

SELECCIÓN DE AINE: ENTRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y EL GASTROINTESTINAL

Sumario

- **Introducción:**
¿por qué hablar del riesgo cardiovascular de los AINE?
- **Efectos cardiovasculares de los AINE: mecanismos**
- **Riesgos cardiovasculares de los coxibs**
- **Riesgos cardiovasculares de los AINE tradicionales**
- **¿Y los riesgos gastrointestinales?**
- **¿Qué AINE seleccionar?**
- **Conclusiones**

«El boletín INFAC es una publicación mensual 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».

*Antes de prescribir
un AINE se recomienda
valorar otras alternativas*

INTRODUCCIÓN:

¿POR QUÉ HABLAR DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS AINE?

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un grupo farmacológico de amplia utilización, no sólo en la práctica clínica, sino también como automedicación, siendo el ibuprofeno actualmente el analgésico más vendido sin receta médica en las oficinas de farmacia¹. Es uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en la aparición de reacciones adversas, sobre todo a nivel digestivo. Pero la toxicidad gastrointestinal no es el único efecto adverso de relevancia.

El aumento del riesgo cardiovascular (RCV) asociado a los AINE se observó por primera vez en el año 2000 en el ensayo VIGOR (que comparó rofecoxib frente a naproxeno en pacientes con artritis reumatoide), en el cual la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) fue cuatro veces superior en el grupo tratado con rofecoxib. Este ensayo suscitó un amplio debate sobre si las diferencias de riesgo observadas se debían a un efecto cardioprotector del naproxeno, más que a un efecto nocivo de rofecoxib. Posteriormente, con la publicación de los resultados del estudio APPROVe (rofecoxib frente a placebo en prevención de pólipos de colon), se observó que el RCV de los pacientes tratados con rofecoxib era el doble que el de los tratados con placebo. Como consecuencia, rofecoxib fue retirado del mercado mundial en 2004 por parte del laboratorio.

Desde entonces se han publicado numerosos estudios y metaanálisis con el fin de investigar el efecto sobre el RCV tanto de los AINE tradicionales como de los coxibs, y también las Agencias Reguladoras (Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS),...) han emitido notas informativas al respecto. En este boletín trataremos de actualizar la información disponible hasta el momento. En adelante, el término AINE englobará tanto a los coxibs como a los AINE tradicionales.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS AINE: MECANISMOS

Los AINE pueden producir una variedad de efectos cardiovasculares. Por una parte **efectos renales** como edemas, elevación de la presión arterial y exacerbación de la insuficiencia cardíaca, contribuyendo al aumento del RCV a largo plazo. A este respecto, no parece haber diferencias debidas a la selectividad de la COX-2 (ver figura 1) aunque pueda haber variabilidad entre los distintos AINE²⁻⁴.

Por otra parte, los AINE pueden producir un **efecto trombogénico**, que es donde se centra actualmente el debate. Uno de los posibles mecanismos para explicar este riesgo trombogénico observado es la inhibición selectiva de la COX-2 a nivel del endotelio vascular, que produce un desequilibrio entre los prostanoïdes hemostáticos. Se reduce la producción de prostaciclina (anti-trombótica), dependiente de la COX-2, sin que se inhiba la producción del protrombótico tromboxano A₂, dependiente de la COX-1⁵⁻⁶. Sin embargo, algunos autores⁷ argumentan que si la inhibición de la COX-2 fuera el factor que predispone al incremento del RCV, esto afectaría a todos los AINE, ya que todos inhiben la COX-2 (de lo contrario no tendrían efecto analgésico y antiinflamatorio); así el factor más importante que contribuiría al RCV sería la dosis del fármaco. Por tanto, la relevancia clínica de la selectividad COX «in vitro» en

