



Antiinflamatorios no esteroideos: farmacodinámica, reacciones adversas e indicaciones en reumatología

B.C. Garrido López, F. Navarro Sarabia
y E.M. Montero Martín

Unidad de Gestión de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla. España.

Introducción

Bajo el concepto de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se agrupan una serie de principios activos pertenecientes a diferentes familias químicas que poseen actividad analgésica, antitérmica y, en su mayoría, antiinflamatoria. Son de origen no esteroideo (a diferencia de los glucocorticoesteroides antiinflamatorios), presentan evidentes diferencias respecto a los analgésicos opioides y son frecuentemente conocidos por su acrónimo AINE¹.

Clasificación de los AINE según su grupo químico

Esta clasificación se recoge en la tabla 1.

Mecanismo de acción. Dianas enzimáticas de los AINE

Cuando determinados estímulos (traumatismos, enzimas lisosomales liberadas por leucocitos en la inflamación)¹ alteran las membranas celulares, la fosfolipasa A₂ actúa sobre los fosfolípidos de membrana y libera ácido araquidónico (AA) precursor de los eicosanoides que participan en mecanismos de inflamación, dolor y fiebre².

El AA es el origen de una cascada de varias vías biosintéticas; una de ellas implica la intervención de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y 2 (COX-2)¹ que lo transforman en prosta-

PUNTOS CLAVE

Concepto. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de principios activos con actividad analgésica, antiinflamatoria y antitérmica.

Mecanismo de acción. Sus efectos terapéuticos se deben a la inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2 que transforman el ácido araquidónico, liberado por daño celular, en prostaglandinas. Tienen acción antiinflamatoria, analgésica, antitérmica, uricosúrica y antiagregante plaquetaria.

Reacciones adversas. Las reacciones adversas de los AINE son frecuentes, y entre ellas destacan las gastrointestinales, cardiovasculares y renales.

En pacientes con alto riesgo los AINE-tradicionales(t) se deben combinar con gastroprotección o sustituir por inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB). En pacientes con riesgo cardiovascular los COXIB están contraindicados y los AINE-t se deben utilizar con precaución. Se debe instaurar un tratamiento con la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.

Indicaciones. Los AINE están indicados en numerosas enfermedades reumatológicas por su acción analgésica y antiinflamatoria. Se ha demostrado que los AINE tópicos son tan eficaces y más seguros que el tratamiento oral en aquellas patologías de intensidad moderada que afectan a pocas articulaciones.

glandina (PG) PGG₂ y PGH₂. Son precisamente estas enzimas, la COX-1 y la COX-2, las dianas de los AINE, que al ser inhibidas de manera reversible (salvo en el caso del ácido acetilsalicílico [AAS]) determinarán tanto sus efectos terapéuticos como sus reacciones adversas.

La COX-1 es una enzima constitutiva responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas tales como la citoprotección de la mucosa gástrica, trombogénesis plaquetaria, hemodinámica renal o diferenciación de macrófagos¹⁻³.

La COX-2 es una enzima inductible, producto de un gen con un elevado nivel de regulación, que cataliza la producción local de prostaglandinas en situaciones fisiológicas y patológicas^{1,3}. En condiciones basales su expresión está muy

TABLA 1

Clasificación química de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Grupo químico	AINE
Ácidos acéticos	Aceclofenaco
	Diclofenaco
	Indometacina
	Ketorolaco
	Sulindaco
Ácidos antranílicos	Tolmetina
	Ácido mefenámico
Ácidos propiónicos	Fenoprofeno
	Flurbiprofeno
	Ibuprofeno
	Ketoprofeno
	Naproxeno
Inhibidores de la COX-2	Celecoxib
	Etoricoxib
	Parecoxib
Oxicams	Lornoxicam
	Meloxicam
	Piroxicam
	Tenoxicam
Paraaminofenoles	Paracetamol
Pirazonas	Metamizol
	Propifenazona
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico
	Diflunisal
	Salicilato sódico

restringida, aunque se detectan niveles constitutivamente elevados en el sistema nervioso central, conducto deferente y corteza renal, en consonancia con su implicación en la neurotransmisión, reproducción y fisiología renal. Además, su expresión es inducida por diversos mediadores asociados con la inflamación y el crecimiento celular (interferón γ , factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina 1, factores de crecimiento, etc.) y tiene un papel esencial en la inflamación, el dolor, la fiebre y la proliferación celular normal y patológica^{1,2}.

