



AIEE-EN SEGURTASUN- ALDERDIAK. ARRISKU KARDIOBASKULARRA ETA GILTZURRUNEKOA – TRIPLE WHAMMY

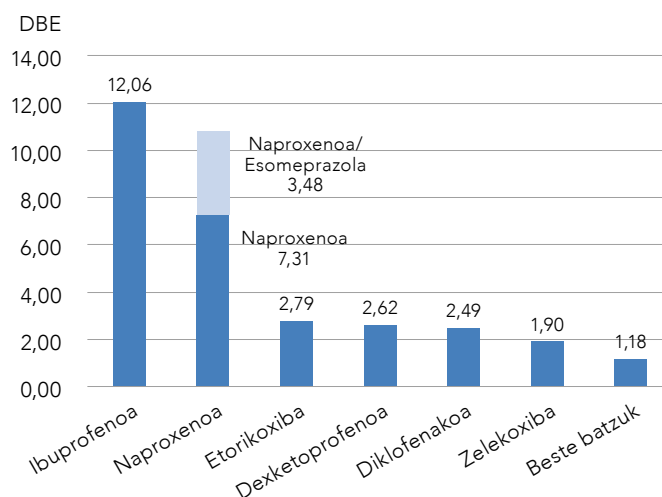
AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ EKINTZA-MEKANISMOA
- ▶ AIEE-EN SEGURTASUNA
 - Arrisku gastrointestinala
 - Arrisku kardiobaskularra
 - Giltzurruneko arriskua. Triple Whammy



Antiinflamatorio ez-esteroideek (AIEE) konposatuen talde heterogeneoa osatzen dute, eta jarduera analgesikoa, antiinflamatorioa eta antipiretikoa dute. Askotariko egoera klinikoetan erabiltzen dira, bai akutuetan bai kronikoetan, eta mundu osoan gehien erabiltzen den talde terauperitikoetako bat dira horregatik. 2019ko datuen arabera, EAEn haien kontsumoa Talde Terapeutikoen kontsumo-rankingaren 14. tokian dago, eta beherakada egon da 2015etik 2020rako aldian, egunean 35,14 DBEtik 32,75 DBEra; gehien erabilitako printzipio aktiboak hauek dira: ibuprofenoa, naproxenoa (eta esomeprazolekin elkartuta), etorikoxiba, dexketoprofenoa, diklofenakoa eta zelekoxiba (ikus 1. grafikoa)¹.

1.grafikoa. EAEn AIEEen kontsumoa DBEtan 2019an



DBE=eguneko dosi zehaztua 1.000 biztanleko eta eguneko.

AIEEen arrisku gastrointestinalak eta kardiobaskularrak aztertu genituen jada [2008ko INFAC \(Infac 16 liburukia, 4. zk.\)](#) buletin batean, eta buletin honetan AIEEen segurtasunari buruzko informazioa eguneratu nahi dugu; hala bada, arreta berezia jarriko dugu maila kardiobaskularrean eta giltzurrunetan beste farmako batzuekiko interakzioaren ondorioz dituzten efektuetan, hau da, «Triple Whammy» deituan.

EKINTZA-MEKANISMOA

AIEEek azido arakidonikoa prostaglandina bihurtzea inhibitzen dute, entzima ziklooxigenasak (COX) inhibituz. Entzima horiek inhibitzeak urdail-hesteetako, bihotz-hodietako eta giltzurrunetako funtzio fisiologikoei eragiten die; hori horrela, efektu onuragarriak sortzen dituzten ekintza-mekanismo berek ere azaltzen dituzte aurkako efektu nagusiak^{2,3}.

COXen bi isoforma nagusi daude: COX-1 ehun gehienetan ageri da, eta zenbait prozesu zelular arautzen ditu, hala nola zitobabes gastrikoa, homeostasi baskularra, plaketan agregazioa eta giltzurrun-funtzioa; eta COX-2, zenbait ehunetan inflamazioan induzitua, endotelio baskularrean edo giltzaduretan, adibidez².

COXen isoforma entzimatikoko baten edo beste baten gaineko inhibizio-maila aldatzen da AIEE ezberdinen artean (ikus 1. irudia), eta horrek baliteke eragitea bai jarduerari bai kontrako efektuen profilarri⁴. Hala, plaketan agregazioaren kontrako efektuarekin eta toxikotasun gastrointestinal handiagoarekin lotzen da COX-1aren inhibizioa. Halaber, COX-2aren inhibizioa AIEEen efektu analgesikoaren eta antiinflamatorioaren eragile nagusia da, baina baita haien arrisku kardiobaskularrena ere, COX-2ak prostaglandinak sortzen baititu, eta bihotza babesten duen jarduera basodilatatzailerak eta antiagregatzaileak dute horiek²⁻⁴.