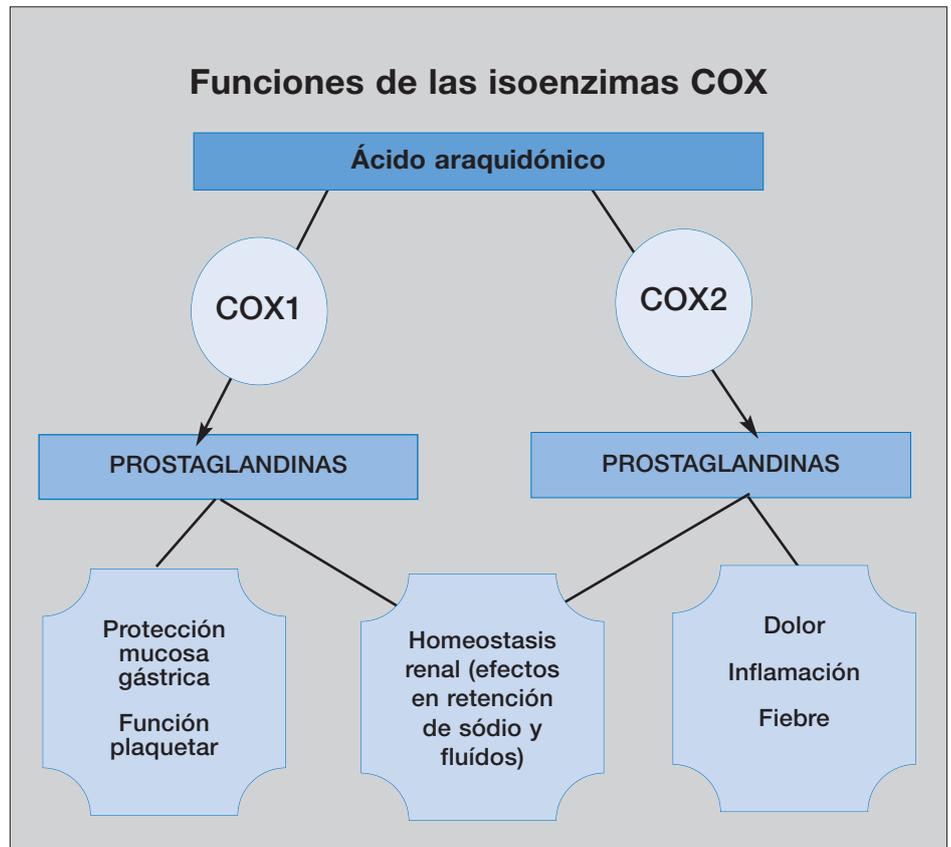


Figura 1 (adaptada de Pharma J. 2004;272:187-189).

relación con el RCV no está clara³ (no se debería utilizar como predictor del RCV en ausencia de datos de estudios clínicos para cada fármaco individual) y parece más adecuado basarse en los resultados de los ensayos con cada fármaco.

Además, los AINE pueden interferir con la acción del ácido acetilsalicílico (AAS) utilizado como antiagregante plaquetario, como veremos más adelante.

RIESGOS CARDIOVASCULARES DE LOS COXIBS

Tras un análisis exhaustivo de todos los datos disponibles hasta ese momento, incluyendo estudios epidemiológicos, la EMEA, en octubre de 2006, hizo pública la siguiente conclusión^{3,8}:

- Los datos indican un **mayor riesgo aterotrombótico** (principalmente de infarto de miocardio, e incluyendo ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios) en comparación con pacientes no tratados. Este riesgo puede suponer unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1.000

pacientes-año en tratamiento. Para la población de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular el riesgo es mayor.

El riesgo se relaciona con la dosis así como con el RCV basal de los pacientes^{3,9}. En un metaanálisis⁹ se observa que en los pacientes con mayor RCV basal, se da un aumento del riesgo relativo mayor del esperado, sobre todo a dosis altas, consistente con la hipótesis de que en condiciones de aterotrombosis el desequilibrio entre tromboxano y prostaciclina cobra mayor importancia⁶.

RIESGOS CARDIOVASCULARES DE LOS AINE TRADICIONALES

Para los AINE tradicionales las evidencias provienen de los ensayos de coxibs (en los que han actuado de comparadores) y de estudios epidemiológicos, de ahí que sólo se pueden sacar conclusiones más o menos fiables de diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno. La EMEA advierte que los AINE tradicionales pueden estar asociados a un moderado incremento del riesgo de eventos trombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se usan a dosis altas y de forma continuada, y llega a las siguientes conclusiones^{3,8}.

