

ASPECTOS DE SEGURIDAD DE LOS AINE. RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL-TRIPLE WHAMMY

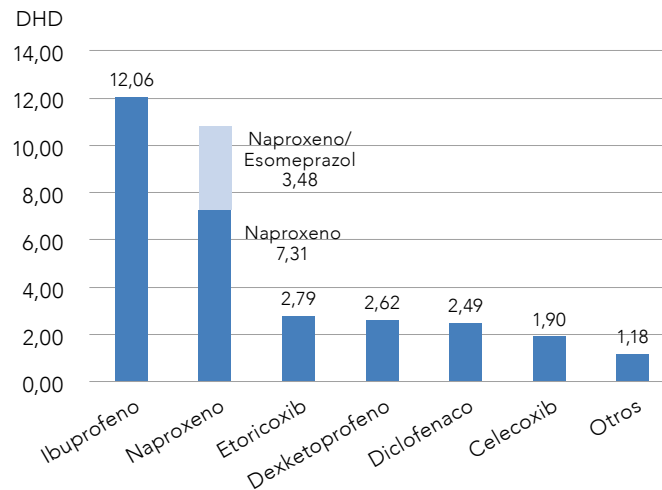
SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ MECANISMO DE ACCIÓN
- ▶ SEGURIDAD DE LOS AINE
 - Riesgo gastrointestinal
 - Riesgo cardiovascular
 - Riesgo renal. Triple Whammy

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que presentan actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se emplean en múltiples situaciones clínicas, tanto agudas como crónicas, por lo que son uno de los grupos terapéuticos más utilizados a nivel mundial. Datos del 2019 sitúan su consumo en la CAPV en el puesto 14 del ranking de consumo de Grupos Terapéuticos, observándose en el periodo 2015-2020 una disminución de 35,14 a 32,75 DHD; los principios activos más utilizados son ibuprofeno, naproxeno (y su asociación con esomeprazol), etoricoxib, dexketoprofeno, diclofenaco y celecoxib (ver gráfico 1)¹.

Gráfico 1. Consumo de AINE en DHD en la CAPV 2019



DHD: dosis diaria definida por 1.000 habitantes día.

Los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares de los AINE ya fueron revisados en un boletín [INFAC en 2008 \(Infac Vol 16, nº 4\)](#); en el presente boletín se pretende actualizar la información sobre la seguridad de los AINE, prestando especial atención a sus efectos a nivel cardiovascular y renal por interacción con otros fármacos, lo que se conoce como "Triple Whammy".

MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINE actúan inhibiendo la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas, mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX). La inhibición de estas enzimas afecta a funciones fisiológicas gastrointestinales, cardiovasculares y renales, de forma que los mismos mecanismos de acción que producen los efectos beneficiosos también explican sus principales efectos adversos^{2,3}.

Existen dos isoformas principales de COX: la COX-1, presente en la mayoría de los tejidos, regula procesos celulares como la citoprotección gástrica, la homeostasis vascular, la agregación plaquetaria y la función renal; y la COX-2, inducida en tejidos como el endotelio vascular o las articulaciones durante la inflamación².

El grado de inhibición sobre una u otra isoforma enzimática de COX varía entre los diferentes AINE (ver imagen 1), lo que puede afectar tanto a su actividad como a su perfil de efectos adversos⁴. Así, la inhibición de la COX-1 se asocia al efecto antiagregante plaquetario y a mayor toxicidad gastrointestinal. Por otra parte, la inhibición de la COX-2 es la principal responsable del efecto analgésico y antiinflamatorio de los AINE, pero también de sus riesgos cardiovasculares, dado que la COX-2 genera prostaglandinas con actividad cardioprotectora de vasodilatación y antiagregación^{2,4}.