Sobre la base del descubrimiento de ambas isoformas de la ciclooxigenasa se han desarrollado y comercializado inhibidores de la COX-2 altamente selectivos (COXIB) (tabla 1), asumiendo que podrían ser más seguros que los AINE tradicionales (AINE-t) pero sin pérdida de la eficacia².

A partir del AA, múltiples sintetas e isomerasas catalizan la formación de los eicosanoides activos importantes: prostaciclina (PGI₂), tromboxano A₂ (TXA₂), prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaglandina D₂ (PGD₂) y prostaglandina F_{2 α} (PGF_{2 α}). Existen otras vías derivadas del AA como la de las lipooxigenasas, que originan leucotrienos e hidroperoxieicosatetraenoico, y otras no enzimáticas que dan lugar a los isoprostanos. Sobre ellas los AINE no tienen poder inhibitorio, lo cual evidencia la limitación de estos fármacos en el control de procesos en los que intervienen numerosos mediadores¹ (fig. 1).

La actividad antiinflamatoria de los AINE se produce principalmente mediante inhibición de las vías de las COX,

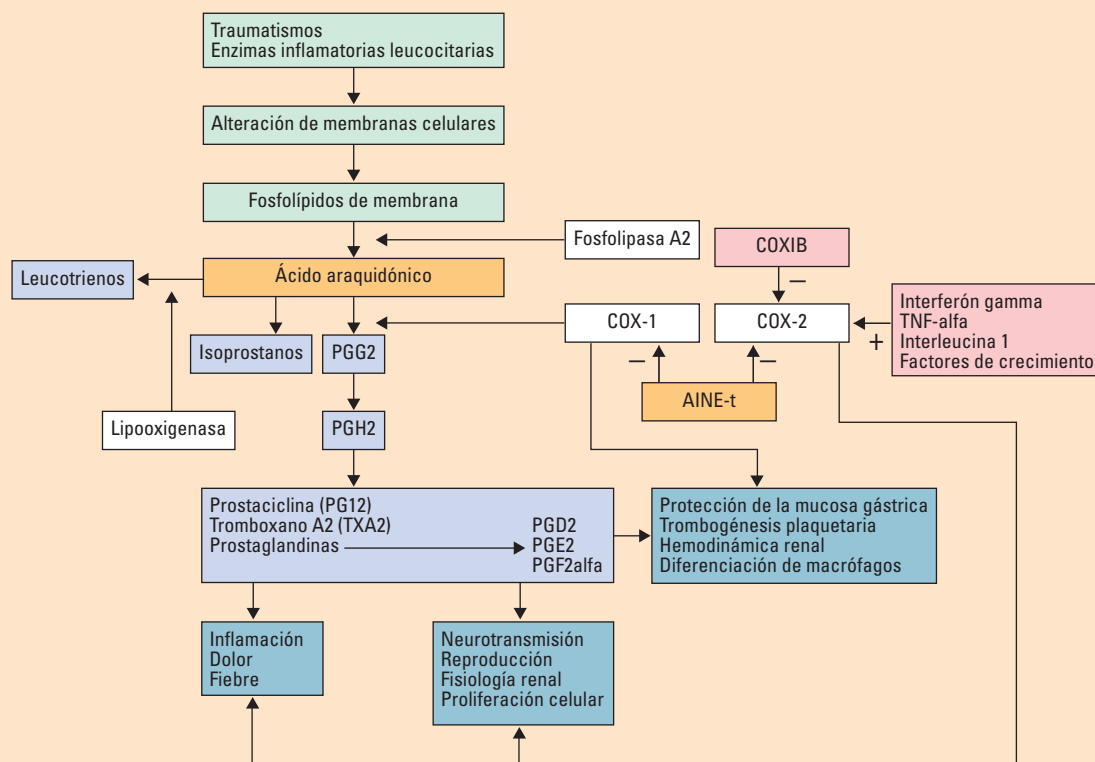


Fig. 1. Cascada biosintética derivada del ácido araquidónico. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: ciclooxigenasa; COXIB: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa; PG: prostaglandina.