COXen SELEKTIBITATEA ERLATIBOA DA, EZ ERABATEKOA

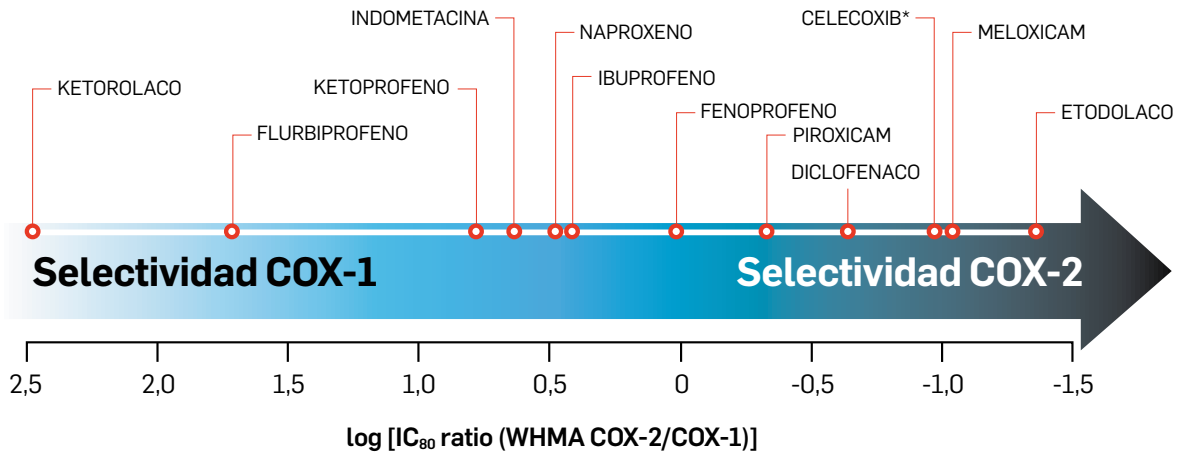
Inhibizio-maila hori zein den, AIEEak bi hauen artean sailkatu dira: AIEE «tradizionalak» (AIEE-t), zeinek COXaren bi isoformak inhibitzen dituzten (COX-1 eta COX-2); eta «COX-2aren inhibitzaile selektiboak» edo Coxibak⁴.

COX-1 eta COX-2aren inhibizioa dosi-tartean alda daiteke, AIEEaren potentziaren eta batez besteko bizi-plasmatikoaren arabera. Diklofenakoari dagokionez, COX-1aren inhibizioa gutxitu egiten da haren kontzen-

trazio plasmaticoak behera egiten duen neurrian. Ibuprofeno eta naproxenarako, berriz, COX-1aren inhibizioa handiagoa da dosi-tarte osoan COX-2arena baino⁵.

Aurrerantzean, AIEE terminoak AIEE tradizionalak eta Coxibak hartuko ditu barnean.

1. irudia. AIEEen selektibitatea COXaren isoformen arabera²



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.

AIEE-en SEGURITASUNA

AIEEen kontrako efektu nagusi eta ezagunenak honako hauek dira: gastrointestinalak (ultzera peptikoa, odol-jario digestiboa...), kardiobaskularrak (miokardioko infartu akutua (MIA), iktusa, HTA okerragotzea, bihotz-gutxiegitasuna (BG)...), eta giltzurrunetakoak (giltzurrun-gutxiegitasun akutua, elektrolitoen desorekak, edemak...), baina gerta liteke bestelako efektuak ere eragitea giblean, biriketan, maila hematologikoan edo maila dermatologikoan^{3,4}.

Kontrako efektuak agertzeko arrisku-faktoreetan eragiten du zer AIEE erabili den, bai eta haren dosiak eta tratamenduaren iraupenak, pazientearen egoerak (adina, komorbiditateak) eta beste medikamentu batzuekiko interakzioek. Adinekoak bereziki kalteberak dira farmako horien toxikotasunaren aurrean³.