- **Diclofenaco:** la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos coxibs y, en particular, de acuerdo con los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL, al de etoricoxib.
- **Ibuprofeno:** la administración de dosis de 2.400 mg/día (es la dosis máxima autorizada actualmente, y

*No todos los AINE
presentan el mismo riesgo
cardiovascular*

sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Para dosis de 1.200 mg/día (o inferiores), que son las dosis analgésicas generalmente prescritas y la dosis máxima para los medicamentos con ibuprofeno que no requieren prescripción médica, los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento del riesgo.

- **Naproxeno:** los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg/día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los coxibs. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector. Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno.

De otros AINE, al no haber suficiente información, no se puede excluir en ningún caso un incremento del riesgo aterotrombótico.

¿Y LOS RIESGOS GASTROINTESTINALES?

Recientemente, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane¹⁰ concluye que, comparados con los AINE tradicionales, los coxibs producen menos úlceras gastroduodenales endoscópicas y menor incidencia de complicaciones clínicamente importantes (perforación, obstrucción y sangrado), RR 0,39 (IC 0,31-0,50). Esto es más evidente para celecoxib; con etoricoxib las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas. En el análisis del subgrupo que tomaba aspirina conjuntamente, no existían diferencias significativas en el riesgo relativo de úlceras o complicaciones, RR 0,89 (IC 0,52-1,53).

En cuanto al riesgo gastrointestinal de los AINE tradicionales, los datos provienen de numerosos estudios epidemiológicos, con resultados no siempre consistentes entre ellos. Sí coinciden todos los estudios en señalar la influencia de la dosis (con todos los AINE) en la capacidad de producir complicaciones gastrointestinales. Ibuprofeno (dosis hasta 1.200 mg/día) sería el menos gastrolesivo, seguido de diclofenaco, y probablemente aceclofenaco, aunque para éste las evidencias son más escasas debido a su menor utilización. Naproxeno e indometacina se asociarían a riesgos intermedios. Meloxicam, que es un inhibidor preferente de la COX-2, no dispone de datos suficientes a medio y largo plazo. Se situaría en un riesgo bajo-intermedio, y hay que tener en cuenta que a dosis de 15 mg (la más utilizada en nuestro medio) los riesgos son muy superiores a la de

7,5 mg, sugiriendo que pierde la selectividad COX-2. Ketoprofeno y dexketoprofeno estarían en el rango de riesgos intermedios-altos, mientras que piroxicam y ketorolaco han demostrado consistentemente poseer mayor riesgo gastrointestinal que otros AINE¹¹⁻¹³.

Como factores de riesgo asociados a la medicación, los más importantes son la dosis y la combinación con otros AINE, incluida la aspirina a dosis bajas. La duración del tratamiento también se asocia con mayores riesgos gastrointestinales¹⁴.

En pacientes con riesgo de presentar complicaciones gastrointestinales está indicada la gastroprotección. Añadir un inhibidor de la bomba de protones (IBP) al tratamiento de AINE tradicionales puede reducir el riesgo de complicaciones gastrointestinales a niveles similares al de los coxibs pero no lo elimina por completo¹⁴. Aunque en un ensayo¹⁵ en pacientes con hemorragia gastrointestinal previa debido a AINE, celecoxib + IBP redujo el riesgo de sangrado frente a celecoxib solo, la evidencia se considera insuficiente como para recomendar esta combinación de rutina, si bien pueden ser una opción en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal.

No hay estudios adecuados que determinen si la combinación coxib+IBP disminuye más el riesgo gastrointestinal que un AINE+IBP.

¿QUÉ AINE SELECCIONAR?

En primer lugar es importante recalcar la importancia de **valorar alternativas más seguras**, como la utilización de analgésicos (paracetamol con o sin codeína,...) y los AINE tópicos (ver cuadro). Cuando sea necesario un AINE, la **duración y la dosis deben ser las mínimas posibles**.

A la hora de decidir iniciar o continuar el uso de un AINE, hay que hacer un balance cuidadoso de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente, considerando también sus preferencias.