Fuente: Feria M¹, Wagner W² y Richardson C³.

pero varios de ellos tienen posibles mecanismos de acción adicionales, incluyendo la inhibición de la quimiotaxis, la regulación a la baja de la producción de interleucina 1, menor producción de radicales libres y radicales superóxido e interferencia con eventos intracelulares mediados por calcio².

Factores que determinan la eficacia y efectos adversos de los AINE

La eficacia y los efectos adversos de los AINE dependen de múltiples factores como la selectividad relativa por cada isoforma de la COX, la variabilidad genética de la misma y de las enzimas metabolizadoras de los AINE, la concentración plasmática y semivida del AINE, las interacciones farmacológicas y características del paciente, las diferencias en la actividad de las COX en los diversos tejidos, su susceptibilidad a la acción inhibitoria de los AINE, la capacidad relativa de éstos de inhibir la síntesis de cada COX en exudados inflamatorios frente a la de inhibir la migración leucocitaria, así como las peculiaridades farmacocinéticas que condicionan una diferente difusión tisular, celular o subcelular¹.

Principales acciones terapéuticas de los AINE

Acción antiinflamatoria

La inflamación defiende al organismo frente a agresiones (infecciones, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo, etc.).

Los AINE son generalmente más eficaces frente a la inflamación aguda, inhibiendo la síntesis de PG y tromboxanos, reduciendo por ello la actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, la actividad vasodilatadora y quimiotáctica e interfiriendo en diversas funciones de los neutrófilos (adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de radicales libres); algunos AINE inhiben el aumento de la expresión de determinadas moléculas de adhesión celular (por ejemplo, selectina E, ICAM-1 y VCAM-1) en células endoteliales estimuladas, interfiriendo en el proceso de migración de los leucocitos hacia el foco inflamatorio. También interfieren en la síntesis de mediadores lipídicos inflamatorios derivados del AA.

Las PG estables (E1, E2 e I2) poseen propiedades tanto pro como antiinflamatorias, por lo que dependiendo del efecto que predomine en una fase inflamatoria concreta los AINE pueden desencadenar el efecto contrario al esperado¹.

Acción analgésica

A nivel periférico, las PG liberadas por el traumatismo o la inflamación aumentan la sensibilidad de los nociceptores a mediadores allí liberados (por ejemplo, histamina o bradicina).

A nivel central, la PGE2 ejerce un bloqueo sobre la transmisión glicinérgica de carácter inhibitorio, favoreciendo

la hiperexcitabilidad. La inhibición de la COX-2 impide este bloqueo disminuyendo la hiperexcitabilidad.

Los AINE son especialmente eficaces frente al dolor originado en escenarios inflamatorios agudos con participación relevante de las PG (por ejemplo, dismenorreas y metástasis óseas con intensa actividad osteoclástica)¹.

Las propiedades antiinflamatorias de los AINE los hacen de mayor utilidad en el manejo de los trastornos en los que el dolor se relaciona con la intensidad del proceso inflamatorio².

Acción antitérmica

La fiebre se desencadena ante la infección, lesión tisular, inflamación, rechazo de tejidos, tumores, etc., y sirve para alertar de situaciones anómalas potencialmente lesivas y para desencadenar mecanismos fisiológicos de defensa.