ARRISKU GASTROINTESTINALA

Adierazi dugun bezala, kontrako efektu gastrointestinalak COX-1aren inhibizioarekin lotzen dira, eta toxikotasun hori baliteke areagotzea honako arrisku-faktore hauetako bat edo batzuk agertzen badira: aurretik ultzera edo odoljario digestiboko historia, adina >65 urte, alkohola gehiegi kontsumitzea, tabakoa, AIEEaren dosi handiak edo aldi luzean erabiltzea, eta tratamendu konkomitante beste farmako gastrolesibo batzuekin (glukokortikoideak, plaketen agregazioaren kontrakoak, antikoagulatzaileak eta SBIS antidepresiboak)^{3,6}.

Konplikazio gastrointestinalak gertatzeko arrisku erlatiboa ez da bera AIEE-t guztietan; hala bada, ketorolakoak eta piroxikamak dute arriskurik handien; diklofenakoak eta naproxenoak arrisku ertaina, eta ibuprofenoak du, berriz, dosi apaletan, arriskurik txikien. COX-2aren inhibitzaileekin ultzeren konplikazio klinikoki garrantzitsuak gertatzeko arrisku txikiagoa egoten da AIEE tradizionalekin baino⁶.

Arrisku gastrointestinal handiko pazienteekin hobe da bestelako aukera analgesikoak erabiltzea. Baldin eta AIEE bat erabili behar bada, arriskua minimizatu ahal da bi AIEE batera ez baditugu preskribatzen, AIEEak eraginkorra den dosirik txikienarekin eta ahalik eta denbora gutxien erabiltzen baditugu eta PBI bat preskribatzen badugu⁶. AIEEekiko gastropatia sekundarioen profilaxirako ez dago beti indikatuta PBI bidezko gastrobabesa erabiltzea. Osakidetzak eta Osasun Sailak eginiko adostasun-dokumentua argitaratu zen 2016. urtean⁷, eta AIEEengatiko gastropatiaren profilaxian PBI erabiltzeko gomendioak jaso ziren dokumentu horretan (ikus 1. taula).

1. taula. «PBI-ren indikazioa farmako gastrolesiboen gastropatia sekundarioaren profilaxian» taularen laburpena (7. erreferentziatik aterata)

	ODHren edo ultzera peptikoaren aurrekariak	Beste farmako gastrolesibo batzuk gabe*		Beste farmako gastrolesibo batzuekin batera*	
		<65 urte	>65 urte	<65 urte	>65 urte
AIEE akutua (7-30 egun)	BAI	EZ	BAI	BAI	
AIEE kronikoa (>30 egun)	BAI	EZ	BAI	BAI	

ODH: odoljario digestibo handia.

* Farmako gastrolesiboak: AIEE, antiagregatzaileak, antikoagulatzaileak, kortikoideak, SBIS.

ARRISKU KARDIOBASKULARRA

AIEEen toxikotasun kardiobaskularrak eztabaida eragin du Coxibak merkaturatu zirenez geroztik. Mundu osoan kendu zuten errofexoxiba 2004an MIA gertatzeko arriskua handiagotzen zuela egiaztatu ondoren, eta hainbat azterketak frogatu dute orain AIEEek, hala Coxibek nola AIEE-tek, gertaera kardiobaskular larriak – infartua, iktusa, BG eta hilkortasun kardiobaskularra barne – izateko arriskua handitzen dutela. Arrisku kardiobaskularra handiagoa da dosi handiekin, epe luzean erabiltzen badira eta gaixotasun kardiobaskularra duten pazienteetan^{4,8}.

2004tik 2015era bitartean, EMAk eta AEMPSk AIEEen segurtasun kardiobaskularrari buruz dauden datu guztiak aztertu dituzte. Arrisku aterotronbotiko handiagoa egiaztatu da Coxib, diklofenako eta azeklofenakoarekin, bai eta ibuprofeno eta dexibuprofenoaren dosi handiak erabiliz gero (≥ 2.400 mg/egun ibuprofeno edo ≥ 1.200 mg/egun dexibuprofeno), eta AIEE horiek erabiltzea kontraindikatu dago NYHaren II-IV klaseko bihotz-gutxiegitasuna, kardiopatia iskemikoa, gaixotasun zerebrobaskularra edo gaixotasun arterial periferikoa duten pazienteetan. Gainera, etorixoxiba erabiltzea kontraindikatu dago kontrolatu gabeko hipertentsioa duten pazienteetan⁹⁻¹⁶.

