UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Estudio de utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes con artritis reumatoide y falla renal en una E.P.S en Colombia.

ESTEBAN ARÉVALO MARTÍNEZ

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Bogotá, Colombia
2017

Estudio de utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes con artritis reumatoide y falla renal en una E.P.S en Colombia

ESTEBAN ARÉVALO MARTÍNEZ

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en ciencias – farmacología

Director: José Julián López Gutiérrez
Profesor asociado
Departamento de Farmacia

Línea de Investigación:
Farmacoepidemiología
Grupo de Investigación:
Red para el uso Adecuado de Medicamentos

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Bogotá, Colombia
2017

Dedicatoria

……A Dios, por darme la oportunidad de vivir, por estar con migo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante mi existencia.

A mis padres por ser el pilar fundamental de mi vida, mi educación, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo

Agradecimientos

……..Agradezco a la UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA, en especial a la facultad de Ciencias, por brindarme la oportunidad de asumir un nuevo reto académico, también de manera especial al profesor José Julián López G y al grupo de investigación Red Para El Uso Adecuado de Medicamentos (RAM), por servirme de guía y apoyo.

Agradezco de manera especial a mis padres por su apoyo incondicional, a mi hijo, mis hermanos que han sido la fuente de motivación para continuar con este camino llamado vida, también agradezco a los médicos Mabel Hernández O. Y Wilmer Muñoz Otero quienes fueron artífices de la culminación del presente proyecto

Tabla de contenido

RESUMEN 12

SUMMARY 14

LISTA DE FIGURAS 17

LISTA DE TABLAS. 18

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS 19

INTRODUCCIÓN 20

1 JUSTIFICACIÓN. ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

3 MARCO TEÓRICO 24

DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS DE ESTUDIO 29

3.1.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS 29

3.1.2 FARMACOCINÉTICA DE LOS AINES 30

3.1.3 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES 32

3.2 INDICACIONES. 36

3.3 EFECTOS INDESEABLES 36

3.4 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS 37

4 OBJETIVOS 43

4.1 OBJETIVO GENERAL 43

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 43

5 METODOLOGÍA. 44

5.1 Aspectos estadísticos 44

5.1.1 Criterios de inclusión. 44

5.1.2 Criterios de Exclusión 44

5.1.3 Población de estudio y muestra seleccionada: 45

6 ASPECTOS ÉTICOS 47

7 TABLA 2 TABLA DE VARIABLES 48

8 RESULTADOS 54

9 DISCUSIÓN. 60

9.1 ANÁLISIS BIVARIADO ¡Error! Marcador no definido.

10 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 64

10.1 CONCLUSIONES. 64

10.2 RECOMENDACIONES. 65

11 BIBLIOGRAFIA 67

Resumen

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal con objetivo de Identificar las características del consumo de AINEs en una población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal en una EPS de Bogotá D.C Colombia en los años 2006 a 2015, Se analizaron 651 individuos, pertenecientes a una empresa promotora de servicios de salud, diagnosticadas con artritis reumatoide y enfermedad renal y con un consumo histórico de AINEs durante 10 años.

Se identificaron variables sociodemográficas, consumo de AINEs, otros medicamentos nefrotoxicos por la población, el tiempo de dispensación; los resultados arrojados luego del análisis de las variables definidas son: el 81,3% de los pacientes afectados con AR pertenece al sexo femenino, el promedio de edad fue de 60 años (DS 11.8 años). El 47,6% de los pacientes analizados se encontraba en estadio II de disfunción renal, también, se observó en los consumidores de AINEs que el naproxeno fue dispensado al 92.5% de estos, el diclofenaco al 92.2%, y el ibuprofeno al 81.7%. Las dosis diarias definidas (DDD), como medidas de consumo para el ibuprofeno fueron de 0,07 DDD, para el AINEs que se consumió en mayor cantidad en la población de estudio. También se estudiaron otros medicamentos consumidos por la población que de acuerdo a la revisión bibliográfica tiene un potencial efecto nefrotóxico, entre ellos se destacan: cefalexina, ciprofloxacina, Metotrexato Fluconazol y Metronidazol que fueron dispensados en más del 60% de los pacientes.

En el presente estudio se logró encontrar que en población analizada predomina el sexo femenino, superando por más de cuatro veces la cantidad de hombres, más de la mitad, tienen edades inferiores a 65 años, se identificó que los AINEs con mayor frecuencia de dispensación son: naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco, los fármacos potencialmente nefrotóxicos que se dispensaron con mayor frecuencia concomitantemente con los AINEs, fueron cefalexina, ciprofloxacina, metotrexato, entre otros, el consumo máximo de AINEs en dosis diarias definidas (DDD) por paciente día fue mayor para el naproxeno que para el Ibuprofeno y el diclofenaco.

El estudio muestra una clara evidencia de que en esta población en particular existe un alto número de individuos con enfermedad renal y artritis reumatoide, que dentro del uso concomitante de otros medicamentos con potencial efecto nefrotóxico; por lo tanto , es necesario que la comunidad sanitaria intervenga para de esta manera emprender acciones con miras prevenir o disminuir el

impacto que el consumo irracional de estos medicamentos que tiene sobre la salud de los pacientes.

Palabras clave: AINEs, enfermedad renal, artritis reumatoide

Summary

An observational study was carried out in order to determine the NSAID consumption patterns in the period between 2006 and 2015, in a population of 651 people, belonging to a company that promotes health services in the city of Bogotá DC, diagnosed with rheumatoid arthritis and kidney disease the treatment scheme of these patients was the conventional, however there is evidence of the indiscriminate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs possibly due to inadequate medical prescription that led to questioning about the characteristics of NSAID use in these patients, The methodology used for the analysis is longitudinal descriptive observational with retrospective collection of information.

The population studied for this analysis was 651 people, of whom 81.3% belonged to the female sex, with an average age of 60 years and standard deviation of 11.8 years. At the time of the study it was found that 47.6% of the patients were in grade II (stage) of renal dysfunction, it is highlighted that there was statistical significance between grade III or IV kidney disease and age. Likewise, it was observed in NSAID users that naproxen was dispensed to 92.5% of them, diclofenac to 92.2%, and ibuprofen to 81.7%, finding that patients in stages of kidney disease grade I and II were dispensed a greater amount. The defined daily doses (DDD), as measures of consumption for ibuprofen were 0.07 DDD, for naproxen it is 0.17 DDD and for diclofenac 0.09 DDD. Regarding the consumption of NSAIDs, it was identified that only the Total Daily Dose dispensed from Ibuprofen was different between the study groups. Furthermore, when comparing the clinical variables of the renal function stage with the NSAID dispensing, and the sex of the patients, statistical significance was found between the Ibuprofen dispensing and the stage of renal function (p value = 0.007) in this sense. data suggest a lower prevalence of kidney disease in stages 3 or 4 among patients who were given ibuprofen compared to the group of users who were not dispensed NSAIDs, in singing to the sex variable no statistical significance was evidenced.

In the present study it was possible to find that in the analyzed population the female sex predominates, exceeding by more than four times the number of men, more than half, they are under 65 years old, it was identified that the NSAIDs with the highest frequency of dispensation are : Ibuprofen, Naproxen and Diclofenac, the potentially nephrotoxic drugs that were most frequently dispensed concomitantly with NSAIDs were cephalexin, ciprofloxacin, methotrexate, among others, the maximum consumption of NSAIDs in defined daily doses (DDD) per patient day was greater for Ibuprofen for Naproxen and Diclofenac.

Key words: NSAIDs, renal failure, rheumatoid arthritis

Lista de figuras

TITULO	Página
Grafico 1 Metabolismo del ácido araquidónico…….	36
Grafico 1 Selección de la muestra……..	46
Grafico 2 Potencia de la muestra……. ……	47
Grafico 3 Grafico Q-Q de normalidad de edad…….…….....	56
Grafico 4. Histograma de estadio de función renal…….……..	56
Grafico 5. Tiempo de dispensación de AINEs…….….....	60

Lista de Tablas.

TÌTULO **PÀGINA**

Tabla 1 Clasificación de Estudios de Utilización de Medicamentos……. 40

Tabla 2 Tabla de Variables…….……. 48

Tabla 3 Frecuencia de sexo……..……. 55

Tabla 4 Distribución de consumo de AINEs…… 57

Tabla 5 Distribución de los medicamentos nefrotóxicos concomitantes a los AINEs…….. 57

Tabla 6 Numero de Dosis Diarias Definidas dispensadas según tipo de AINEs ……..…..... 58

Tabla 7 Numero de AINEs dispensado y tiempo de dispensación…..... 59

Tabla 8 Descripción del tiempo de dispensación de AINEs (meses)…… 59

Tabla 9 Prevalencia de estadio de la enfermedad renal según sexo y AINEs dispensado……...…..... 62

Tabla 10 Comparación de la edad, cantidad de AINEs dispensado, tiempo de dispensación de AINEs según estadio de enfermedad renal…… 64

Tabla 11 Cantidad de AINEs dispensado según tiempo de dispensación y estadio de la enfermedad renal…….…… 65

Tabla 12 OR crudos y ajustados por la edad, el cambio de estadio de Enfermedad renal…… 66

Lista de símbolos y abreviaturas

AAS Ácido Acetilsalicílico.