El reconocimiento de pirógenos endógenos (citocinas e interferones) o tóxicos (endotoxinas o lipopolisacáridos liberados de bacterias gramnegativas) origina la síntesis de PG, principalmente PGE2. Los AINE, al inhibir la COX-2, disminuyen las concentraciones centrales de PGE2¹.

Acción antiagregante plaquetaria

Es consecuencia del efecto inhibitorio sobre la COX-1 y particularmente relevante en el caso del AAS, el cual produce una inhibición irreversible que dura toda la vida de la plaqueta (8-11 días). Se produce entonces un marcado descenso de las concentraciones de TXA2 plaquetario, responsable de parte de los mecanismos que induce la agregación plaquetaria¹.

Acción uricosúrica

Limitan la reabsorción en el túbulo renal del ácido úrico. Esta acción sólo la tienen algunos AINE como altas dosis de salicilato, fenilbutazona y sulfipirazona.

Reacciones adversas comunes de los AINE

Las reacciones adversas por AINE son frecuentes y, en ocasiones, graves, poniendo la vida del paciente en riesgo. La tasa de reacciones adversas es superior al 25%, siendo los eventos gastrointestinales los más frecuentes.

Reacciones gastrointestinales

Los AINE-t favorecen la aparición de úlceras gástricas y duodenales, y sus complicaciones como sangrado y perforación. Estas reacciones adversas dependen de la dosis administrada y de factores de riesgo individuales. Actúan de forma local alterando la integridad celular de la mucosa gástrica y a nivel sistémico reduciendo el nivel de PG que protege la mu-

cosa gástrica. Se considera que el menos gastrolesivo es ibuprofeno, seguido por diclofenaco y seguramente por aceclofenaco, pero existen pocos estudios al respecto. Se consideran de riesgo intermedio naproxeno, dexketoprofeno, ketoprofeno e indometacina. En un metaanálisis no se observaron diferencias entre naproxeno y diclofenaco en la incidencia de complicaciones gastrointestinales⁴; sin embargo, otro identifica el riesgo de complicaciones gastrointestinales graves superior en el tratamiento con naproxeno, seguido por diclofenaco e ibuprofeno⁵. Ketorolaco y piroxicam se asocian a un riesgo superior al de otros AINE⁶.

La sustitución de AINE-t por COXIB o la combinación con gastroprotectores, especialmente en pacientes con alto riesgo (mayores de 65 años, antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, uso concomitante de corticoides o anticoagulantes, comorbilidad grave o que precisan un tratamiento prolongado o con altas dosis⁷) puede reducir la lesión gastrointestinal⁸⁻¹¹. Se consideran estrategias igualmente eficaces, con un coste inferior la que asocia AINE-t e inhibidores de la bomba de protones¹².

Existen ensayos que comparan COXIB con AINE-t y con placebo, y los COXIB muestran una eficacia en el alivio del dolor similar a los AINE-t, con reducción en el número de complicaciones de las úlceras pépticas. En uno de ellos, aleatorizado y controlado, comparando celecoxib, diclofenaco y placebo en 600 pacientes, se demostró igual eficacia de ambos fármacos con más efectos adversos gastrointestinales en el grupo de diclofenaco¹³.

Un estudio similar comparando celecoxib con diclofenaco más omeprazol en pacientes con artrosis y artritis reumatoide (AR) reveló menos eventos gastrointestinales en el grupo de celecoxib¹⁴.

Una reciente revisión sistemática de la Cochrane Library concluye que los COXIB ofrecerían mayor seguridad que los AINE-t y que misoprostol, los IBP y los antagonistas del receptor de la histamina-2 (antiH2) en dosis doble son eficaces en la prevención de las úlceras duodenales y gástricas crónicas relacionadas con AINE. Los IBP presentan un perfil superior al resto de los gastroprotectores en cuanto a efectos adversos y tolerabilidad¹⁵.

Otra revisión sistemática, analizando 112 estudios controlados aleatorizados con un total de 74.666 pacientes, incluidos los tres estudios con mayor muestra (CLASS, VIGOR y TARGET), concluye que excepto cuando los AINE-t se asocian a IBP, antiH2 o misoprostol, el uso de COXIB reduce las úlceras sintomáticas por AINE-t en un 50-90%¹⁶.