EMAk 2006ko¹² eta 2012ko¹³ berrikusketetan ohartarazten du ezen, Coxibez gain, AIEE-tak ere (diklofenakoa eta ibuprofenoa dosi handietan) lotzen direla gertaera tronbotikoak (MIA batez ere) izateko arriskuaren hazkundearekin. Naproxenoak dakar arazo kardiobaskular aterotronbotikoak izateko arriskurik txikiena; gainerako AIEE-tei dagokienez, informazioa oso mugatua da ondorioak ateratzeko, baina arrisku aterotronbotikoaren hazkundera ezin da baztertu, halere.

Berrikusketa horietan ere ondorioztatu dute AIEEen onura/arriskua erlazioa positiboa dela oraindik, betiere baimendutako erabilera-kondizioak betez gero, eta dosi txikienetan eta ahalik eta denbora laburrenean erabili behar direla, pazientearen arrisku kardiobaskularreko faktoreak aintzat hartuta.

Gainera, hainbat azterlan argitaratu dituzte AIEEen segurtasun kardiobaskularra balioesteko; horien artean honako hauek nabarmentzen dira:

– CNT Collaboration metaazterketa (2013)^{8,17}

Metaazterketa honek 600dik gora saiakuntza klinikoren datuak bildu zituen. AIEE eta plazeboa edo AIEEak elkarren artean konparatu zituzten saiakuntza horiek, AIEEen arrisku kardiobaskularra eta gastrointestinala kuantifikatzeko, batez ere arrisku kardiobaskular areagotua duten pazienteetan. Nolanahi ere, parte hartu zutenen % 9k baino ez zuten ateroklerosi-historiarik, eta diabetesa, % 9k. Urtebete, batez beste, jarraipena egin ondoren, ikusi zuten diklofenakoak dosi handietan (150 mg/egun) eta Coxibek gertaera baskular handiak (MIA ez-hilgarria, iktus ez-hilgarria edo jatorri baskularreko heriotza) areagotzen zituztela plazeboaren aldean, batez ere gertaera koronario handiak gehitzearen ondorioz. Ibuprofenoa dosi handietan (2.400 mg/egun) erabili ondoren ere ikusi zen gertaera koronario handien hazkunde nabarmena (MIA ez-hilgarria edo heriotza koronarioa), baina ez, ordea, gertaera baskular handiak. Naproxenoa erabilita, berriz, ez zen arrisku horien hazkunde nabarmenik ikusi.

Jatorri baskularreko heriotza-arriskua nabarmen handitu zen Coxiba eta diklofenakoa erabiltzearekin batera, ez era adierazgarrian ibuprofenoarekin, eta ez zen handitu, berriz, naproxenoa erabilita. Kasu guztietan plazeboarekin alderatu ziren medikamentu horiek.

Autoreek ondorioztatu zuten diklofenakoa dosi handietan, eta segur aski ibuprofenoa dosi handietan, hartzeari lotutako arrisku baskularrak Coxibaren ondorioz sortutakoekin konparatu daitezkeela, eta naproxenoa dosi handietan hartzeak, berriz, arrisku baskular txikiagoa dakarrela beste AIEEek baino.

– PRECISION saiakuntza klinikoa (2016)^{8,18}

Ez-gutxiagotasuneko saiakuntza hau zelekoxibaren segurtasun kardiobaskularra, gastrointestinala eta giltzurrunekoa ebaluatzeko egin zuten naproxeno eta ibuprofenoarekin alderatuta.

Artrosia (% 90) edo artritis erreumatoidea zuten 24.081 pazienteek parte hartu zuten, eta hiru multzotan banatu zituzten ausaz: zelekoxiba (100-200 mg artean egunean bi aldiz), naproxenoa (375-500 mg artean egunean bi aldiz) eta ibuprofenoa (600-800 mg artean egunean hiru aldiz) hartu zuten talde bakoitzean. AIEE bakoitzaren dosiak handitzeko aukera egon zen sintomak tratatzeko, eta batez besteko dosi hauek erabili zituzten: 209 mg/egun zelekoxib, 852 mg/egun naproxeno eta 2.045 mg/egun ibuprofeno. Tratamenduaren eta jarraipenaren batez besteko iraupena urtebete eta hiru urte izan zen, hurrenez hurren.