ACPA Anticuerpo anti proteína citrulinada.

AINEs Antiinflamatorio no esteroideo.

COX-1 Enzima Ciclooxigenasa 1.

COX-2 Enzima Ciclooxigenasa 2.

DM Diabetes Mellitus.

EUM Estudio de utilización de medicamentos.

GMN Glomerulonefritis.

HTA Hipertensión Arterial.

IC95% Intervalo de Confianza del 95%.

IRA Insuficiencia Renal Aguda.

IRC Insuficiencia Renal Crónica.

IRT Insuficiencia Renal Terminal.

LT Leucotrienos

NIA Nefritis Intersticial Aguda.

NIC Nefritis intersticial Crónica.

NPR Necrosis Papilar Renal.

OR Odds Ratio o razón de ventajas.

PG Prostaglandina.

SRSA Sustancias de Reacción Lenta de la Anafilaxia.

TFG Tasa de filtración glomerular.

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica, que afecta principalmente las articulaciones que tienen movimiento; Inicialmente se ha realizado una revisión sistemática de literatura biomédica encontrando prevalencias estimadas de la artritis reumatoide del 1% en las poblaciones de Europa y Norteamérica.(1–3). La enfermedad tiene una distribución universal, pero los estudios señalan tasas algo inferiores en las poblaciones asiáticas, incluyendo China y Japón, así como en la población rural africana; por el contrario, algunas poblaciones nativas norteamericanas tienen prevalencias superiores al 5%.(1,4), mientras que las incidencias son de 40 casos año por cada 100.000 habitantes.(1) Para la población latinoamericana se estiman prevalencias cercanas al 0,5% (5). También se ha observado que el pico de la enfermedad está entre los 50 y 75 años (1), y que el riesgo de desarrollar artritis reumatoide a lo largo de la vida en los adultos es de 3,6% para las mujeres y de 1,7% para los varones.(1)

La artritis reumatoide requiere para el tratamiento entre otros medicamentos, los AINEs, en este sentido es importante mencionar que el consumo y la prescripción indiscriminada de antiinflamatorios no esteroideos, es controversial, también es importante mencionar que la nefrotóxidad se puede ocasionar por el consumo crónico(5). Se sabe que los AINEs tienen efectos adversos sobre la función renal(6–8), atribuible a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas especialmente la E2, responsable de mantener el tono vascular y la tasa de filtración glomerular (TFG), es decir, si aumenta el consumo de AINEs, aumenta el riesgo de deterioro renal(9).

La nefropatía inducida por AINEs es una enfermedad ampliamente estudiada en el mundo(10), la observación de un gran número de casos de insuficiencia renal en pacientes que abusan de mezclas de analgésicos que contienen fenacetina condujo al reconocimiento inicial de la nefrotóxidad por el uso de analgésicos (denominada nefropatía por fenacetina) (11). La mayoría de los estudios investigaron el riesgo de insuficiencia renal aguda(12) en lugar de la enfermedad renal crónica en asociación con la exposición a los AINEs. Otros estudios se centraron en la progresión de la ERC en lugar de su ocurrencia (13).

En el paciente renal el tratamiento debe individualizarse antes de efectuar la prescripción, por ejemplo, en pacientes de edad avanzada, deterioro de algunas funciones básicas y antecedentes clínicos, debe estar contraindicado el uso prolongado de AINEs; sin embargo, observamos que su prescripción trae consigo

desventajas por el desconocimiento del balance riesgo/beneficio de los medicamentos, también cabe mencionar que las alternativas terapéuticas existentes para el tratamiento del dolor son escasas.

Según Ingrasciotta y col, se concluyó que a pesar de que los efectos a corto plazo de los AINEs han sido ampliamente investigados, las consecuencias a largo plazo no lo ha sido, la exposición prolongada a los AINEs con vidas medias más largas, como oxicams, se asocia con un aumento riesgo de ERC; del mismo modo, el uso a corto plazo de ketorolaco también se asocia con un aumento en el riesgo de ERC, probablemente actuando como desencadenante del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad subclínica.(13)

Los AINEs se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo, con múltiples usos terapéuticos tanto en el tratamiento de dolencias musculo esqueléticas, como en otra amplia gama de indicaciones debido a sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiagregante plaquetario.

Por esta razón, es necesario generar información que permita a los profesionales de la salud y las agencias regulatorias conocer los hábitos de prescripción con el fin de identificar potenciales fuentes de uso inadecuado para así, tomar medidas comunicativas, administrativas o regulatorias que permitan mitigar los riesgos asociados a esta práctica.

Planteamiento del problema

El tratamiento de síntomas como el dolor y la inflamación en diferentes patologías tanto crónicas como agudas, ha conllevado al desarrollo de diferentes alternativas terapéuticas a nivel global, estas varían en cuanto a su seguridad y efectividad terapéutica , para su uso en la práctica clínica se ha tenido en cuenta una serie de condiciones como las características del paciente, los hábitos de prescripción de los profesionales de la salud, las tendencias de uso en determinadas regiones geográficas , las disponibilidad de los recursos para el acceso a estas.

Para el caso puntual de la artritis reumatoide, enfermedad de carácter autoinmune, inflamatorio y de origen desconocido, el dolor y la inflamación son principales síntomas de esta condición clínica; el objetivo principal del tratamiento es controlar los signos y síntomas, evitar el desgaste articular y disminuir el progreso de la misma.

Para el tratamiento farmacológico de la AR en la actualidad existe una amplia gama de medicamentos, estos se utilizan a diferentes niveles con diferentes objetivos dentro de estos se encuentran los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) tradicionales y los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) bilógicos, para el control de la inflamación y el dolor se dispone de los antiinflamatorios (AINEs), todos estos poseen efectos secundarios.

Los AINEs son un grupo heterogéneo de fármacos, se clasifican de acuerdo a su composición química empelada como antiinflamatoria, analgésicas, antipiréticas y antiagregante plaquetarios en algunos casos, indicados para el tratamiento de síntomas en enfermedades osteoarticulares, el mecanismo de acción responsable del efecto terapéutico y de muchos de los efectos tóxicos basado principalmente en la inhibición de la isoenzima ciclooxigenasa y subsecuentemente la producción de prostaglandinas , su consumo crónico ha generado debate y controversia a raíz de la seguridad de estos, la comunidad sanitaria en las guías de práctica clínica recomiendan restringir el consumo de AINEs principalmente en pacientes con susceptibilidad de desarrollar gastrointestinales , cardiovasculares renales ..

La enfermedad renal es una patología determinada principalmente por la edad, sin embargo está determinada por otros factores como por ejemplo el daño causado por la exposición excesiva a mezclas de medicamentos, en especial medicamentos para el tratamiento del dolor y la inflamación.

En pacientes con una enfermedad renal de base se presenta la activación de un mecanismo de autorregulación renal para mantener la homeostasis renal es decir preservar la tasa de filtración glomerular y el flujo renal mediado por prostaglandinas y prostaciclinas intracraneales cuya síntesis se encuentra aumentada en estos pacientes como mecanismo de compensación.

Con base en la elevada frecuencia e impacto social y económico que ocasiona la enfermedad renal en la población se plantea hacer un estudio observacional descriptivo de corte transversal, para establecer un panorama de la utilización de estos medicamentos (AINEs) como herramienta terapéutica para el tratamiento del dolor y la inflamación en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide.

Existe poca información que permitan identificar las características de consumo de AINEs en población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, lo que permite a este proyecto de investigación describir la población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, describir los medicamentos asociados con enfermedad renal que se utilizan concomitantemente con los AINEs, cuantificar el consumo de AINEs, explorar los factores que se asocian al consumo de AINEs.

Considerando lo anterior surge el interrogante para el presente proyecto de investigación ¿Cuáles son los patrones de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una empresa promotora de salud, de la ciudad de Bogotá D.C; 2006-2015?

2 Marco teórico

El uso de AINEs puede ser comprendido desde su historia ya que desde la época de la Grecia Helénica Hipócrates 460 - 437 a.C, usó por primera vez la corteza de sauce para tales fines, también Celso en el año 30 a. C. describió los signos de la inflamación y utilizó corteza de sauce para mitigarlos (16). En plena época de los alcaloides 1827 se extrae de las hojas de sauce un principio activo, la salicina. En 1838 Piria descubre el ácido salicílico, y en 1858 Klobe y Lautmann sintetizan el Salicilato Sódico, en 1876 McLegan sintetizan la salicilína, y en este mismo año Strickrer y Reiss. En 1877 German De See, demuestran la acción terapéutica del salicilato sódico en el dolor y la inflamación de la fiebre reumática. Veinte años más tarde Felix Hoffmann, químico de Bayer, tiene un hermano con artritis reumatoide que no tolera el salicilato, y en la búsqueda de nuevos derivados sintéticos, obtiene el ácido acetil salicílico, al que según parece su director Dreser, en honor al Ovispo de Nápoles San Aspirinus, patrono de los dolores de cabeza, bautiza como Aspirina. Posteriormente en la década de los 70 Vane y Cols, ofrecen una explicación de la actividad analgésica y antiinflamatoria de estos fármacos, por la interferencia con la biosíntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima responsable de dicha biosíntesis, a partir del ácido araquidónico (12).