En pacientes en tratamiento con COXIB, la adición de ácido acetilsalicílico en dosis antiagregante aumenta el riesgo de complicaciones ulcerosas, por lo que en estos casos podría ser más coste efectivo el tratamiento con AINE-t más gastroprotección¹¹.

Los COXIB también parecen ser seguros a corto plazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal¹⁷.

Reacciones cardiovasculares

Los COXIB y algunos AINE-t han sido relacionados con un incremento en el riesgo cardiovascular al favorecer la atero-

trombosis. Parece que la inhibición de la COX-2 estimula la proagregación plaquetaria y la vasoconstricción^{18,19}.

El estudio APPROVe demostró un aumento de eventos cardiovasculares graves en pacientes en tratamiento con rofecoxib. Tras la publicación de este estudio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios suspendió su comercialización²⁰.

En un metaanálisis reciente, en el que se incluyen seis ensayos clínicos en los que se compara celecoxib y placebo, y que agrupan a 7.950 pacientes, se concluye que existe un mayor riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con un riesgo cardiovascular basal elevado²¹.

Un estudio observacional realizado en la población danesa evaluó los AINE-t y el riesgo de eventos cardiovasculares en la población sana, concluyendo que existe en estos pacientes un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), especialmente con dosis elevadas²². En todo caso, el riesgo absoluto de IAM o muerte es bajo, por lo que se precisa tratar a un gran número de pacientes para causar daño, a diferencia de los pacientes con cardiopatía ya establecida. Según los resultados, el AINE que más riesgo produce, aparte de los COXIB, es diclofenaco. Ibuprofeno en dosis bajas y naproxeno son los más seguros. Varios estudios observacionales^{23,24}, un metaanálisis²⁵ y una revisión sistemática²⁶ han sugerido un aumento en el riesgo cardiovascular con la toma de AINE-t incluido ibuprofeno y diclofenaco, que aumenta más aún en pacientes con riesgo basal alto (fig. 2).

En pacientes con riesgo cardiovascular los COXIB están contraindicados y los AINE-t deben ser usados con precaución (nivel de evidencia Ia)²⁷.