Ez zen alderik ikusi aldagai nagusian, hau da, heriotza kardiobaskularraz, MIA ez-hilgarriaz edo iktus ez-hilgarriaz osatutakoan, hiru multzoetan. Hori horrela, egileek zelekoxiba neurrizko dosietan hartzearen ez gutxiegitasuna ondorioztatu zuten, segurtasun kardiobaskularri dagokionez, ibuprofeno edo naproxenoarekin alderatuta. Emaitza hori kautelaz hartu behar da, halere, azterketaren muga handiak direla eta:

- Zelekoxibarekin erabilitako batez besteko dosia protokoloak zehaztutako dosi-tartearen beheko aldetik gertu zegoen, eta naproxeno eta ibuprofenoarenak, aldiz, baimendutako gehieneko dosietatik gertu.
- Parte hartu zutenen % 75ek ez zuten gaixotasun kardiobaskularrik adierazita.
- Protokoloa aldatu zuten azterketaren ahalmena eta ez-gutxiagotasun tarteak murrizteko.
- Parte hartzaileen ehuneko handi batek tratamendua eten zuten saiakuntzak iraun bitartean (% 68,8) eta jarraipenean % 27,4 galdu ziren.
- Behatutako gertaeren kopurua oso txikia izan zen (% 3tik behera talde batean).

– SCOT azterketa pragmatikoa (2017)¹⁹

Lehen Mailako Arretaren eremuan egindako ez-gutxiagotasunaren azterketa irekia. Helburutzat izan zuen tratamendua zelekoxibera aldatzeak onura/arrisku kardiobaskularren arteko erlazioan zer zekarren balioestea lehendik preskribatutako AIEE-t batekin tratamendua jarraitzearen aldean. 60 urte baino gehiagoko 7.297 pazienteek parte hartu zuten. Paziente horiek artrosia edo artritis erreumatoidea zuten, aurretik gaixotasun kardiobaskular nabarmenik izan gabe, eta AIEE-t bidezko tratamendu kronikoa. Pazienteak, ausaz, bi multzotan banatu zituzten; lehenak zelekoxib bidezko tratamendura aldatu ziren, eta besteek aurretik zuten AIEE-t bidezko tratamenduarekin jarraitu zuten.

Aldagai nagusia honako hauez osatutakoa izan zen: MIA ez-hilgarri bidezko ospitalizazioa edo sindrome koronario akutua, iktus ez-hilgarri edo heriotza kardiobaskularreko beste markatzaile bat, eta batez besteko jarraipen-aldia hiru urte izan zen. Gertaera kardiobaskularren urteko tasak espero zirenak baino txikiagoak izan ziren, eta antzekoak bi taldeetan; kontrako efektu larriak ere antzekoak izan ziren. Zelekoxibaren taldean % 50ek tratamendua eten zuten efikaza ez zelako edo kontrako efektuak zituelako, eta % 30ek, berriz, AIEE-t bidezko taldean; diferentzia estatistikoki adierazgarriak egon ziren.

Kontuan hartu behar da, orobat, parte hartu zutenen kopurua txikiagoa izan zela hasieran kalkulaturakoa baino, eta azterketak ahalmen estatistiko txikia izan zuen horren ondorioz.

– Europako eta Kanadako datu-baseen banako datuen metaazterketak (2017)²⁰.

Haren helburua izan zen MIA aldagai nagusia agertzeko denbora eta AIEEren dosiaren efektua eta horren bidezko tratamenduaren iraupena zehaztea (60.000 gertaeratik gora eta 450.000 paziente inguru). Zelekoxib, diklofenako, ibuprofeno, naproxeno eta errofekoxibaren edozein dosi handitu egin zuen MIA izateko arriskua AIEEak hartzen ez zituzten kontrolekin alderatuta. Zelekoxiba hartuta, arriskua AIEE-tak hartuta zegoenaren antzekoa zen, eta handiagoa zen errofekoxiba hartzeak eragindakoa. MIA izateko arriskuaren hazkundera tratamenduaren lehen astean gertatu zen, eta handiagoa izan zen lehen hilean eta dosi handiagoak erabiliz gero.

Halaber, AIEEek ia bikoiztu egin zuten bihotz-gutxiegitasuna izateko arriskua^{8,17,21,22}, odol-presioa handitzen dute, aurretik tratatutako hipertentsioaren kontrola okerragotzen dute^{8,23} eta handitu egiten dute deskonpentsazio-arriskua aurretik bihotz-gutxiegitasuneko gertaera bat izan duten pazienteen kasuan⁸; fibrilazio aurikularraren gehiegizko arriskua ere eragin dezakete^{22,24,25}.