Un estudio de 1985, en Estados Unidos, menciona que se observó que se dispensaba el 4% del total de medicamentos correspondía a AINEs, de los cuales los 50 medicamentos más a menudo dispensados entre otros fueron: motrin, naproxeno, feldene, indocin, y clinoril,(16). En el mismo estudio se identificó que aproximadamente 66.5 millones de recetas se generaron para prescribir AINES no salicilatos, se sabe que para este estudio los consumidores gastaron más de un mil millones de dólares para estas recetas; también en el año 2016, otro estudio, mostró que se prescribieron ampliamente por todo el mundo más de 70 millones de recetas, y con el uso sin prescripción incluida fueron más de 30 mil millones de

dosis que se consumieron. (17) El dolor crónico es una afección tratable que en cualquier momento afecta al 20% -46% de los adultos mayores que viven en la comunidad y al 28% -73% de los residentes en las instalaciones de atención a la tercera edad(20)

La artritis reumatoide es una enfermedad articular autoinmune, inflamatoria y crónica, que afecta principalmente a las mujeres. Con frecuencia compromete otros órganos distintos a las articulaciones y tiene un impacto adverso en la esfera biopsicosocial. Aunque su causa es desconocida, se han identificado factores endocrinos, ambientales y genéticos involucrados en su desarrollo, los cuales pueden variar de una población a otra(21)

La inflamación es una respuesta protectora normal al daño tisular. Elimina el agente causal, cicatriza el tejido dañado y restablece la función normal. No se sabe por qué en enfermedades crónicas como en la Artritis Reumatoide (AR) la inflamación normal es incapaz de eliminar al agente causal; el proceso se amplifica y la inflamación se transforma en continua, produciéndose daño tisular progresivo con más manifestaciones de enfermedad y mayor incapacidad funcional(22)

Los AINEs son medicamentos de acción rápida de uso frecuente en reumatología. Se utilizan a diario por millones de personas en todo el mundo(23). Desde el siglo pasado la aspirina se usa como analgésico y antipirético, su efecto antiinflamatorio es de conocimiento más reciente. Desde 1950 se han producido numerosos otros AINEs que han sido drogas muy útiles para los enfermos con artritis(24).En el año 1953, los anatomopatólogos *Spülher y Zollinger* relacionaron el consumo crónico de grandes cantidades de analgésicos con la nefritis intersticial(NI). Desde entonces se han desarrollado numerosas investigaciones sobre la toxicidad renal de los analgésicos y también de los antiinflamatorios no esteroideos(25)

En Europa, en el 2002, hubo un aumento del 13% en la prescripción de AINEs (no incluyendo la ASA) y de un 460% en las prescripciones de ASA, Al ver este ostentoso aumento en la prescripción y automedicación de ASA, se han creado

guías de manejo y uso adecuado de AINEs, En el Perú el uso creciente de los AINEs es un problema de salud pública por los siguientes factores: crecimiento de la población geriátrica, la automedicación de estos productos – estimulada incluso por televisión-, el expendio libre de receta médica y la carencia de programas educativos que alerten de sus problemas colaterales. Recomendamos evitar el uso indiscriminado de AINEs, promoviendo las indicaciones específicas a través de guías; seleccionar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia asociada a AINEs para indicar medidas preventivas reconocidas; y hacer conciencia de que aún la «profilaxis cardiaca» con ASA en baja concentración, puede traer consecuencias no deseadas.(26)

Varios estudios de casos y controles han informado asociaciones entre la insuficiencia renal crónica y otras preparaciones analgésicas, que incluyen aspirina, antipiréticos y AINEs combinados con cafeína, codeína y / o barbitúricos(27)

El daño de los analgésicos y AINEs sobre el riñón puede ser:

1. Agudo, tras la ingesta por parte del paciente de una o varias dosis terapéuticas. El mecanismo de daño renal puede ser por hipersensibilidad, idiosincrático, por toxicidad directa, o a través de la inhibición de determinadas prostaglandinas renales que en algunos sujetos susceptibles afectaría el mecanismo de filtración renal. La gravedad de este daño puede ser desde leve hasta mortal.(25)
2. Crónico, tras el consumo durante largos períodos de tiempo. Es uno de los más estudiados y controvertidos. El mecanismo por el que causan daño renal no es bien conocido, aunque existen hipótesis basadas en estudios experimentales que suponen una toxicidad renal directa y/o por la inhibición de determinadas prostaglandinas necesarias para el correcto funcionamiento del riñón. La localización del daño renal es inicialmente intersticial, pudiéndose producir necrosis papilar renal y con el tiempo atrofia y pérdida de la función, siendo incluso necesaria la diálisis por insuficiencia renal terminal (IRT). El diagnóstico de nefropatía analgésica

se realiza cuando se han descartado otras causas de insuficiencia renal crónica (IRC), existe un abuso crónico de analgésicos y las pruebas de imagen (como la radiografía o tomografía axial computarizada) son sugestivas de necrosis papilar renal o existen riñones pequeños(25).

La enfermedad renal crónica (ERC) es el resultado de un deterioro crónico, progresivo e irreversible de la función de los riñones, incompatible con la vida sin un tratamiento sustitutivo, sea la diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal) o el trasplante renal(28) La enfermedad renal crónica (ERC) representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo(29,30). La prevalencia de ERC ha ido aumentando continuamente en las últimas décadas(13), La prevalencia de ERC parece ser comparable a nivel mundial y disminuye gradualmente en aproximadamente 9-12% en los Estados Unidos, Australia)(31) y en Europa, particularmente en la población de adultos mayores(32)

La incidencia de ERC ha ido aumentando a lo largo del tiempo, debido a una mayor detección de la enfermedad, mayor grado de derivación de los pacientes al especialista y más aceptación del paciente al tratamiento renal sustitutivo. También los criterios para incluir a los pacientes en un programa de diálisis han variado con los años, haciéndose más amplios(25) .En 1984 se publicaron los resultados de una encuesta realizada en Inglaterra, a médicos de atención primaria y nefrólogos, siendo la edad avanzada, uno de los motivos para no derivar al paciente al especialista e indicar el tratamiento renal sustitutivo (33)

La medida de la función renal más fiable es el porcentaje de filtración glomerular, que sólo puede ser determinado por estudios complejos de aclaramiento renal (por ejemplo utilizando inulina). El aclaramiento renal de la creatinina muscular puede ser también utilizado, aunque es un método menos sensible, ya que cuando la filtración glomerular es baja, el aclaramiento de creatinina puede ser normal debido a la secreción tubular renal y la eliminación intestinal de la creatinina(28)

Existe insuficiencia renal crónica cuando el filtrado glomerular es inferior a 60 ml/minuto/1,73 m2 o hay daño estructural o funcional del riñón (con o sin descenso del filtrado glomerular) durante más de tres meses.(34) Mientras que, la insuficiencia renal es terminal cuando la filtración glomerular es inferior a 15 ml/minuto/1,73 m2 o es necesario iniciar un tratamiento renal sustitutivo por complicaciones secundarias al descenso del filtrado glomerular(34)

Los principales factores subyacentes que impulsan la prevalencia progresivamente creciente de ERC son los envejecimiento de las poblaciones mundiales(35), la epidemia mundial de diabetes mellitus tipo 2 (36) la incidencia de la ERC se debe a la mayor longevidad de la población y al aumento de la diabetes tipo 2, que son factores de riesgo para la insuficiencia renal (37) , en los últimos años, a partir de estudios epidemiológicos se ha comprobado que la diabetes tipo 2 tiene un riesgo de evolucionar a IRC similar a la diabetes tipo 1 (38). El riesgo acumulado de proteinuria después de 20 años de Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 es del 28% y de Diabetes Mellitus tipo 2 es del 27%(38) y otras comorbilidades como la hipertensión(31,34,39). Además de esto, varios medicamentos que son ampliamente utilizado en la población general (13), como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden afectar la función renal(40,41). Los AINEs son comúnmente conocidos por causar daño renal agudo a través de múltiples mecanismos, que representan el 16% de todas las fallas renales relacionadas con medicamentos (42)

En un estudio realizado en Pereira Colombia(43), se encontró que el naproxeno es el AINEs prescrito con mayor frecuencia en los pacientes con Alto Riesgo Cardiovascular (ARC). Este, en especial, presenta dos a tres veces menos riesgo cardiovascular que rofecoxib o celecoxib y otros AINEs (por ejemplo diclofenaco) y es el preferido en aquellos pacientes que requieren un antiinflamatorio por largos periodos que, además, presenta problemas cardiacos, cerebrovasculares o factores de riesgo para eventos

tromboembólicos; sin embargo, no reduce el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. Aunque la evidencia aún es poco concluyente para determinar la seguridad de los AINEs, continúa siendo el naproxeno el medicamento de este grupo con menor riesgo cardiovascular(46).