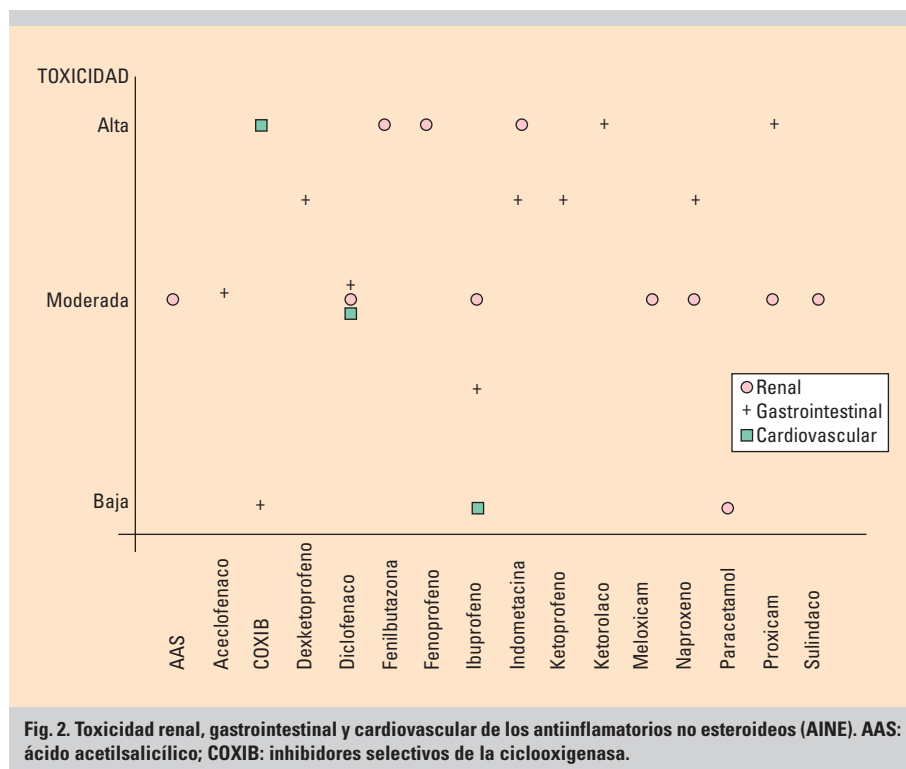
Reacciones renales

Las dos isoformas de la COX desempeñan funciones muy importantes en la fisiología renal. Incrementan la producción de PG ante situaciones patológicas (hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.) manteniendo la velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal.

A nivel renal, los AINE pueden desencadenar nefropatías agudas: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal. El riesgo es relativamente alto con fenoprofeno, indometacina o fenilbutazona; intermedio con naproxeno, ibuprofeno, sulindaco, diclofenaco, piroxicam, meloxicam y AAS en dosis moderadas y muy bajo para paracetamol. Los COXIB parecen situarse a nivel intermedio¹.

Otro efecto potencialmente grave es la hiperpotasemia que obedece a un doble mecanismo: reduce la secreción de potasio y favorecen la retención de Na⁺, disminuyendo su intercambio con el potasio. El mayor riesgo se da en pacientes que toman suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o IECA, con insuficiencia cardíaca, diabetes o mieloma múltiple. Indometacina está especialmente relacionada con la hiperpotasemia, siendo este efecto reversible tras la retirada.

La toxicidad renal crónica es una nefropatía intersticial que sólo mejora con la retirada del tratamiento y que puede evolucionar a insuficiencia renal terminal.



Indometacina es el agente más nefrotóxico, seguido de fenoprofeno, sulindaco, piroxicam y meloxicam, los salicilatos no acetilados parecen respetar en mayor grado la función renal. No debe descartarse este efecto en ninguno de los AINE¹.

Reacciones de hipersensibilidad

La rinitis alérgica, el edema angioneurótico, las erupciones maculopapulares, la urticaria generalizada, el asma bronquial, la hipotensión o el shock anafiláctico aparecen en el 1-2% de los pacientes en tratamiento con AINE. De carácter pseudoalérgico predominan la rinorrea, la vasodilatación facial y el asma bronquial.

Son relativamente frecuentes las reacciones dérmicas leves como prurito, erupciones cutáneas inespecíficas y erupciones fijas. Menos frecuentes pero más graves son el eritema multiforme (que puede llegar a alcanzar la gravedad del síndrome de Stevens-Johnson), la púrpura, la fotodermatitis (preferentemente asociada a derivados del ácido propiónico) y la necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell, excepcional pero muy grave, y asociada a la administración de diversos AINE (fenbuprofeno, piroxicam, diflunisal, diclofenaco, paracetamol). Los COXIB pueden originar también este tipo de reacciones¹.

Reacciones hematológicas

Entre las reacciones graves cabría destacar la agranulocitosis y la anemia aplásica. Algunas están relacionadas con la acti-

vidad antiagregante plaquetaria o con una condición especial del paciente (por ejemplo, episodios hemolíticos en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)¹.

Recomendaciones de uso de los AINE en enfermedades reumatológicas

Artrosis

Las guías clínicas sobre el tratamiento de la artrosis recomiendan el uso de paracetamol como fármaco de primera línea⁸ y añadir o sustituir por otros AINE cuando exista ineficacia. Hay controversia sobre el perfil de seguridad y eficacia de paracetamol comparado con el de los demás AINE; existen pocos ensayos comparativos.