Seguruagoak al dira, maila kardiobaskularrean, AIEE batzuk beste batzuk baino?

- Aurreko azterketen emaitzen arabera, AIEE guztiek eragin ditzakete kontrako efektu kardiobaskularrak.
- Arrisku kardiobaskular txikiagoa duelako naproxenoaren ustezko abantaila, CNT metaazterketan ondorioztatuta¹⁷, ez da beste azterketa batzuetan baieztatu.
- AIEEak baztertzeko gomendioa ahobatezkoa da gaixotasun kardiobaskularra adierazita duten pazientei edo arrisku kardiobaskular handia dutenei dagokienez, eta ez da erabakigarria gaixotasun kardiobaskularra duten pazienteetan AIEE zehatz bat gomendatzeko ebidentzia.
- Kontuan hartu behar da, orobat, AIEEekin eginiko azterketa konparatibo gehienek Coxibak, diklofenakoa, ibuprofenoa eta naproxenoa hartu dituztela barnean.
- Gainerako AIEE-tei dagokienez, informazioa ez da aski ondorioak ateratzeko, ezin da, horrenbestez, ez baztertu, ezta baieztatu ere, arrisku kardiobaskularra areagotzen denik.
- AEMPSek AIEEen erabilerari buruz emandako gomendioen arabera, ahalik eta dosirik txikiena erabili behar da, tratamenduaren iraupena ahalik eta laburrena izan behar da eta tratamenduaren beharra aldi berean behin ebaluatu behar da, bereziki artrosia duten pazienteetan.

Paziente bati AIEE bat preskribatu aurretik, haren arrisku basal kardiobaskularra eta gastrointestinala balioetsi behar da (ikus 2. taula).

2. taula. AIEE hautatzea pazientearen arrisku kardiobaskular eta gastrointestinalaren arabera^{2,8,23}

		Arrisku gastrointestinala	
		Handia	Txikia
Arrisku kardiobaskularra	Handia	Saihestu AIEEak	Saihestu AIEEak Ezin bada saihestu: Naproxenoa, 1.000 mg/egun gehienez Ibuprofenoa, 1.200 mg/egun gehienez Zelekoxiba, 200 mg/egun gehienez
	Txikia	AIEE-t (ibuprofenoa, naproxenoa) + PBI edo Coxiba (zelekoxiba) +/- PBI	AIEE-t (naproxenoa edo ibuprofenoa)

GILTZURRUNEKO ARRISKUA

AIEEek giltzurrunetan duten eragina prostaglandina-sintesiaren inhibizioaren ondorioz gertatzen da, horrek arteriola aferenteen basokonstriktzioa eta iragazte glomerularra gutxitzea baitakar. Ondorioz, giltzurrun-gutxiegitasun akutua (GGA) ia halako bi bilakatzen da AIEE bat erabiliz gero²⁶.

Arrisku hori handiagoa da giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa, bolumen-deplezioa (diuresi agresiboa, gorakoak, beherakoak), BG, sindrome nefrotikoa, zirrosia edo hiperkaltzemia larria duten pazienteetan²⁶.

AIEEak erabiltzea ahal den neurrian saihestu behar da GFR-E<60 ml/min/1,73 m² duten pazienteetan, eta kontuz erabili behar dira baldin eta GFR-e tarte honetan badago: 60-89 ml/min/1,73 m². AIEE bat aldi berean behin erabiltzeak ere ekar lezake GGA iragazte glomerular txikia duten pazienteetan, eta ez da zehaztu tratamenduaren dosi edo iraupen «seguru» bakar bat²⁶.

Haiek nahitaez erabili behar izanez gero, kreatinina-mailak arretaz zaindu behar dira²⁶.

Giltzurrun-gutxiegitasun akutua medikamentuen elkarketaren ondorioz: «Triple Whammy» (TW)

«Triple Whammy» terminoak («triada hirukoitza edo astinaldia») honako hau esan nahi du: AEBI edo AHB-II bat diuretiko batekin eta AIEE batekin batera modu konkomitantean erabiltzea, eta horren ondorioz GGA izateko arriskua handitzea^{27,28}.