En general, los episodios recurrentes de IRA relacionados con los AINEs pueden provocar ERC o la exposición crónica a los AINEs puede empeorar la Nefritis intersticial Aguda (NIA) no diagnosticad que puede evolucionar a nefritis intersticial crónico (NIC) con fibrosis intersticial asociada o necrosis papilar crónica. Se sabe que los AINEs causan efectos adversos agudos en el riñón, pero los efectos renales crónicos asociados con los AINEs los cuales han sido poco descritos(44)

Pese a que la proporción de uso de AINEs en pacientes con ARC fue baja, se sigue presentando tal situación que eleva la probabilidad de que los pacientes con alguna enfermedad cardíaca puedan presentar un nuevo evento trombo embolico o precipitar una falla cardíaca. Sin embargo, es necesario enfatizar que la mayoría de pacientes con ARC en este estudio, hubiesen recibiendo naproxeno, el medicamento con la menor asociación de eventos trombocitos y el AINEs, más recomendado para esta condición.(43)

Descripción de los fármacos de estudio

3.1.1 Antiinflamatorios no esteroideos

El término antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) se aplicó por primera vez el año 1952, cuando se comercializó la fenilbutazona, el primero de estos fármacos, diferente del ácido acetilsalicílico (AAS) y de la cortisona(45)

Los AINE son un grupo heterogéneo de fármacos que podemos clasificar según la composición química en los siguientes grupos(46–48)

- **Ácidos**
  - Ácidos enólicos

- **Derivados oxicams o amidas benzotiazínicas** (como el piroxicam, el atoxican y el toxican)
- **Pirazolonas con efectos antiinflamatorios** (como la fenilbutazona y la feprazona)

- Ácidos carboxílicos
  - **Salicilatos** (como el ácido acetilsalicílico, el acetilsalicílico de lisina, el salicilato de colina , el clonixinato, el benorilato y el diflunisal)
  - **Ácidos prociónidos** (como el fenbufeno, el flurbiprofeno, el ibuprofeno, el ketoprofeno, el naproxeno, el tiaprofeno, el ibuproxam y el dexketoprofeno)
  - **Ácidos acéticos** como los ácidos benzenoacéticos (diclofenaco, y aceclofenaco), los ácidos pirrolacéticos (tolmetin y zomepirac) y los indolacéticos (indometacina y sulindac)
  - **Ácidos antranílicos o fenamatos** (ácido meclofenámico, ácido y ácido niflúmico)
  - **Acido nicotínico** (clonixina)

- No ácidos
  - **Sulfoanilidas** (nimesulida)
  - **Alcanonas** (nabumetona)

- Otros
  - **Diariheterocíclicos** (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumaricoxib)(47)

3.1.2 Farmacocinética de los AINEs

Los AINEs cuando se administran por vía oral tienen una absorción rápida en el intestino delgado. Por vía rectal también presentan buena absorción. Incluso para algún AINEs como por ejemplo para la indometacina, el pico de concentraciones plasmáticas aparece antes por vía rectal que por vía oral(49)

La biodisponibilidad de los AINEs es muy elevada, con alguna excepción como en el caso del diclofenaco que tiene un metabolismo de primer paso importante, de manera que sólo aproximadamente el 60% de la dosis administrada llega a la circulación sistémica(49)

Por su naturaleza ácida, circulan unidos a las proteínas plasmáticas en una proporción elevada (95-99%) y en consecuencia tienen un volumen de distribución pequeño (0,1-0,2 l/kg). Se unen sobre todo a la albúmina y se acumulan preferentemente en compartimentos ácidos, como los tejidos inflamados, el estómago y el riñón(25)

La vida media plasmática (t1/2) es muy variable. Algunos autores los han clasificado según el t1/2, en dos grupos, los de t1/2 inferior a 10 horas (ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, diclofenaco) y los de más de 10 horas (salicilatos, naproxeno, sulindaco, piroxicam)(50) . El t1/2 del AAS es de 30 minutos, sin embargo la del ácido salicílico es de 2 a 3 horas a dosis analgésicas (pequeñas dosis) y de 12 horas a dosis antiinflamatorias (altas dosis), mientras que en intoxicaciones la vida media puede llegar a ser de 30 horas (47)

Algunos AINEs son biotransformados para su eliminación, mientras que otros son profármacos que al metabolizarse adquieren sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, por ejemplo el sulindac y la nabumetona(47). En general son metabolizados en el hígado antes de ser excretados por el riñón y sólo una pequeña proporción se excreta de forma inalterada (49). En el hígado son metabolizados a través de la enzima citocromo P-450 por oxidación y/o glucuronoconjugación (51).

Ciertos AINEs se eliminan por vía biliar y aparecen en las heces, como es el caso de la indometacina que es sometida a una importante circulación entero hepática, hecho que algunos autores han relacionado para explicar su amplia variabilidad

farmacocinética inter e interindividual(51). Sulindac, fenamatos y piroxicam también están sometidos a circulación enterohepática(51).

La variabilidad interindividual farmacocinética de cada AINEs en particular depende de varios factores como la edad del paciente, la función renal y la hepática:

1. En general, en los pacientes ancianos la velocidad de absorción es lenta y se alarga la vida media de los AINEs (52)pues decrece la rapidez de su metabolismo hepático (53) y su eliminación renal (54)
2. En las enfermedades hepáticas el metabolismo del AINEs se retrasa o está alterado (50), mientras que en las enfermedades renales los metabolitos de los AINEs se acumulan y éstos pueden ser activos o tóxicos (51)
3. Otros condicionantes son los factores genéticos, el estado nutricional del paciente, el consumo de cafeína o de tabaco (55)

3.1.3 Mecanismo de acción de los AINEs

Hasta el año 1970 no se descubrió que los AINEs (incluidos los salicilatos) inhiben la enzima ciclooxigenasa que interviene directamente en la vía metabólica del ácido araquidónico(56,57). El AAS inhibe a la ciclooxigenasa de manera irreversible por su capacidad de acetilar proteínas (58)

El ácido araquidónico es un ácido graso esencial, el ***8, 11,14-eicosatetraenoico*** que se origina a partir de los fosfolípidos por la acción de la enzima fosfolipasa A2 de las membranas celulares, y se transforma en productos denominados eicosanoides (figura 1). Se han descubierto receptores de los eicosanoides en múltiples localizaciones como en el hígado, en el cuerpo lúteo, en las glándulas suprarrenales, en las células adiposas, en los timocitos, en los islotes pancreáticos, en el útero, en las plaquetas y en los hematíes (59)

Hay dos grandes grupos de eicosanoides, los leucotrienos y los prostanoides:

1. A través de la vía de la enzima lipoxigenasa y en presencia de calcio, se transforma el ácido araquidónico en leucotrienos (LT) con acciones parecidas a la de la histamina, pues son. mediadores de la inflamación,

producen aumento de la permeabilidad vascular e inducen broncoespasmo (60). Su síntesis tiene lugar en las células inflamatorias como los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y los mastocitos (60).

Los leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4 están implicados en mecanismos de anafilaxia y se denominan sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRSA), aumentan la permeabilidad vascular y producen vasoconstricción. El leucotrieno LTB4 es quimiotáctico, induce la agregación de los polimorfonucleares, su degranulación y la formación de superóxido (61).

2. Por acción de la ciclooxigenasa o prostaglandina H sintetasa, se forma la prostaglandina (PG) G2 que se convierte en la PGH2, y ésta será la intermediaria de la formación de sustancias denominadas prostanoides, como son las prostaglandinas activas (PGD2, E2, F2α, I2) y el tromboxano A2 (TXA2) (59).

Las prostaglandinas se forman en la mayoría de las células del organismo humano, y actúan como mediadores autocrinos o paracrinos (60). Entre las acciones más conocidas de los prostanoides están:

a) Inhiben la lipólisis (la PGE2 estimula la enzima adenilatociclasa que disminuye el AMPc formado en respuesta a la adrenalina, la ACTH, el glucagón y la TSH)

b) Inhiben la secreción de insulina in vitro (PGE2).

c) Sobre el estómago reducen la producción de ácido, aumentan el tono del esfínter y mantienen la barrera mucosa (61)

d) Inducen la luteólisis (PGF2a).

e) En el útero, la PGF2 estimula las contracciones de las fibras musculares (61).

f) Sobre el sistema nervioso vegetativo inhiben la liberación de noradrenalina en la presinapsis.

g) Actúan sobre la agregación de las plaquetas. El TXA2 prostanoide que se sintetiza en las plaquetas, estimula la agregación plaquetaria y la

vasoconstricción. La acción vasoconstrictora parece ser que es por un efecto directo sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos. La PGI2 o prostaciclina, prostanoide de la célula endotelial inhibe la agregación plaquetaria.