En un ensayo clínico reciente²⁸ comparando la eficacia y la seguridad de ibuprofeno, paracetamol y la combinación de ambos, concluye que la estrategia de combinación tiene beneficios a corto y largo plazo en el alivio del dolor y mejoría de la función física y calidad de vida, aunque el riesgo de pérdidas de sangre por el tubo digestivo también fueron superiores en este grupo. Por otro lado, paracetamol en monoterapia indujo un descenso similar en la hemoglobina que ibuprofeno. Otro estudio comparando rofecoxib, celecoxib y paracetamol mostró superioridad de los COXIB en el alivio del dolor con una incidencia de los efectos adversos similar en todos los grupos de tratamiento²⁹.

Las aplicaciones tópicas de AINE son eficaces y más seguras que el tratamiento oral, por lo que pueden ser de elección en casos de dolor moderado y circunscrito³⁰. Dos estudios han demostrado la superioridad de diclofenaco tópico frente a placebo^{31,32}. Waikukul et al³³ compararon el tratamiento con diclofenaco frente a ketoprofeno tópicos y Dickson et al³⁴ piroxicam tópico con ibuprofeno oral. En ambos ensayos se demostró igualdad de eficacia entre los tratamientos.

Por otro lado, los AINE tópicos tienen un buen nivel de seguridad, siendo las reacciones locales el principal efecto adverso, aunque no aparecen en tasas superiores al grupo placebo²⁷.

Los AINE se pueden utilizar en la artrosis con un nivel de evidencia 1A, preferiblemente utilizando la mínima dosis eficaz y el menor tiempo posible²⁷. Una revisión sistemática realizada por la Cochrane Library en el tratamiento de la artrosis de rodilla concluye que no existen diferencias de eficacia entre diversos AINE cuando se utilizan dosis equivalentes³⁵.

Gota

Los AINE junto con colchicina son fármacos de primera línea en el tratamiento sistémico de la gota aguda. Muchas comparaciones de eficacia entre diferentes AINE han sido realizadas, dando similares beneficios en ataques de gota aguda. Los AINE son efectivos en la gota aguda con un nivel de evidencia Ib³⁶.

Los AINE se pueden utilizar en la profilaxis de ataques agudos durante el primer mes del tratamiento para disminuir los niveles de ácido úrico, ya que la reducción de los niveles también puede desencadenar un ataque agudo. Hay escasos datos para decidir la duración de la profilaxis; los beneficios deben valorarse junto con la toxicidad.

En este caso, la evidencia para indicar AINE al iniciar un tratamiento para reducir el ácido úrico plasmático es menor a la de la colchicina (nivel Ib) siendo de un nivel IIa³⁶.

Artritis por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

La evidencia clínica para la administración de AINE tanto en crisis agudas como en enfermedad crónica se basa en estudios realizados con pacientes con gota.

Artritis reumatoide

Una revisión de Cochrane Library establece que en la AR los AINE-t y los COXIB son más efectivos que los analgésicos simples en el control de signos y síntomas de la enfermedad³⁷.

Los complejos mecanismos inflamatorios cobran especial importancia en los procesos inflamatorios crónicos como la AR, clásicamente tratada con AINE en sus fases iniciales y moderadas. En la articulación confluyen todos los elementos propios de una respuesta autoinmune localizada: activación de linfocitos T y B, liberación de numerosas linfocinas, formación y depósito de inmunocomplejos, intensa proliferación de células endoteliales y sinoviales y acumulación de neutrófilos. Se entiende que en todo este conjunto de células y mediadores celulares de la inflamación, el papel de la PG es muy limitado. Sin embargo, es posible que en las primeras fases de estos procesos y en determinados casos contribuyan de un modo más relevante, de forma que la inhibición de su síntesis por los AINE reduzca la sintomatología articular. De lo expuesto se desprende la imposibilidad de controlar todos los mecanismos patogénicos del proceso inflamatorio de la AR mediante la inhibición de las COX con AINE. Su acción analgésica y antiinflamatoria contribuye a mejorar la sintomatología pero es insuficiente para controlar el curso progresivo de la enfermedad¹.