LA SELECTIVIDAD POR LA COX ES RELATIVA, NO ABSOLUTA

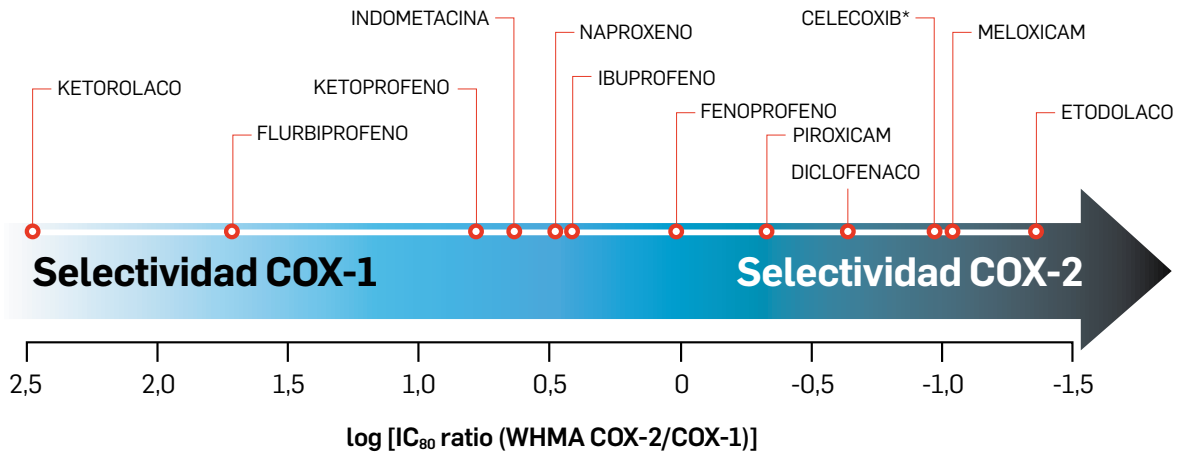
En función de ese grado de inhibición, los AINE se han clasificado en AINE "tradicionales" (AINE-t) los cuales inhiben las dos isoformas de la COX (COX-1 y la COX-2) y en inhibidores "selectivos de la COX-2" o Coxib⁴.

La inhibición de la COX-1 y la COX-2 puede cambiar durante el intervalo de dosis, dependiendo de la potencia y de la vida media plasmática del AINE. En el caso del diclofenaco, la inhibición de la COX-1 disminuye a

medida que su concentración plasmática cae. Por el contrario, para ibuprofeno y naproxeno, la inhibición de la COX-1 es superior a la de la COX-2 durante todo el intervalo de dosis⁵.

En adelante, el término AINE englobará tanto a los AINE-t como a los Coxib.

Imagen 1. Selectividad de los AINE por las isoformas de la COX²



IC80 = NSAID concentración necesaria de fármaco para inhibir el 80% de la actividad enzimática de la COX.
 WHMA = "William Harvey human modified whole blood assay".
 (*) Inhibidor selectivo COX-2.

SEGURIDAD DE LOS AINE

Los efectos adversos más importantes y conocidos de los AINE son los gastrointestinales (ulcera péptica, hemorragia digestiva...), cardiovasculares (infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, empeoramiento de la HTA, insuficiencia cardíaca (IC)...), y renales (insuficiencia renal aguda, desequilibrios electrolíticos, edemas...), aunque también pueden producir otros efectos a nivel hepático, pulmonar, hematológico o dermatológico^{3,4}.

Los factores de riesgo para la aparición de efectos adversos dependen del AINE utilizado, así como de la dosis y de la duración del tratamiento, las condiciones del paciente (edad, comorbilidades) y las interacciones con otros medicamentos. Los ancianos son especialmente susceptibles a la toxicidad de estos fármacos³.

RIESGO GASTROINTESTINAL

Como ya se ha indicado, los efectos adversos gastrointestinales se asocian con la inhibición de la COX-1 y esta toxicidad se puede ver aumentada por la presencia de uno o varios de los siguientes factores de riesgo: historia previa de úlcera o de hemorragia digestiva, edad >65 años, consumo excesivo de alcohol, tabaco, uso de AINE a dosis altas o a largo plazo y tratamiento concomitante con otros fármacos gastrolesivos (glucocorticoides, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y antidepresivos ISRS)^{3,6}.

El riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales difiere entre los distintos AINE-t, siendo ketorolaco y piroxicam los de mayor riesgo, diclofenaco y naproxeno los de riesgo intermedio e ibuprofeno a dosis bajas el de menor riesgo. Los inhibidores de la COX-2 se asocian con un menor riesgo de complicaciones clínicamente relevantes de úlceras que los AINE-t⁶.