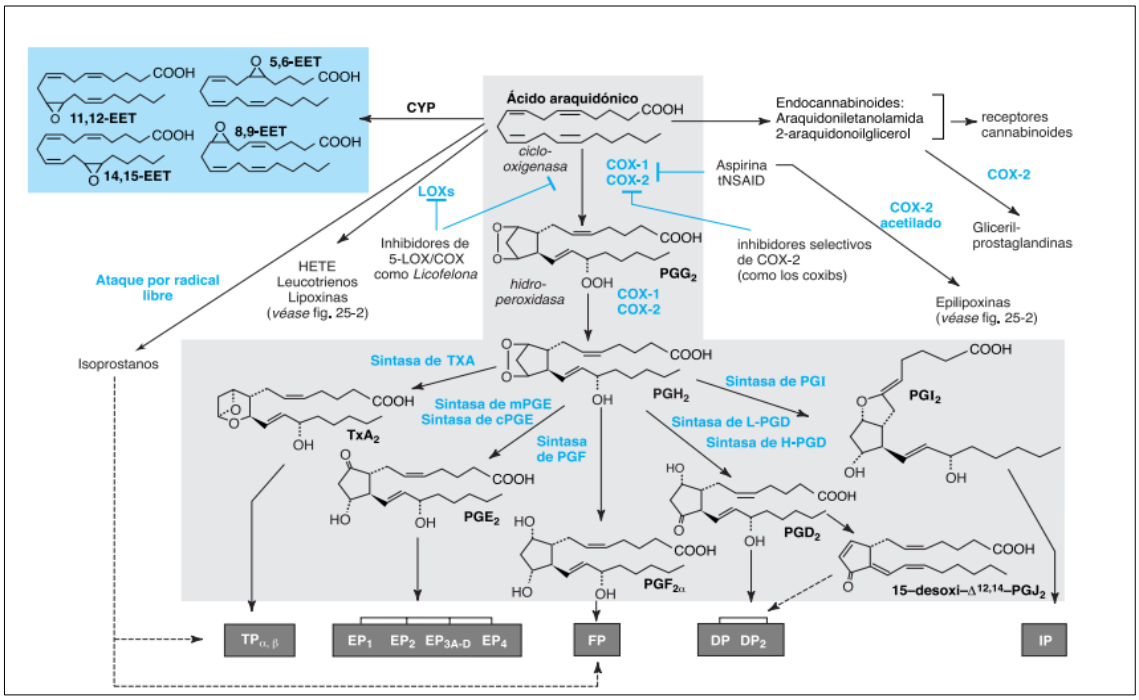
h) La PGE2, la PGA y la PGI2 actúan sobre la pared vascular y producen vasodilatación, mientras que la PGF2a y el TXA2 producen vasoconstricción.

i) En el riñón las PGE2 y PGI2 estimulan el flujo renal y aumentan la velocidad de la filtración glomerular. La PGE2 aumenta la excreción de sodio y de agua, interfiriendo con la acción de la vasopresina.

j) Estimulan la liberación de renina, especialmente la PGE2 y la PGI2(62)

k) En los tejidos inflamados las prostaglandinas producen vasodilatación, aumentan la permeabilidad y potencian la acción de sustancias proinflamatorias. Participan en la génesis del edema y del dolor y, especialmente la PGG2 y la PGH2 forman radicales libres de oxígeno. Parece ser que la hiperalgesia inducida por las prostaglandinas sobre los receptores del dolor se desencadena por un estímulo metabólico asociado a un aumento de las concentraciones de AMPc y de calcio en los nociceptores. La prostaciclina (PGI2) produce hiperalgesia inmediata, de corta duración, y la PGE2 de larga duración(63) .

Grafico 1 Metabolismo del Ácido Araquidónico.



*Fuente: Goodman **Gilman** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica **12ed**(64)*

En resumen, las prostaglandinas y el trombo ano son sustancias que intervienen en los procesos de la inflamación y además están implicadas en numerosas funciones fisiológicas cuya alteración puede tener consecuencias importantes (dismenorrea, asma, persistencia del ductus arterioso,(65)

Los fármacos que inhiben la vía metabólica del ácido araquidónico pueden ser clasificados en cuatro grupos:

a) Inhibidores de la liberación del ácido araquidónico (corticosteroides)
b) Inhibidores de la ciclooxigenasa (salicilatos y AINEs)
c) Inhibidores de la lipooxigenasa (benoxaprofeno, zileuton) o de sus receptores CysLT1 (zafirlukast, montelukast)
d) Inhibidores selectivos de ciertas prostaglandinas (fenilbutazona)(65)

3.2 Indicaciones.

Todos los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios(66) . Los AINEs modifican o reducen la inflamación (67); producen una mejoría clínica del dolor y disminuyen la fiebre(68). Una de las principales indicaciones de los AINEs es el alivio de los síntomas de las enfermedades inflamatorias óseas. Así se utilizan en el tratamiento sintomático de alteraciones musculo esqueléticas como la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante(64,69–73)

Los AINEs también son útiles en la crisis aguda de gota, excepto el AAS que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Otros usos son el tratamiento del dolor postoperatorio(64,74–76) ,el tratamiento del cólico renal (77), del dolor de espalda (78), de la dismenorrea (79)y de la persistencia del ductus arteriovenoso de los neonatos (específicamente la indometacina).

El ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario irreversible es utilizado a dosis bajas (≤320 mg/d) en la prevención de la trombosis coronaria y cerebral (infarto de miocardio, reinfarto, tromboembolismo cerebral, ataques isquémicos transitorios) (80)Entre 1,5 g/d y 3 g/d se utiliza para el tratamiento del dolor ligero o moderado y la fiebre. A dosis superiores a 3,5 g/d se utiliza en enfermedades reumáticas por su efecto antiinflamatorio (64)

3.3 Efectos indeseables

La causa más importante de morbilidad y mortalidad por AINEs es la patología gastrointestinal como dispepsia, microsangrado gástrico, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal alta y lesiones sobre el intestino delgado distal. El descubrimiento de la COX-1 y la COX-2 y su mecanismo de acción, condujo a formular la hipótesis de que los efectos adversos gastrointestinales que presentan los AINEs están ligados fundamentalmente, a la inhibición de la COX-1 (81). Por ello, los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 teóricamente deberían presentar un perfil de seguridad gastrointestinal mejor que los AINEs

convencionales. Sin embargo, existen dudas acerca de su perfil de seguridad pues los resultados de dos ensayos clínicos que compararon respectivamente, el celecoxib con el ibuprofen y el diclofenaco (82), no mostraron diferencias significativas en la incidencia de úlceras complicadas a los 12 meses (83). Por otra parte, un estudio de casos y de controles mostró que los inhibidores selectivos de la COX-2 presentan un riesgo intermedio de hemorragia gastrointestinal comparados con otros AINEs no selectivos (84).Otro efecto indeseable de los AINE es la insuficiencia cardiaca (85) e hipertensión arterial (86,87). Además, se ha comprobado la existencia de un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) asociado al uso de determinados inhibidores selectivos de la COX-2 (83). El mecanismo fisiopatológico que originaría el IAM, sería el efecto inhibidor que ejercen estos fármacos sobre la síntesis de prostaciclina (PGI_2), que aumentaría la agregación plaquetaria (88). Se ha observado un aumento de IAM con el uso de varios inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib, rofecoxib (83,89) y valdecoxib (90), por este motivo, está en discusión si el riesgo de IAM es un efecto indeseado de grupo (91). También está en discusión, si este efecto secundario es común a los AINEs convencionales tras observarse un riesgo aumentado de eventos trombóticos en algunos estudios (92)

3.4 Estudios de Utilización de Medicamentos

El concepto de Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) o Drug Utilización Research (DUR) fue definido por la Organización Mundial de la Salud desde 1977 como el estudio del “Mercadeo, distribución, prescripción y uso de medicamentos en la sociedad con énfasis en las consecuencias médicas sociales y económicas de su utilización”. Sin embargo, algunos han tratado de hacer más reducida y concreta esta definición, como la propuesta por Brodie y Conle en Estados Unidos: “Los EUM incluyen los estudios de prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos”. Otros por el contrario la amplían hasta incluir “el desarrollo de medicamentos relacionados con prioridades en salud(93).

La OMS define los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como aquellos que se ocupan de “la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acentos especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”. (Serie de informes Técnicos n° 615, 1977)(94)

Las EUM tienen un carácter interdisciplinario con tareas específicas para cada uno de los profesionales de la salud involucrados en la elaboración, distribución, prescripción, y administración de medicamentos, es un avance en la evaluación de la calidad y eficiencia en la prestación de los servicios de salud(94).

Los estudios EUM son considerados un indicador socio sanitario, siendo la herramienta que permite su evaluación y diseño de nuevas estrategias de intervención. (94)

Los EUM tienen una valoración cualitativa que trata de identificar problemas que en caso de ser modificados nos pueden mejorar los beneficios terapéuticos, disminuir los efectos indeseados o los costes del tratamiento. En general, los problemas que se pueden detectar en los EUM son los siguientes:

Tabla 1. Clasificación Estudios de Utilización de Medicamentos

ESTUDIOS DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS			
Tipo de estudio	**Objetivo**	**Fuentes**	**Principal información obtenida**
Descriptivos- De consumo	Describir y cuantificar los medicamentos usados	Facturación de recetas de SNS	Análisis de la situación
		Cifras de ventas del mercado	Comparación entre diferentes ámbitos
			Tendencias temporales
Analíticos-De preescripcion-Indicacion	Describir las indicaciones en las que se emplea un fármaco o grupo de fármacos	Historias clínicas Subgrupos de tratamientos de riesgo	Descripción de la idoneidad del uso de medicamentos para la indicación estudiada
De indicación - Prescripción	Identificar los fármacos empleados en una indicación determinada	Historias clínicas	Criterios de utilización de protocolos terapéuticos y/o *guidelines* según la prescripción estudiada
		Subgrupos de pacientes de riesgo	
Sobre esquema terapéutico	Describir las características de utilización practica de los medicamentos: fármaco seleccionado, dosis y duración del tratamiento, cumplimiento terapéutico, etc.	Recetas medicas Historias clínicas Hojas de enfermería Hojas de medicación Entrevista con el paciente	Calidad de empleo de medicamentos, el grado de cumplimiento, etc.