Artritis psoriásica

En el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) se puede emplear cualquier AINE. En algunos casos las lesiones cutáneas

pueden empeorar por acumulación de leucotrienos al aumentar su síntesis por una mayor disponibilidad de AA.

Espondilitis anquilosante

En las últimas recomendaciones EULAR para su manejo³⁸ se recomienda el tratamiento con AINE como primera línea de tratamiento y debe ser continuado mientras la enfermedad esté activa. Existe evidencia clínica de que los AINE son eficaces para el control del dolor en la EA³⁹ a corto y largo plazo. No son efectivos para reducir la inflamación axial medida por resonancia magnética⁴⁰.

Conclusiones

Los AINE son ampliamente utilizados en la práctica clínica, por lo que el conocimiento de su mecanismo de acción, reacciones adversas e indicaciones terapéuticas es de gran importancia. Tienen acción antiinflamatoria, analgésica, antitérmica, uricosúrica y antiagregante plaquetaria. Las reacciones adversas de los AINE son frecuentes, y entre ellas destacan las reacciones gastrointestinales, cardiovasculares y renales, por ello se debe utilizar la dosis mínima posible y durante el mínimo tiempo necesario.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
✓ Epidemiología

1. ●● Feria M. Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, editor. Farmacología humana. 5.ª ed. Barcelona: Masson; 2008. p. 421-55.
2. Wagner W, Khanna P, Furst DE. Antiinflamatorios no esteroideos, anti-reumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opiodes y medicamentos usados para tratamiento de la gota. En: Katzung BG, editor. Farmacología básica y clínica. 10.ª ed. México: Manual moderno; 2007. p. 575-60.
3. Richardson C, Emery P. The clinical implications of inhibition of the inducible cations of inhibition of the inducible form of cyclo-oxygenase. Drug Saf. 1996;249-60.
4. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of GI complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a metaanalytic approach. Ann Rheum Dis. 2004;63:759-66.
5. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual non aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAID) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:320-6.
6. Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. Infac. 2008;16(4):17:22.
7. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Bol Ter Andal. 2005;21(3):9-12.
8. ●● Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartil. 2008;16:137-62.
9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults. London: Royal College of Physicians; 2008.
10. Rostom A, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa:

- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003, Technology report No 38.
11. Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(8):485-502.
12. National Prescribing Centre. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs. *MeRec Extra*. 2007;(30):1-6.
13. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol*. 2001;30:11-8.
14. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173-9.
15. ●● Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. **Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Issue 5. Art. No. CD002296.
16. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*. 2004;329:948-52.
17. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:311-7.
18. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:2021-9.
19. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and metaanalysis. *N Z Med J*. 2005;118:U1755.
20. Bresalier R, Sandler R, Quan H, Bolognese J, Stat M, Oxenius B, et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-102.
21. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. The Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-80.
22. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: A nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(2):190-7.
23. Brophy JM, Levesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart*. 2007;93:189-94. *Estudio epidemiológico*
24. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27:1657-63.
25. ●● Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. **Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials.** *BMJ*. 2006;332:1302-8.
26. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296:1633-44.
27. ●● Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden N K, Bijlsma JW. **EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT)** *Ann Rheum Dis*. 2007;66:377-88.
28. Doherty M, Hawkey C, Goullder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, et al. A randomized controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1534-41.
29. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA*. 2002;287:64-71.
30. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329:324-26.
31. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomised clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1999;26:2659-63.
32. Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis—a double blind placebo-controlled study. *Drugs Exp Clin Res*. 1993;19:121-7.
33. Waikukul S, Penkitti P, Soparat K, Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthrosis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac gel. *J Med Assoc Thai*. 1997;80:593-7.
34. Dickson DJ. A double blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res*. 1991;49:199-207.
35. Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
36. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. **EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT)** *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312-24.
37. Wienecke T, Gotsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003789/90.
38. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estévez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904.
39. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1317-25.
40. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1466-9.

Páginas web

www.aemps.gob.es
www.biblioteca.cochrane.com
www.easp.es
www.eular.org/