En pacientes con alto riesgo gastrointestinal es preferible la utilización de otras alternativas analgésicas. Si el uso de AINE es necesario, el riesgo se puede minimizar evitando la prescripción simultánea de dos AINE, utilizando los AINE a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible o prescribiendo un IBP⁶. La gastroprotección con IBP para la profilaxis de las gastropatías secundarias a AINE no está siempre indicada. En el año 2016 se publicó el documento de consenso elaborado por Osakidetza y el Departamento de Salud⁷ en el que se establecen las recomendaciones para el uso de IBP en la profilaxis de la gastropatía por AINE (ver tabla 1).

Tabla 1. Extracto de tabla "Indicación de IBP en la profilaxis de gastropatías secundarias a fármacos gastrolesivos" (extraída de ref. 7)

	Antecedentes HDA o úlcera péptica	No asociados a otros fármacos gastrolesivos*		Asociados a otros fármacos gastrolesivos*	
		< 65 años	> 65 años	< 65 años	> 65 años
AINE agudo (7-30 días)	SI	NO	SI	SI	
AINE crónico (>30 días)	SI	NO	SI	SI	

HDA: hemorragia digestiva alta.

* Fármacos gastrolesivos: AINE, antiagregantes, anticoagulantes, corticoides, ISRS.

RIESGO CARDIOVASCULAR

La toxicidad cardiovascular (CV) de los AINE ha sido motivo de controversia desde la comercialización de los Coxib. Tras la retirada a nivel mundial del rofecoxib en 2004 al constatarse que provocaba un aumento del riesgo de IAM, diversos estudios han mostrado que los AINE, tanto los Coxib como los AINE-t, incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto, ictus, IC y mortalidad CV. El riesgo CV es superior a dosis altas, con el uso prolongado y en pacientes con enfermedad CV establecida^{4,8}.

Desde 2004 hasta 2015, la EMA y la AEMPS han revisado los datos disponibles sobre la seguridad CV de los AINE. Se ha evidenciado un mayor riesgo aterotrombótico con los Coxib, diclofenaco y aceclofenaco así como con ibuprofeno y dexibuprofeno a dosis altas (≥ 2.400 mg/día de ibuprofeno o ≥ 1.200 mg/día de dexibuprofeno) y se han establecido contraindicaciones de uso para estos AINE en pacientes con IC clases II-IV de la NYHA, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Además, se ha contraindicado el uso de etoricoxib en pacientes con hipertensión no controlada⁹⁻¹⁶.

La EMA en sus revisiones del 2006¹² y 2012¹³ advierte que, además de los Coxib, los AINE-t (diclofenaco e ibuprofeno a dosis altas) están asociados a un incremento del riesgo de eventos trombóticos (principalmente IAM). Naproxeno sería el AINE-t con menor riesgo de problemas cardiovasculares de tipo aterotrombótico; con respecto al resto de AINE-t, la información es muy limitada para extraer conclusiones, si bien no puede excluirse un aumento del riesgo aterotrombótico.

En estas revisiones también se concluye que el balance beneficio/riesgo de los AINE continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas, y que se deben utilizar a las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta los factores de riesgo CV asociados del paciente.

Además, se han publicado diversos estudios que tienen como objetivo valorar la seguridad CV de los AINE entre los que cabe destacar:

- Metaanálisis CNT Collaboration (2013)^{8,17}

Este metaanálisis recogió datos de más de 600 ensayos clínicos que comparaban AINE con placebo o AINE entre sí con el objetivo de cuantificar el riesgo CV y gastrointestinal de los AINE, especialmente en pacientes con riesgo CV aumentado. No obstante, solo el 9% de los participantes presentaba historia de aterosclerosis y el 9% diabetes. Tras una media de seguimiento de un año se observó que el diclofenaco a dosis altas (150 mg/día) y los Coxib aumentaban los eventos vasculares mayores (IAM no fatal, ictus no fatal o muerte de origen vascular) frente a placebo, debido principalmente al aumento de eventos coronarios mayores. Ibuprofeno a dosis altas (2.400 mg/día) también mostró un aumento significativo de los eventos coronarios mayores (IAM no fatal o muerte coronaria), pero no de los eventos vasculares mayores. Naproxeno, sin embargo, no mostró incremento significativo de estos riesgos.

El riesgo de muerte de origen vascular aumentó significativamente con el uso de Coxib y diclofenaco, no significativamente con ibuprofeno y no aumentó para naproxeno. En todos los casos las comparaciones se hicieron frente a placebo.