De los factores que condicionan los hábitos de prescripción	Describir las características relacionadas con la estructura sanitaria, prescriptores, dispensadores, usuarios u otros agentes relacionados con el empleo de medicamentos y su asociación a hábitos de prescripción o dispensación.	Encuestas especificas Datos sociodemográficos Historias clínicas Recetas medicas	Identificación sobre áreas prioritarias de mejora en el uso de medicamentos, así como sobre las posibilidades reales de éxito de dicha intervención
Análisis del impacto de la utilización de los medicamentos	Describir el resultado en términos clínicos (eficacia y seguridad), económico y humano del tratamiento farmacológico.	Historias clínicas Encuestas especificas Facturación al SNS	Datos relacionados con el éxito o fracaso de una pauta farmacoterapéutica. Satisfacción y calidad de vida del paciente
De intervención (orientados a problemas)	Modificar problemas relacionados con la utilización de medicamentos puestos en evidencia mediante los correspondientes EUM analíticos.	Historias clínicas Grupos de pacientes en riesgo Grupos de tratamientos en riesgo	Datos relacionados con el éxito o fracaso de una intervención realizada en relación con el problema detectado

Fuente: Gene J. Catalán A Martin A Cano JF Utilización de medicamentos en Atención primaria. En Martin A. Caro JF eds. Atención primaria. Conceptos organización y práctica clínica 5 ed. Madrid 2003.Citado por: Rojas M, Factores que modifican la respuesta terapéutica en pacientes anticoagulados con Warfarina. Unal 2012.

3.5 Clasificación ATC

La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada fármaco le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica (resumen de las características del producto) del medicamento. (95)

- 1er nivel (anatómico): órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco (existen 14 grupos en total).
- 2donivel: subgrupo terapéutico.
- 3ernivel: subgrupo terapéutico o farmacológico.
- 4to nivel: subgrupo terapéutico, farmacológico o químico.
- 5tonivel: nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación medicamentosa.

En paralelo con la creación del sistema de clasificación ATC, y a fin de valorar el uso de un determinado fármaco, surgió la necesidad de formular una unidad técnica de medida, la «Defined Daily Doce (DDD)», definida como:

Dosis de mantenimiento promedio en la principal indicación de un fármaco en pacientes adultos. Se usa para cuantificar el consumo de medicamentos, sobre todo cuando se compara el consumo de diversos fármacos de un mismo grupo, o cuando se realizan comparaciones internacionales. En estas últimas la dosis diaria definida no se afecta por diferencias de precios o de tamaño de las presentaciones, las cuales pueden sesgar las comparaciones efectuadas en términos monetarios o en términos de unidades vendidas o consumidas. El consumo se suele expresar en número de dosis diaria definida por 1 000 habitantes y por día, esta medida da una idea del número promedio de personas

tratadas diariamente con un fármaco o grupo de fármacos en una región o país(96).

(Esta unidad de medida no refleja necesariamente la dosis diaria que se recomienda o prescribe al paciente. Al contrario, la dosis que se asigna a un paciente suele diferir de la DDD, puesto que se basa en factores tanto individuales (edad, peso) como farmacocinéticas. (32)

3 Objetivos

3.1 Objetivo General

Identificar las características del consumo de AINEs en una población con pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal en una EPS de Bogotá D.C Colombia en los años 2006 a 2015.

3.2 Objetivos específicos

1. Describir la población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal de una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 a 2015.

2. Describir los medicamentos asociados con enfermedad renal que se utilizan concomitantemente con los AINEs, en una E.P.S en Bogotá D.C, periodo 2006 a 2015

3. Cuantificar el consumo de AINEs en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 a 2015.

4 Metodología.

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal. Esta investigación corresponde a un estudio de utilización de medicamentos relacionado con el consumo de AINEs. Los datos que se analizan en el presente estudio fueron tomados de una base de datos de pacientes de una Empresa Promotora de salud (E.P.S), llamada COMPENSAR, en la ciudad de Bogotá D.C; en el periodo comprendido entre los años 2006 y 2015, el convenio que permitió, disponer de información, se da entre Audifarma S.A, y el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia; siendo Audifarma la empresa que dispensa medicamentos a 6,2 millones de personas, es decir al 14,1% de la población colombiana (7) y al 32,6% de los pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).Respecto al manejo estadístico.

4.1 Aspectos estadísticos

Las variables cuantitativas continuas se estimaron con el promedio y la desviación estándar, las variables cualitativas se describirán en términos de proporción con el intervalo de confianza. Si no presentan distribución normal se utilizara la mediana.).Para el manejo de la información se empleó el software Spss v. 22, hoja de cálculo Excel 2010

4.1.1 Criterios de inclusión.

Pertenecer a E.P.S de la ciudad de Bogotá, en el periodo 2006 a 2015, tener diagnóstico de artritis reumatoide y cualquier grado de insuficiencia renal, haber recibido AINEs por un periodo no inferior a un año, comprendido entre el 2006 y 2015.

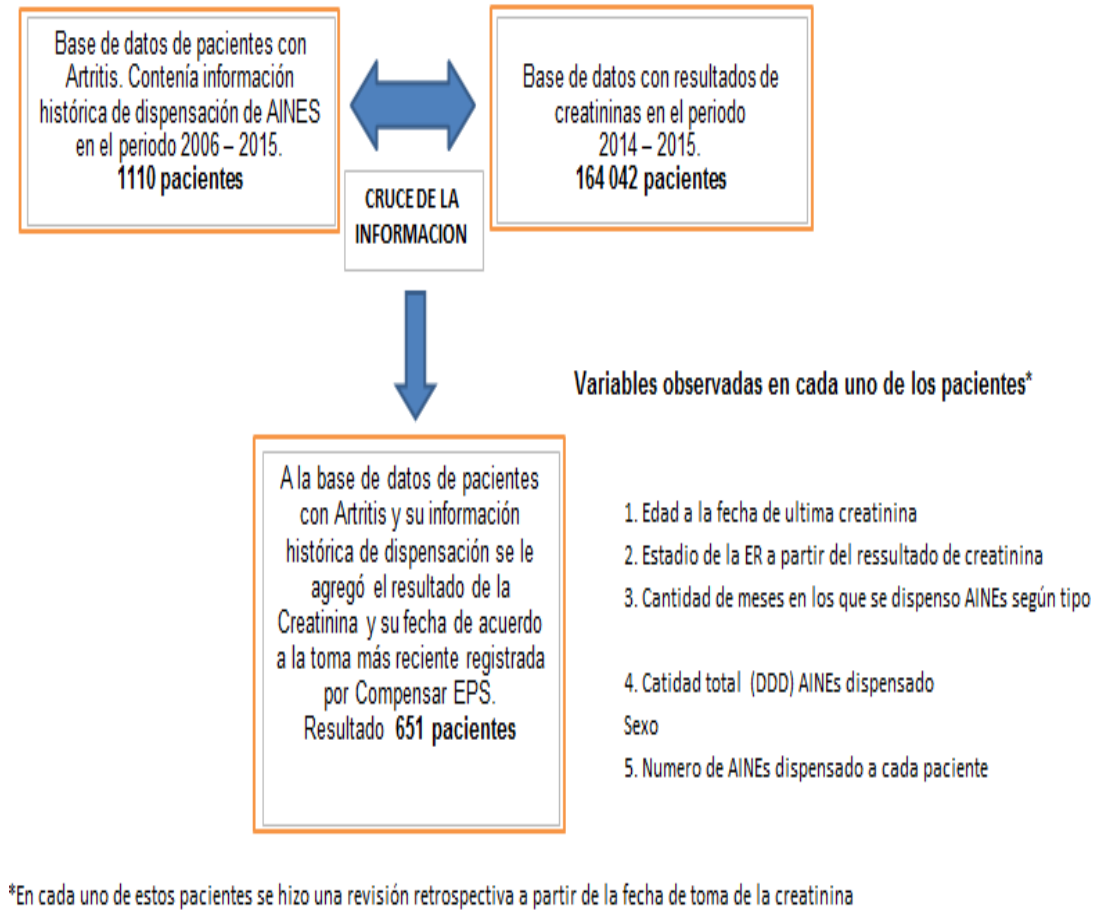
4.1.2 Criterios de Exclusión

Pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, colágenosis, diabetes Mellitus, Cáncer, Historias Clínicas con información insuficiente para alcanzar los objetivos del estudio.