TWaren ondorioz organismoak giltzurruneko plasma-fluxua bermatzeko dituen konpentsazio-mekanismoak altera daitezke, baita deshidratazioak, odoljario larriek eta abarrek eragindako hipobolemia- edo hipotensio-egoeretan ere (ikus 2. irudia)²⁷:

- AIEEek prostaglandina-jariaketa handitzea blokeatzen dute, zeinek arteriola aferentea dilatatzeko duten.
- AEBI edo AHB-Ilek errenina-jariaketa handitzea inhibitzen dute, zeinak arteriola eferentean angiotentsina basokonstriktzioarekin aktibatuko lukeen, eta sodioaren erreabsortzioa eta egarri-erreflexua inhibitzen dituzte.
- Diuretikoak plasma-bolumenaren homeostasia indargabetzen du.

Garrantzitsua da nabarmentzea elkarketa hirukoitz hori erraz igaro daitekeela oharkabea, batez ere AEBI edo AHB-IIen eta diuretikoaren arteko konbinazioa sendagai berean aurkezten bada eta ez bada printzipio aktiboaren arabera identifikatzen²⁷.

2013. urtean kasuen eta kontrolen azterketa bat argitaratu zuten²⁹, eta azterketa hartan ikusi zen terapia hirukoitza erabiltzeak (AIEE + AEBI/AHB-II + diuretikoak) % 30 handitzen zuela giltzurrun-gutxiegitasun akutua izateko arrisku erlatiboa AEBI/AHB-II + diuretikoak terapia bikoitzarekin alderatuta (AE: 1,31; BG: % 95 1,12-1,53), eta arriskuaren hazkunde hori are handiagoa da (% 82) terapia hirukoitza hasi ondorengo lehen 30 egunetan (AE: 1,82; BG: % 95 1,35-2,46). Ez zen arriskuaren hazkunderik egiaztatu AIEE eta diuretikoak edo AEBI/AHB-II terapia bikoitzarekin.

Eremu komunitarioan egindako beste azterketa batean, dena den, giltzurrun-gutxiegitasun akutuen arriskua % 66raino handitu zen bai TWarekin bai AIEE bat eta diuretiko bat edo AEBI/AHB-II terapia bikoitzarekin. Eta arriskuaren hazkunde absolutua askoz handiagoa izan zen hirukoitzarekin terapia bikoitzarekin baino (NNH: 158 vs 300)³⁰.

Ez da era eztabaida ezin batez ondorioztatu aurretik AEBI/AHB-II bat eta diuretiko baten tratamendua duen paziente batean AIEE bat aldian behin edo epe laburrean (adibidez, egun bat edo bi) erabiltzeak arrisku handiagoa dakarren³¹.

EAEko egoera

EAEn, 2021eko urtarrilean, PRESBIDEn 23.357 pazienteek zituzten batera preskribatuta AEBI/AHB-II bat, diuretiko bat eta AIEE bat, modu kronikoan edo beharrezkoan arabera, eta horien % 81 (18.878) 65 urtetik gorakoak ziren³².

Prebentziorako gomendioak

TWaren batez ere saihestu behar da paziente adintsuetan, oinarrizko giltzurrun-, bihotz- edo gibel-patologia dutenetan edo hipobolemia eragiten duten gaixotasunak dituztenetan²⁷.

Garrantzitsua da tratamendu konbinatua –hau da, diuretiko bat eta AEBI/AHB-II bat– duten pazienteei eta haien zaintzaileei jakinaraztea AIEE batekin automedikatzek zer arrisku dakartzan (ikus i-botika: [AIEEekin ez ibili jolasean!](#)) eta eskatzea profesional sanitario bati kontsulta egin diezaiotela deshidratazioa eragin dezaketeko egoerarik gertatuz gero²⁷.

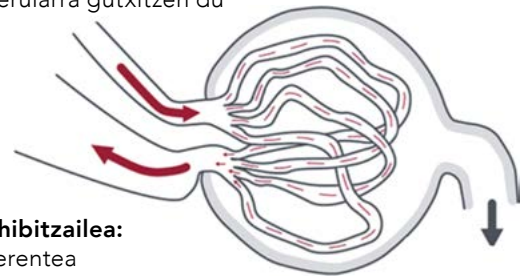
AIEE bat ezinbestean erabili beharra badago, hau gomendatzen da^{27,28,31,33}:

- Bizialdi ertain-laburrekoak erabiltzea eraginkorra den dosirik txikienean eta ahalik eta denborarik laburrean.
- Arteria-presioa, kreatinina-mailak eta potasio serikoa monitorizatzea, bai eta konplikazioen zantzurik eta sintomarik agertzen den: pisua handitzea, edemak, disnea, ortopnea, oliguria. Pauta finkorik ez badago ere, itxura guztien arabera egokia da tratamenduaren lehen astean kontrolatzea, eta emaitzen arabera, haren lehen hilabetean.
- Pazienteei hidratazio egokia gomendatzea.
- Tratamendua aldi baterako etetea balioestea gaixotasun interkurrenterik badago.