Los autores concluyeron que los riesgos vasculares asociados a diclofenaco a dosis altas, y posiblemente ibuprofeno a dosis altas, son comparables a los de los Coxib, mientras que naproxeno a dosis altas se asocia con menor riesgo vascular que los otros AINE.

- Ensayo clínico PRECISION (2016)^{8,18}

Este ensayo de no inferioridad se realizó con el objetivo de evaluar la seguridad CV, gastrointestinal y renal de celecoxib en comparación con naproxeno e ibuprofeno.

Participaron 24.081 pacientes con artrosis (90%) o artritis reumatoide, que fueron aleatorizados a recibir celecoxib (100 a 200 mg dos veces al día), naproxeno (375 a 500 mg dos veces al día) o ibuprofeno (600 a 800 mg tres veces al día). Al permitirse aumentos de dosis de cada AINE para el tratamiento de los síntomas, las dosis medias empleadas de cada uno fueron: 209 mg/día de celecoxib, 852 mg/día de naproxeno y 2.045 mg/día de ibuprofeno. La duración media del tratamiento y del seguimiento fue de aproximadamente uno y tres años respectivamente.

No se observaron diferencias en la variable principal compuesta de muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal en los tres grupos, por lo que los autores concluyeron que el celecoxib a dosis moderadas era no inferior a ibuprofeno o naproxeno en relación a la seguridad CV. No obstante, dicho resultado ha de tomarse con cautela debido a las importantes limitaciones del estudio:

- Mientras que la dosis media utilizada de celecoxib estaba más cerca del extremo inferior del rango de dosis especificado por el protocolo, las de naproxeno e ibuprofeno fueron próximas a las dosis máximas permitidas.
- Un 75% de los participantes no tenía una enfermedad CV establecida.
- Se hicieron modificaciones en el protocolo para reducir el poder y los márgenes de no inferioridad del estudio.
- Un elevado porcentaje de los participantes interrumpió el tratamiento durante el ensayo (68,8%) y hubo un 27,4% de pérdidas en el seguimiento.
- El número de eventos observados fue muy bajo (menor del 3% en cada grupo).

– Estudio pragmático SCOT (2017)¹⁹

Estudio abierto, de no inferioridad, realizado en el ámbito de la Atención Primaria, con el objetivo de valorar la relación beneficio/riesgo CV del cambio de tratamiento a celecoxib frente a la continuación del tratamiento con un AINE-t previamente prescrito. Participaron 7.297 pacientes de más de 60 años con artrosis o artritis reumatoide, sin enfermedad CV previa significativa, en tratamiento con AINE-t de manera crónica. Los pacientes fueron aleatorizados a cambiar de tratamiento a celecoxib o a continuar con su AINE-t previo.

La variable principal fue la compuesta por hospitalización por IAM no fatal u otro marcador de síndrome coronario agudo, ictus no fatal o muerte CV y el periodo medio de seguimiento fue de tres años. Las tasas anuales de eventos CV fueron menores a las esperadas y similares en ambos grupos; los efectos adversos graves también fueron similares. Las interrupciones de tratamiento por falta de eficacia o por efectos adversos fueron del 50% en el grupo del celecoxib y del 30% en el grupo de AINE-t, con diferencias estadísticamente significativas.

Hay que tener en cuenta también, que el número de participantes fue inferior al calculado inicialmente, con lo que el estudio tuvo poco poder estadístico.

– Metaanálisis de datos individuales de bases de datos europeas y canadienses (2017)²⁰.

Su objetivo fue determinar el tiempo de aparición de la variable principal IAM y el efecto de la dosis y de la duración del tratamiento con AINE (más de 60.000 eventos en aproximadamente 450.000 individuos). Cualquier dosis de celecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y rofecoxib aumentó el riesgo de IAM en comparación con los controles no expuestos a AINE. El riesgo con celecoxib fue comparable al de los AINE-t y el de rofecoxib fue superior. El aumento del riesgo de IAM se produjo en la primera semana de tratamiento y fue mayor durante el primer mes y con las dosis más altas.

Por otro lado, los AINE prácticamente duplican el riesgo de desarrollar IC^{8,17,21,22}, elevan la presión sanguínea, empeoran el control de la hipertensión previamente tratada^{8,23} y aumentan el riesgo de descompensación en los pacientes con un episodio de IC previa⁸, también pueden producir un exceso de riesgo de fibrilación auricular^{22,24,25}.