4.1.3 Población de estudio y muestra seleccionada:

A continuación, el flujo grama describe el proceso de selección de pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión y no tenia de exclusión. El total de pacientes seleccionados fue de 651 paciente que constituyó la población total de estudio. No hubo cálculo del tamaño de la muestra pues se realizó un censo

Gráfico. 2 *Selección de la muestra*



*En cada uno de estos pacientes se hizo una revisión retrospectiva a partir de la fecha de toma de la creatinina

La base de datos con la que se trabajó contienen las variables de Identificación del paciente, fecha de creatinina, resultado de creatinina, estadío, nombre, apellido, fecha de nacimiento, edad, sexo, dispensación de AINEs en meses y años como la acetamicina, celecoxib, diclofenaco, etoricoxib, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, naproxeno, nimesulida.

5 Aspectos éticos

En cuanto a los aspectos éticos es importante mencionar el **Artículo 11**. De la resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, que para la presente investigación se categoriza como investigación sin riesgo, esto debido a que el estudio emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ningún intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en este estudio, en el que se solo se considera, revisión de historias clínicas, y se analiza base de datos de fuente secundaria(97)

6 Tabla 2 Tabla de Variables

Factores	Variable	Fuente	Definición Conceptual de la variable	Naturaleza de la variable	Escala de Medición de la variable	Unidad de Medida de la variable	Categoría o Valores de la variable	Plan de análisis de la variable	Ruta metodológica del Plan de análisis de las variables	¿A qué objetivo responde?
Demográfico	Edad	Base de datos convenio Audifarma -UNAL	Años cumplidos , de los pacientes con diagnostico enfermedad renal y artritis reumatoide	Cuantitativa	Razón	Valor absoluto	1 a 100 años	1:Estadisticos descriptivos 2.Analisis Bivariado 3.Analisis multivariado	1. Recolección de la información 2.Tratamiento de la información en Excel, Spss 3.tabulacion de la información 4. Análisis descriptivo de los resultados	1. Describir la población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal de una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015.

	Sexo	Base de datos convenio Auditarme -UNAL	sexo al que pertenecen los pacientes con diagnostico enfermedad renal y artritis reumatoide	Cualitativa	Nominal	Valor absoluto	Masculino/Femenino	1:Estadisticos descriptivos 2.Analisis Bivariado 3.Analisis multivariado	1. Recolección de la información 2.Tratamiento de la información en Excel, spas 3.tabulacion de la información 4. Análisis descriptivo de los resultados	1. Describir la población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal de una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015. 4. Determinar los factores que se asocian al consumo de AINEs, en los pacientes con artritis reumatoide
Farmacológico	Medicamentos Consumidos	Base de datos convenio Audifarma -UNAL	Cantidad en gramos de medicamento prescrito a pacientes con diagnostico artritis reumatoide entre los años 2006-2015	Cuantitativa	Ordinal	Valor absoluto	Dosis Diaria Definida (DDD)	1:Estadisticos descriptivos 2.Analisis Bivariado 3.Analisis multivariado	1. Recolección de la información 2.Tratamiento de la información en Excel, Spss 3.tabulacion de la información 4. Análisis descriptivo de los resultados	3. Describir el consumo de AINE en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015.

	Medicamentos prescritos	Base de datos convenio Auditarme -UNAL	Molécula de fármaco prescrito a pacientes con artritis reumatoide para el tratamiento de síntomas asociados a la enfermedad	Cualitativa	Nominal	Valor absoluto	Denominación común internacional(DCI)	Estadísticos descriptivos	1. Recolección de la información 2.Tratamiento de la información en Excel, Spss 3.tabulacion de la información 4. Análisis descriptivo de los resultados	3. Describir el consumo de AINE en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015. 4. Determinar los factores que se asocian al consumo de AINEs, en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015.

Farmacológico	Numero de medicamentos prescritos	Base de datos convenio Audifarma -UNAL	Numero de prescripciones de medicamento por paciente con diagnostico enfermedad renal y artritis reumatoide	Cuantitativa	Ordinal	Valor absoluto	1-5 Medicamentos dispensados	Estadísticos descriptivos	1. Recolección de la información 2.Tratamiento de la información en Excel, Spss 3.tabulacion de la información 4. Análisis descriptivo de los resultados	1. Describir la población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal de una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015. 3. Describir el consumo de AINE en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015.

Farmacológico	Tiempo de tratamiento	Base de datos convenio Audifarma -UNAL	meses de dispensación de medicamentos prescritos para el tratamiento de la enfermedad diagnosticada	Cuantitativa	Ordinal	Valor absoluto	Menor de un año Entre 1 y 3 años Entre 3 a 5 años Mas de 5 años	Estadísticos descriptivos	1. Recolección de la información 2.Tratamiento de la información en Excel, Spss 3.tabulacion de la información 4. Análisis descriptivo de los resultados	4. Determinar los factores que se asocian al consumo de AINEs, en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015
Farmacológico	Medicamentos concomitantes	Base de datos convenio Auditarme -UNAL	Medicamentos concomitantes prescritos a las pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal en el periodo de estudio	Cuantitativa	Razón	Valor absoluto	Denominación común internacional(DCI)	Estadístico de frecuencia	1. Recolección de la información 2. Análisis de frecuencia de los datos	1. Describir los medicamentos asociados con enfermedad renal que se utilizan concomitantemente con los AINEs, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015

Clínicos	Estatificación de la función renal	Base de datos convenio Audifarma -UNAL	Grados de disfunción renal de la población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal	Cualitativa	Ordinal	Valor absoluto	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4 Estadio 5	1:Estadisticos descriptivos 2.Analisis Bivariado 3.Analisis multivariado	1. Recolección de la información 2.Tratamiento de la información en Excel, Spss 3.tabulacion de la información 4. Análisis descriptivo bivariado y multivariado de los resultados	1. Describir la población de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal de una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015. 4. Determinar los factores que se asocian al consumo de AINEs, en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad renal, en una EPS en Bogotá D.C, periodo 2006 y 2015.

7 Resultados

Se analizó retrospectivamente a 651 pacientes para el periodo comprendido entre enero de 2006 a marzo de 2015, identificando variables sociodemográficas, AINEs dispensado, los meses de dispensación, el promedio mensual del medicamento dispensado, el promedio del consumo de AINEs (DDD)

La muestra está compuesta principalmente por mujeres, las que representa el 81% superando por más de cuatro veces la cantidad de hombres incluidos en el estudio (19%).

Tabla 3. Frecuencia sexo.

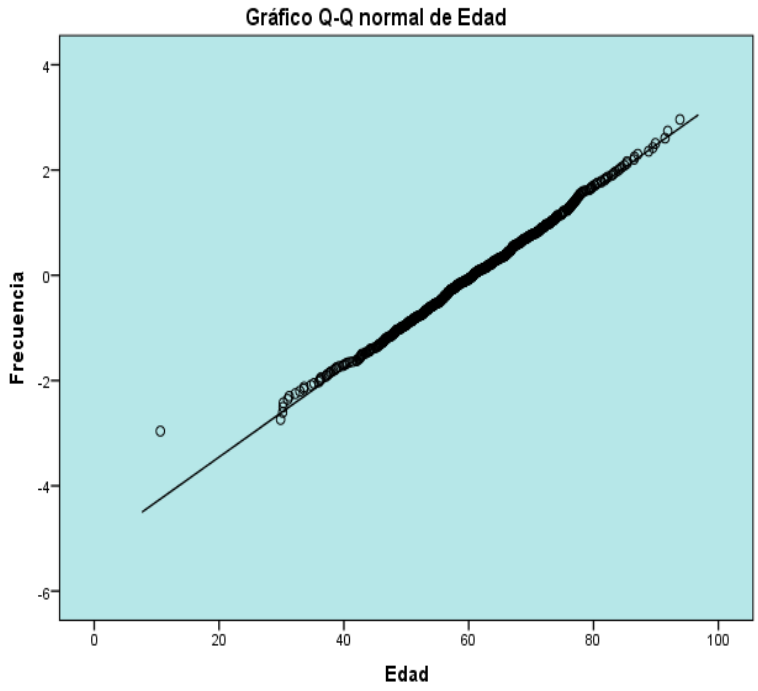
Sexo	**n**	**%**
Femenino	529	81.3
Masculino	122	18.7
Total	651	100.0

Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

La edad de la población está comprendida entre 10.6 y 93.8 años, con promedio de 60.8 años, (D.S:11,8); el 50% de los pacientes observados presentaron edades menores o iguales a 60.7 años.

Al realizar la prueba de Kolmogorov Smirnov, con un nivel de significancia del 5%, observamos que la edad de los pacientes sigue una distribución normal.

