF, Ma L, Wallace JL. Mucosal repair and COX-2 inhibition. *Curr Pharm Des*. 2003;9(27):2207-11.
- Ma L, del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: Shifting the angiogenic balance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 1;99(20):13243-7.
- Jackson LM, Wu KC, Mahida YR, Jenkins D, Hawkey CJ. Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut*. 2000 Dec;47(6):762-70.
- Tanaka A, Hatazawa R, Takahira Y, Izumi N, Filaretova L, Takeuchi K. Preconditioning stress prevents cold restraint stress-induced gastric lesions in rats: roles of COX-1, COX-2, and PLA2. *Dig Dis Sci*. 2007 Feb;52(2):478-87.
- Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel non-steroidal anti-inflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed*. 2007 Aug;78(2):96-110.
- Henry D, McGettigan P. Selective COX-2 inhibitors: a promise unfulfilled? *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):790-4.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
- Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among non-steroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1592-601. doi: 10.1002/art.27412.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam. Doc. Ref. EMEA/265144/2007. London: EMEA; 2007.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098
- McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388.

35. Zhang J, Ding EL, Song Y. [Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials.](#) JAMA. 2006 Oct 4;296(13):1619-32.
36. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review.](#) Fam Pract. 2013 Jun;30(3):247-55. doi: 10.1093/fampra/cms086.
37. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population.](#) Am J Kidney Dis. 2005 Mar;45(3):531-9.
38. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. [Association of selective and conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis.](#) Am J Epidemiol. 2006 Nov 1;164(9):881-9.
39. Griffin MR, Yared A, Ray WA. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons.](#) Am J Epidemiol. 2000 Mar 1;151(5):488-96.
40. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquívias G, Pérez-Aís A, et al. [Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas \(SER-SEC-AEG\).](#) Reumatol Clin. 2014;10(2):68-84.

Correspondencia:

Teodoro Oscanoa-Espinoza

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Av. Grau 800. Lima 13, Perú.

E-mail: tjoscanoae@gmail.com; teodoro.oscanoae@essalud.gob.pe