2. irudia. «Triple Whammy»aren fisiopatologia²⁷

AIEE:

arteriola aferentea uzurtzen du, iragazte glomerularra gutxitzen du



EAS-ren inhibitzailea:

arteriola eferentea dilatatuak da, iragazte glomerularra gutxitzen du

Diuretikoak:

↓ plasma-bolumena, iragazte glomerularra gutxitzen du

EAS: Errenina-Angiotentsina Sistema

FUNTSEZKO IDEIAK

- Paziente bati AIEE bat preskribatu aurretik arrisku kardiobaskularra, arrisku gastrointestinala eta giltzurrun-arriskua aztertu behar da.
- AIEEak efikaza den dosirik txikienean preskribatu behar da, ahalik eta aldirik laburrenean, eta forma «Akutua» preskribatzea lehenetsi behar da.
- AIEE-t guztiek handitzen dute ultzera eta konplikazio gastrointestinalak gertatzeko arriskua, baita dosi txikietan erabilia ere. Dirudenez, ketorolako eta piroxikamak dakarte arrisku handien; diklofenako eta naproxenoak arrisku ertaina dakarte, eta ibuprofenoak, dosi txikietan, dakar arrisku txikien.
- AIEE guztien erabilera kontrako gertaera kardiobaskularrak handitzearekin lotzen da.
- AIEEek ia bikoiztu egiten dute bihotz-gutxiegitasuna izateko arriskua.
- AIEEak ez dira erabili behar gaixotasun kardiobaskularra adierazita duten pazienteetan edo arrisku kardiobaskular handia dutenetan.
- AIEEak erabiltzeak bikoiztu egiten du giltzurrun-gutxiegitasun akutua izateko arriskua.
- Terapia hirukoitza –hau da, AIEE bat eta AEBI/AHB-II eta diuretiko bat– baztertu behar da, giltzurrun-gutxiegitasun akutua izateko arriskua areagotzen du eta.

BIBLIOGRAFIA

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). [online]: 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). [online]: 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). [online]: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cox-2-selective-nsaids?source=history_widget
5. NSAIDs and cardiovascular risk. Prescriber Update. 2019;2(4) [online]: <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. Protoi Bonbaren Inhibitzaileak: Erabilera-gomendioak. [online]: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/eu_def/adjuntos/farmacia/Protoi_Bonbaren_Inhibitzaileak_Erabilera_gomendioak_2016ko_maiatza.pdf
8. Solomon DH. NSAIDs: Adverse cardiovascular effects. In UpToDate, Post TW (ED), UpToDate Waltham (Accessed on). [online]: https://www.uptodate.com/contents/nsaids-adverse-cardiovascular-effects?search=nsaids%20y%20enfermedad%20cardiovascular&source=search_result&selected-Title=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. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-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. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-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. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-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. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-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. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh_fv_15-2012/
14. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Nota de seguridad 2013/16. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_16-2013-diclofenaco/
15. Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota de seguridad 2014/15. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-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. [online]: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-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 JVV, 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.

«INFAC buletina argitalpen elektronikoko bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

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
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. Chokesuwattanasakul 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). [online]: 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. [online]: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/d61e76e2-d0a5-11e5-a9c5-a398589805dc/Infarma%20Triple%20Whammy_Vol7_num3_PPT.pdf
28. Botiken dosifikazioa giltzurrunetako gaixotasun kronikoan. *INFAC.* 2014;22(1/2):1-11. [online]: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/eu_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_1_2_Giltzurrunetako_gaixotasun_kronikoa2.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. [online]: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S215171615321638?via%3Dihub>
31. Avoiding the "triple whammy" in primary care: ACE inhibitor/ARB + diuretic + NSAID. [online]: 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.* [online]: <http://www.saferx.co.nz/assets/Documents/full/c7fetc9904/triplewhammy.pdf>


Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevime-san@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: 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, Itxasne 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/eu/>

 Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