¿Son algunos AINE más seguros que otros a nivel cardiovascular?

- Según los resultados de los estudios anteriores, todos los AINE pueden producir efectos adversos cardiovasculares.
- La supuesta ventaja del naproxeno por su menor riesgo CV derivada del metaanálisis CNT¹⁷ no se ha confirmado en otros estudios.

- Existe unanimidad en la recomendación de evitar el uso de AINE en pacientes con enfermedad CV establecida o de alto riesgo CV y la evidencia para recomendar un determinado AINE en pacientes con enfermedad CV no es concluyente.
- Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios comparativos con AINE se han realizado con los Coxib, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.
- Respecto al resto de AINE-t, la información es insuficiente para obtener conclusiones, por lo que no se puede descartar ni confirmar un incremento del riesgo CV.
- Las recomendaciones de la AEMPS respecto al uso de AINE indican que se utilice la dosis más baja posible, que la duración del tratamiento sea la más corta posible y que se evalúe periódicamente la necesidad del tratamiento, especialmente en los pacientes con artrosis.

Antes de prescribir un AINE a cualquier paciente es necesario valorar su riesgo basal CV y gastrointestinal (GI) (ver tabla 2).

Tabla 2. Selección de AINE en función del riesgo CV y GI del paciente^{2,8,23}

		Riesgo gastrointestinal	
		Alto	Bajo
Riesgo Cardiovascular	Alto	Evitar AINE	Evitar AINE. Si no se puede evitar: Naproxeno hasta 1.000 mg/día Ibuprofeno hasta 1.200 mg/día Celecoxib hasta 200 mg/día
	Bajo	AINE-t (ibuprofeno, naproxeno)+IBP o Coxib (celecoxib) +/- IBP	AINE-t (naproxeno o ibuprofeno)

RIESGO RENAL

El efecto de los AINE a nivel renal se produce por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que conlleva una vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una disminución del filtrado glomerular. En consecuencia, la insuficiencia renal aguda (IRA) aumenta casi el doble con el uso de cualquier AINE²⁶.

Este riesgo es mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica, depleción de volumen (diuresis agresiva, vómitos, diarrea), IC, síndrome nefrótico, cirrosis o hipercalcemia grave²⁶.

El uso de AINE se debe evitar en lo posible en pacientes con GFR-e <60 ml/min/1,73m², y utilizarlos con precaución si el GFR-e está entre 60 y 89 ml/min/1,73m². Incluso el uso puntual de un AINE puede conferir un riesgo de IRA en pacientes con filtrado glomerular reducido y no se ha definido ninguna dosis o duración del tratamiento "segura"²⁶.

Si no es posible evitar su uso, se deben vigilar estrechamente los niveles de creatinina²⁶.

Insuficiencia renal aguda por asociación de medicamentos: la "Triple Whammy" (TW)

El término "triple whammy" ("triple triada o sacudida") se refiere a la suma de efectos a nivel renal que produce el uso concomitante de un IECA o ARA-II junto con un diurético y un AINE, con el consiguiente aumento del riesgo de IRA^{27,28}.

La TW puede alterar los mecanismos de compensación del organismo para garantizar el flujo plasmático renal incluso en condiciones de hipovolemia o hipotensión producidas por deshidratación, hemorragias severas, etc. (ver imagen 2)²⁷:

- Los AINE bloquean el aumento de la secreción de prostaglandinas, las cuales dilatan la arteriola aferente.
- Los IECA o ARA-II inhiben el aumento de la secreción de renina que activaría la angiotensina con vasoconstricción en la arteriola eferente e inhiben la reabsorción de sodio y el reflejo de la sed.
- El diurético contrarresta la homeostasis del volumen plasmático.

Es importante destacar que esta triple asociación puede pasar fácilmente desapercibida, sobre todo si la combinación de IECA o ARA II con el diurético se presenta en un mismo medicamento y no se identifican por principio activo²⁷.

En el año 2013 se publicó [un estudio de casos y controles](#)²⁹ en el que se observó que la utilización de la triple terapia (AINE + IECA/ARA-II + diurético) aumentaba en un 30% el riesgo relativo de IRA comparada con la doble terapia IECA/ARA-II + diurético (RR 1,31; IC 95% 1,12-1,53), siendo este aumento de riesgo aún mayor (82%) en los primeros 30 días tras el inicio de la triple terapia (RR 1,82; IC 95% 1,35-2,46). No se observó aumento del riesgo con la doble terapia AINE más diurético o IECA/ARA-II.