Los AINE deben prescribirse a la dosis más baja y con la menor duración posible

Si bien hasta hace relativamente poco tiempo, el perfil de riesgo de producir efectos adversos gastrointestinales condicionaba la selección de los AINE y se recomendaba la prescripción conjunta de un gastroprotector en los pacientes de riesgo, actualmente se preconiza valorar asimismo el RCV del paciente^{4, 14}.

Si predominan los factores de **riesgo cardiovascular**, ibuprofeno (hasta 1.200 mg/día), y naproxeno (hasta 1.000 mg) son preferibles frente a los coxibs o diclofenaco. La EMEA contraindica el uso de coxibs en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) y recomienda especial precaución en pacientes con factores de RCV como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, o en fumadores¹⁶. En la misma línea la American Heart Association (AHA) recomienda un manejo escalonado de los síntomas musculoesqueléticos en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo de enfermedad coronaria, recomendando usar en primer lugar paracetamol, tramadol o AAS, continuando con los AINE no selectivos, y dejando los inhibidores selectivos de la COX-2 sólo como último recurso⁶.

Con los datos expuestos hasta ahora, ibuprofeno, junto con un IBP, sería de elección en pacientes con predominio de factores de **riesgo gastrointestinal**. Como alternativa pueden considerarse diclofenaco (junto con el IBP) o también celecoxib con o sin IBP.

Para los pacientes en los que **coexisten factores de riesgo gastrointestinal y cardiovascular** ibuprofeno (1.200 mg/día) o naproxeno (1.000 mg/día), junto con un IBP, parecen una opción adecuada.

AINE TÓPICOS: REVISANDO SU LUGAR EN TERAPÉUTICA

Se asume que el mecanismo de acción de los AINE tópicos es el mismo que el de los AINE orales. Tras la aplicación tópica se pueden demostrar niveles terapéuticos de AINE en el líquido sinovial, músculos y fasciae. Las concentraciones plasmáticas máximas de AINE no alcanzan más allá del 15% de las que se consiguen tras la administración oral de una dosis similar, por lo que es de esperar que los AINE tópicos tengan menos efectos adversos sistémicos que los AINE orales. Debido a esto, y aunque tuvieran menos efectividad, pueden ser una opción atractiva para minimizar los efectos adversos de los AINE. También es posible que el acto de darse masaje y el efecto psicológico puedan contribuir a su efecto terapéutico²¹.

En la guía NICE de artrosis, publicada en 2008, se hace una revisión exhaustiva de las evidencias respecto a los AINE tópicos, encontrando que, sobre todo en artrosis de rodilla, se dan beneficios a corto plazo (menos de 4 semanas) de los AINE tópicos frente a placebo. Hay muy pocos estudios que los comparen con los AINE orales, pero en un estudio de tres meses de seguimiento se vio que diclofenaco tópico era equivalente a diclofenaco oral en artrosis de rodilla. En un estudio reciente²², de 12 meses de duración, no hubo diferencias entre recomendar ibuprofeno tópico e ibuprofeno oral en pacientes ancianos (edad media, 64 años) para el dolor de rodilla. Los datos de los ensayos también muestran una reducción de efectos adversos menores respecto a los AINE por vía oral, si bien no se pueden sacar conclusiones firmes en cuanto a si el uso de AINE tópicos reduce la incidencia de los efectos adversos graves de los AINE. No hay estudios que comparen los AINE tópicos frente a paracetamol.

La guía NICE²¹ recomienda considerar paracetamol y/o los AINE tópicos por delante de los AINE orales, coxibs u opioides. También la guía EULAR sobre artrosis de mano, recomienda el AINE tópico cuando el dolor es leve-moderado y sólo afecta a pocas articulaciones²³.

En pacientes con dolor musculoesquelético agudo, una revisión sistemática realizada, encontró que los AINE tópicos son eficaces frente a placebo en la reducción del dolor en la primera semana de tratamiento²⁴.