No obstante, en otro estudio, realizado en el medio comunitario, el riesgo de IRA aumentó hasta en un 66% tanto con la TW como con la doble terapia con AINE más diurético o IECA/ARA-II. Siendo el incremento absoluto del riesgo mucho más alto con la triple que con la doble terapia (NNH 158 vs 300)³⁰.

No se ha establecido de manera concluyente si el uso ocasional o a corto plazo (por ejemplo, uno o dos días) de un AINE en un paciente en tratamiento previo con un IECA/ARA-II más un diurético representa un mayor riesgo³¹.

Situación en la CAPV

En la CAPV en enero de 2021, 23.357 pacientes tenían prescrito simultáneamente en PRESBIDE un IECA/ARAII, un diurético y un AINE pautado de forma crónica o a demanda, de ellos el 81% (18.878) eran mayores de 65 años³².

Recomendaciones para la prevención

La TW se debe evitar sobre todo en los pacientes de edad avanzada, los que padecen patología renal, cardíaca o hepática de base o con enfermedades que provoquen hipovolemia²⁷.

Es importante informar a los pacientes que estén en tratamiento combinado con un diurético más un IECA/ARA-II y a sus cuidadores, sobre los riesgos que conlleva la automedicación con un AINE (ver i-botika: [¡CON LOS AINE NO TE LA JUEGUES!](#)) e indicarles que consulten con un profesional sanitario ante situaciones que pueden provocar deshidratación²⁷.

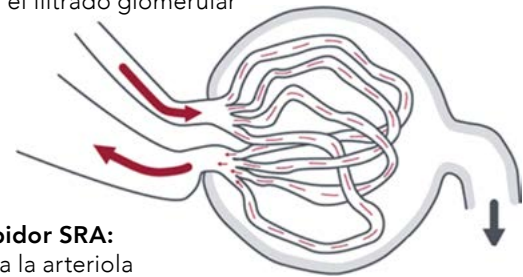
Si es indispensable utilizar un AINE, se recomienda^{27,28,31,33}:

- Utilizar los de vida media-corta a la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible.
- Monitorizar la presión arterial, los niveles de creatinina y potasio sérico y la aparición de signos y síntomas de posibles complicaciones: aumento de peso, edemas, disnea, ortopnea, oliguria. Aunque no hay pautas establecidas, parece adecuado controlarlos durante la primera semana y, según los resultados, durante el primer mes de tratamiento.
- Recomendar una adecuada hidratación a los pacientes.
- Valorar la suspensión temporal del tratamiento en circunstancias de enfermedad intercurrente.

Imagen 2. Fisiopatología de la Triple Whammy²⁷

AINE:

Contrae la arteriola aferente, disminuye el filtrado glomerular



Inhibidor SRA:

Dilata la arteriola eferente, disminuye el filtrado glomerular

Diurético:

↓ Volumen plasmático, disminuye el filtrado glomerular

SRA: Sistema Renina Angiotensina

IDEAS CLAVE

- Es necesario considerar el riesgo CV, GI y renal antes de prescribir un AINE a cualquier paciente.
- Los AINE deben prescribirse a la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible, priorizando la prescripción de forma "Aguda".
- Todos los AINE-t aumentan el riesgo de úlcera y complicaciones GI, incluso a dosis bajas. Ketorolaco y piroxicam parecen ser los de mayor riesgo, diclofenaco y naproxeno los de riesgo intermedio e ibuprofeno a dosis bajas el de menor riesgo.
- El uso de todos los AINE se asocia con un aumento de eventos adversos CV.
- Los AINE prácticamente duplican el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.
- Se debe evitar el uso de AINE en pacientes con enfermedad CV establecida o alto riesgo CV.
- El uso de AINE duplica el riesgo de insuficiencia renal aguda.
- Se debe evitar la triple terapia de AINE con IECA o ARA-II y un diurético, por el aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Datos proporcionados por el Servicio de Prestaciones Farmacéuticas de la Dirección de Farmacia de Gobierno Vasco.
2. Aranguren Ruiz I, Elizondo Rivas G, Azparren Andia A. Consideraciones de seguridad de los AINE. *Bitn.* 2016;24(2). Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf
3. Solomon DH. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. In UpToDate, Post TW (ED), UpToDate Waltham (Accessed on). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?source=history_widget
4. Solomon DH. Overview of COX-2 selective NSAIDs. In UpToDate, Post TW (ED), UpToDate Waltham (Accessed on). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cox-2-selective-nsaids?source=history_widget
5. NSAIDs and cardiovascular risk. *Prescriber Update.* 2019;2;(4) Disponible en: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202019.pdf>
6. Bradley M. Reducing the risk of NSAID related gastrointestinal problems: an update. *DTB.* 2020;58(6):89-92.
7. Inhibidores de la bomba de protones. Recomendaciones de uso. Disponible en: https://www.ogasun.ejgv.euskadi.es/r51-catpub/es/k75aWebPublicacionesWar/k75aObtenerPublicacionDigitalServlet?R01HNPortal=true&N_LIBR=051841&N_EDIC=0001&C_IDIOM=es&FORMATO=.pdf
8. Solomon DH. NSAIDs: Adverse cardiovascular effects. In UpToDate, Post TW (ED), UpToDate Waltham (Accessed on). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/nsaids-adverse-cardiovascular-effects?search=nsaids%20y%20enfermedad%20cardiovascular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular. Nuevas restricciones de uso. Nota de seguridad 2005/05. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2005/ni_2005-05_antiinflamatorios_cox_2/
10. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: riesgo cardiovascular. Nota de seguridad 2005/12. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2005/ni_2005-12_antiinflamatorios_cox_2/
11. Actualización sobre la evaluación de riesgo de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Nota de seguridad 2006/07. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2006/ni_2006-07_aine/
12. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Nota de seguridad 2006/10. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2006/ni_2006-10_coxibs_aine/
13. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Nota de seguridad 2012/15. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh_fv_15-2012/
14. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Nota de seguridad 2013/16. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_16-2013-diclofenaco/
15. Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota de seguridad 2014/15. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_15-aceclofenaco/
16. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Nota de seguridad 2015/04. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_04-ibuprofeno-dexibuprofeno/
17. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79
18. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni E, et al., for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519-29.
19. MacDonald TM, Hawkey DJ, Ford I, McMurray JJV, Scheiman JM, Hallas J et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J.* 2017;38:1843-50.
20. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, Brophy JM. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:j1909

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

21. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B et al. On behalf of the Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857
22. NSAIDs and serious cardiovascular disorders: especially cox-2 inhibitors and diclofenac. *Prescrire Int.* 2016;25(167):14-16
23. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular renal o gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut.* 2020;0:1-13
24. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sorensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011;343:d3450 doi: 10.1136/bmj.d3450
25. Chokesuwattanaskul R, Chiengthong K, Thongprayoon C, Lertjitbanjong P, Bathini T, Ungprasert P, Cato LD, Mao MA, Cheungpasitporn W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *QJM.* 2020 Feb 1;113(2):79-85. doi: 10.1093/qjmed/hcz307.
26. Luciano R, Perazella MA. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure). In UpToDate, Post TW (ED), UpToDate Waltham (Accessed on). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/nsaids-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?search=NSAID%20ACUTE%20KIDNEY%20INJURY&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
27. Triple Whammy. *Infarma.* 2015;7:1-2. Disponible en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/d61e76e2-d0a5-11e5-a9c5-a398589805dc/Infarma%20Triple%20Whammy_Vol7_num3_PPT.pdf
28. Dosificación de medicamentos en la enfermedad renal crónica. *INFAC.*2014;22(1/2):1-11. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_1_2_Enfermedad_renal_cronica2.pdf
29. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013;346 doi: 10.1136/bmj.e8525
30. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;88(2):396-403. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171615321638?via%3Dihub>
31. Avoiding the "triple whammy" in primary care: ACE inhibitor/ARB + diuretic + NSAID. Disponible en: www.bpac.org.nz/2018/triple-whammy.aspx
32. Datos facilitados por la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza Servicios Centrales.
33. The triple whammy. Safer prescribing. A dangerous trio. *SaferX.* Disponible en: <http://www.saferx.co.nz/assets/Documents/full/c7fetc9904/triplewhammy.pdf>


Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Andere Egireun, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Ixtasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