Pacientes que usan AAS como antiagregante

Un tema controvertido actualmente es qué AINE utilizar en pacientes que toman AAS como antiagregante, ya que parten de un RCV alto y además tienen duplicado su riesgo de sangrado gastrointestinal. Adicionalmente, se ha observado que los AINE no selectivos (como ibuprofeno o naproxeno) pueden interferir con la acción de la aspirina². El AAS se une de manera irreversible a la COX-1 y es capaz de ofrecer protección cardiovascular debido a una inhibición de la función plaquetar. El mecanismo sugerido para la interacción con AAS es que los AINE no selectivos compiten con el AAS por el receptor común en la COX-1. La presencia de un AINE no selectivo en este lugar impide la unión del AAS, que es el único capaz de inhibir la COX-1 durante el resto de vida de la plaqueta. Esta interacción

farmacodinámica no se observa con los AINE selectivos de la COX-2, como celecoxib, ni con diclofenaco, que tiene un cierto grado de selectividad COX-2².

La interacción es potencialmente importante en la clínica, pero por el momento no se pueden hacer recomendaciones claras respecto al uso concomitante de AINE en pacientes que reciban AAS a dosis bajas como profilaxis cardiovascular, ya que los estudios observacionales y ensayos clínicos no han demostrado resultados concluyentes sobre el riesgo relativo de mortalidad o IAM de la asociación^{2,3}.

Algunos autores¹⁷ propugnan que los coxibs, debido a su mejor perfil de riesgo gastrointestinal y a la ausencia de esta interacción farmacodinámica deberían ser preferibles sobre los no selectivos en estos pacientes. Sin embargo, esto contrasta con las contraindicaciones y precauciones que ha establecido la EMEA para los coxibs debido al aumento del RCV. Por otra parte, como ya se ha comentado anteriormente, se ha observado que, el efecto beneficioso de los coxibs en cuanto al menor riesgo de efectos adversos gastrointestinales se reduce drásticamente, o incluso se elimina, al añadir la aspirina^{3,10}.

Por lo tanto, la única recomendación firme es evitar, si

es posible, el uso regular de AINE en pacientes que toman AAS a dosis bajas. La mayoría de las veces el uso de la aspirina para la protección cardiovascular tiene prioridad sobre el AINE. En el caso de que el AINE sea imprescindible, teniendo en cuenta que no hay evidencias de la relevancia clínica de la interacción y que las agencias reguladoras no se han pronunciado hasta el momento en contra de su uso, algunos autores consideran adecuada la prescripción de ibuprofeno o naproxeno, preferiblemente de forma intermitente y junto con gastroprotección¹⁴.

Para el uso de ibuprofeno la FDA¹⁸ ha hecho las siguientes recomendaciones:

Los pacientes que usen una preparación de AAS de liberación inmediata (Bioplak®, AAS 100®) y tomen ibuprofeno 400 mg, deben tomar la dosis de ibuprofeno **al menos 30 minutos después, o al menos 8 horas antes de la toma del AAS** para evitar la atenuación del efecto del AAS. No se pueden hacer recomendaciones para la aspirina de cubierta entérica (Adiro®, Tromalyt®).

Aunque no se hace una recomendación explícita, se señala, así mismo, que el naproxeno (500 mg), administrado 2 horas antes o después de la aspirina, no parece interferir con el efecto antiagregante de ésta.

Utilización de AINE en pacientes con hipertensión arterial (HTA)

Los pacientes hipertensos a quienes se prescriba un AINE deben ser **monitorizados regularmente** ya que puede empeorar su control tensional y aparecer edema periférico.

La interacción entre los AINE y los calcioantagonistas parece ser mínima o nula, por lo que éstos podrían ser una opción en caso de HTA mal controlada¹⁹.

Etoricoxib (▲Arcoxia®)* puede asociarse a efectos más frecuentes y graves sobre la HTA que otros coxibs y

AINE. Está contraindicado en pacientes con HTA mal controlada. Se recomienda una cuidadosa monitorización de la presión arterial antes de prescribir etoricoxib y regularmente durante el tratamiento, sobre todo a dosis de 90 mg²⁰.

* Se señalan con el triángulo ▲ los nombres de los medicamentos comercializados en los últimos 5 años, con el fin de alertar a los profesionales sanitarios sobre la necesidad de vigilar la seguridad postcomercialización de los nuevos medicamentos.

CONCLUSIONES

- Antes de prescribir un AINE se recomienda valorar otras alternativas (otros analgésicos, AINE tópicos, ...).
- Cuando el AINE es necesario es importante que se use a la menor dosis y durante el menor tiempo posible.
- Se recomienda seleccionar el AINE valorando conjuntamente el perfil de riesgo del medicamento y los factores de riesgo (gastrointestinal y cardiovascular) presentes en el paciente.
- Todos los AINE se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular. El riesgo aumenta cuanto mayor es la dosis, la duración y el riesgo cardiovascular basal.
- Ibuprofeno (1.200 mg/día) o naproxeno (1.000 mg/día), junto con un IBP, parecen una opción adecuada para los pacientes en los que coexisten factores de riesgo gastrointestinal y cardiovascular.
- En pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas, se aconseja evitar, si es posible, el uso regular de AINE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hours Pérez JE, Redín Flamarique A, Pueyo Alamán MG, Ferreres Gimenez I, Garrido Costa C. Estudio de la utilización de analgésicos en el tratamiento de procesos dolorosos ocasionales, leves y moderados, en farmacias comunitarias (estudio FANAL). *Pharmaceutical Care España*. 2007;9:10-8.
2. Solomon DH. UpToDate®: NSAIDs: Cardiovascular effects. Licensed to Osakidetza. [Accedido el 9/6/2008].
3. European Medicines Agency. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). EMEA/CHMP/ 442130/2006. November 2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/44213006en.pdf> [Accedido el 12/6/2008].
4. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs. *MeReC Extra Issue No. 30*.
5. Solomon DH. UpToDate®: COX-2 selective inhibitors: Adverse cardiovascular effects. Licensed to Osakidetza. [Accedido el 9/6/2008].
6. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-42.
7. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 2008;371:270-3.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Nota informativa 2006/10 de 26 de octubre de 2006.
9. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular Risk of Celecoxib in 6 Randomized Placebo-Controlled Trials. The Cross Trial Safety Analysis. *Circulation*. 2008;117:2104-13.
10. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:818-28.
11. Laporte, JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Safety*. 2004;27:411-20.
12. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal antiinflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731-8.
13. García-Rodríguez LA, Barreales L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and Coxibs in the general population. *Gastroenterology*. 2007;132:498-506.
14. NSAIDs-prescribing issues. CKS. Disponible en http://cks.library.nhs.uk/nsaids_prescribing_issues [Accedido el 18/6/2008].
15. Chan, FKL, Wong, VW, Suen, BY et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369:1621-6.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: riesgo cardiovascular (actualización de la nota informativa 2005/05, de febrero de 2005). Nota informativa 2005/12 de 29 de junio de 2005.
17. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007;370:2138-51.
18. FDA (2006a) Concomitant use of ibuprofen and aspirin: potential for attenuation of the anti-platelet effect of aspirin. U.S. Food and Drug Administration. www.fda.gov [Accedido el 18/06/2008].
19. Kaplan NM. UpToDate®: NSAIDs and acetaminophen: effects on hypertension. Licensed to Osakidetza. [Accedido el 21/7/2008].
20. Nota de prensa de la EMEA. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33363608en.pdf>. [Accedido el 21/7/2008].
21. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. NICE Full Clinical Guideline 59. www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=39720 [Accedido el 23/04/08].
22. Underwood M, Ashby D, Carnes D, Castelnuovo E, Cross P, Harding G et al. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. *Health Technology Assessment*. 2008;12(22).
23. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:377-88. doi: 10.1136/ard.2006.062091
24. Topical Analgesics. A review of reviews and a bit of perspective. *Bandolier Extra March 2005*. Disponible en <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/Topextra3.pdf>. [Accedido el 21/7/2008].

Fecha de revisión bibliográfica: julio 2008

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Se han recibido últimamente numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si alguien prefiere no recibir estas publicaciones en papel puede mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: cevime4-san@ej-gv.es

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arrixe Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Garbiñe López, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99