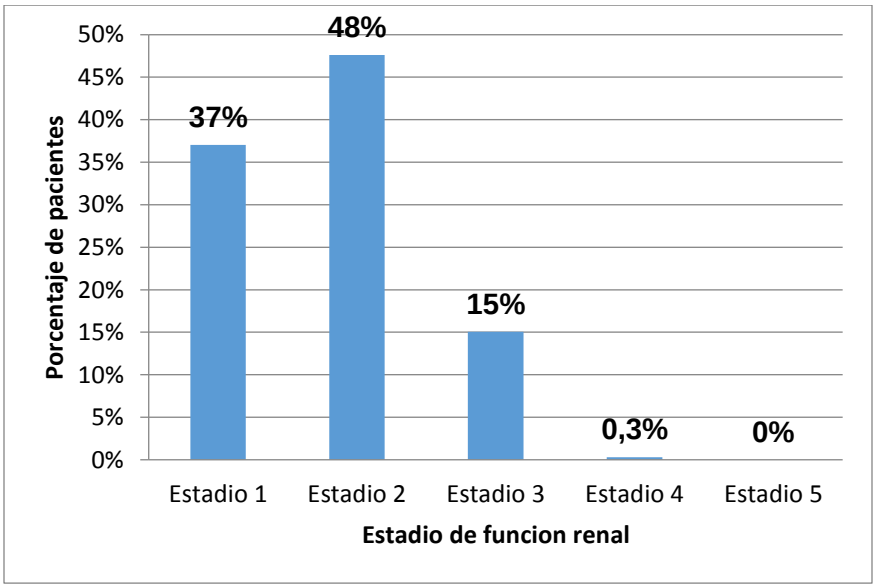
Gráfico 4, *Grafico Q-Q de normalidad de edad*



Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

Los estadios de insuficiencia renal el más frecuente es el estadio 2, el cual representa el 47,6%, con 241 pacientes, y el estadio 4 representa el 0,3% con 2 pacientes, en la muestra analizada

Grafico 5. *Histograma estadio de función renal*



También se observó durante el periodo de análisis que los pacientes recibieron Naproxeno 92,5%, Diclofenaco 92,2%, e Ibuprofeno 81,7%.

Tabla 4, Distribución de los AINEs dispensados

AINEs DISPENSADO	**n**	**%**
Naproxeno	602	92,5
Diclofenaco	600	92,2
Ibuprofeno	532	81,7
Meloxicam	26	4,0

Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

De igual forma se analizó otros medicamentos que de acuerdo a la revisión bibliográfica(98), son medicamentos dispensados con potencial efecto nefrotóxico, los cuales fueron dispensados a la población de pacientes de la EPS compensar, concomitantemente con los AINEs, entre los que se destacan la Cefalexina 60,2%, ciprofloxacino 49%, metotrexato 38%, fluconazol 31% y metronidazol 31%, la tabla 5 muestra otros resultados de esta variable

Tabla 5. Uso concomitante a los AINEs de medicamentos nefrotóxicos.

Medicamento	**n**	**%**
Cefalexina	392	60,2
Ciprofloxacina	318	48,8
Metotrexato	246	37,8
Fluconazol	202	31,0
Metronidazol	202	31,0
Hidroclorotiazida	177	27,2
Sucralfato	145	22,3
Enalapril	144	22,1

Metformina	119	18,3
Aciclovir	93	14,3
Gentamicina	85	13,1
Penicilina	81	12,4
Eritromicina	72	11,1
Furosemida	67	10,3
Colchicina	62	9,5

Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

En teoría el Metotrexato es excretado por el riñón, la nefrotóxidad inducida por este puede generar una menor excreción del mismo y por lo tanto mayor toxicidad(18); en el presente estudio al describir la dispensación de medicamentos potencialmente nefrotóxicos el Metotrexato(107) fue el más dispensado con 198.685 tabletas de 2.5mg y 286 viales de 25mg/2ml.

Entre los AINEs más dispensados el Ibuprofeno fue el más frecuente con 532 (81.7%) pacientes, seguido del naproxeno con 602 (92.5%) pacientes y el diclofenaco con 600 pacientes(92.2%), de igual manera se determinó el consumo en dosis diarias definidas (DDD) máximas para el ibuprofeno con 1,39 DDD, Naproxeno 1,22 DDD y diclofenaco 1,35 DDD. Ver más resultados en tabla 6.

Tabla 6, Número de Dosis Diarias Definidas Dispensadas según tipo de AINEs.

Indicador	**Ibuprofeno**	**Naproxeno**	**Diclofenaco**	**Total AINES**
Número de pacientes	532	602	600	648
Mínimo DDD	0,0012	0,0016	0,0003	0,0009
Máximo DDD	1,39	1,22	1,35	1,63
Promedio DDD por paciente	0,07	0,17	0,09	0,31
Mediana DDD	0,02	0,09	0,03	0,26
DDD por 1,000 pacientes por día	72,44	173,63	92,94	307,72

Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

El tiempo promedio de dispensación de Naproxeno fue de 65,5 meses, (DS: 32,3), de diclofenaco 60,8 meses, (DS: 37) y para el ibuprofeno 44,1 meses, (DS 34).

Tabla 7. Numero de AINEs dispensados y tiempo de dispensación

AINES dispensados	N	%	Tiempo de dispensación del AINEs		
			Ibuprofeno Me (Q1 - Q3)	Naproxeno Me (Q1 - Q3)	Diclofenaco Me (Q1- Q3)
0	3	0.5	NA	NA	NA
1	33	5.1	47 (7 - 78)	81.5 (57 - 93)	76 (46 - 92)
2	138	21.2	43.5(7.7-75.0)	75 (42 - 93)	67 (29.7 - 90)
3	477	73.3	29 (1 - 57)	64 (36- 81)	57.5 (24.5- 82)

Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

En cuanto a AINEs dispensados y tiempo de dispensación, a 477 pacientes se les dispenso 3 fármacos diferentes al mismo tiempo, durante el tiempo de tratamiento; a 138 pacientes 2 clases diferentes de AINEs, y a 33 pacientes un solo tipo de AINEs. En la tabla 7 se observa que el Naproxeno fue el AINEs consumido por más tiempo, 82 meses y el medicamento consumido por menor tiempo fue el Ibuprofeno con 29 meses

Naproxeno y Diclofenaco presentaron un tiempo de dispensación más prolongado que Ibuprofeno. En este sentido la mediana del tiempo de dispensación de Ibuprofeno fue de 42 meses mientras que para Naproxeno y Diclofenaco se observaron valores de 75 y 71 meses respectivamente. El test de Kolmogorov Smirnov, muestra que el tiempo de dispensación de los AINEs no sigue una distribución normal (Valor p menor que 0.05).

Tabla 8, Descripción del tiempo de dispensación de AINEs (en meses).

Indicador	Ibuprofeno	Naproxeno	Diclofenaco
Número de pacientes	532	602	600
Mínimo	1.0	1.0	1.0
Máximo	107.0	108.0	109.0
Promedio	44.1	65.5	60.8

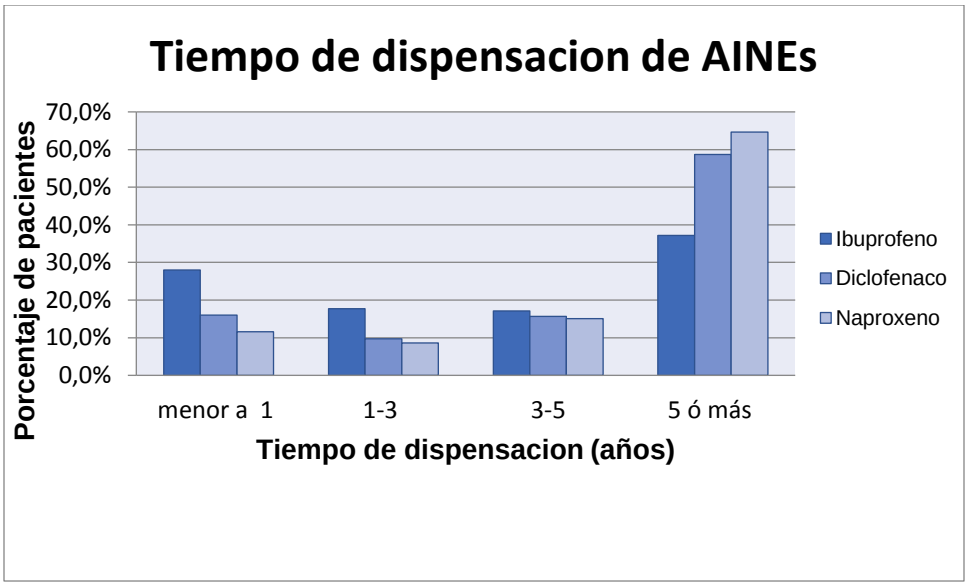
Mediana	42.0	75.0	71.0
Desviación estándar	34.7	32.3	36.7
Kolmogorov Smirnov (Valor p)	<0,165	<0.175	<0.175

Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

Los AINEs Naproxeno y diclofenaco tienen el mayor tiempo de dispensación, siendo mayor para el naproxeno con un promedio de 65,5 meses (DS: 20,1). Ver más información en la tabla 8.

De 532 pacientes a los que se les dispenso ibuprofeno, el 28% recibió menos de un año de dispensación, el 17,7%, otros datos pueden consultarse en la gráfica No 5

Grafica 5. Histograma tiempo de dispensación de AINEs



Fuente: Datos de la investigación SPSS-22. Nov, 2017

En relación al diclofenaco, de 600 pacientes que usaron diclofenaco en algún momento de los 10 años de estudio, el 16% recibió menos de un año de dispensación. Ver grafica 6.al 11,6% de los pacientes se les dispenso Naproxeno menos de 1 año, al 8.6% de estos pacientes se les dispenso entre uno y menos de tres años, al 15,1%, entre tres y menos de cinco años y al 64,6% recibieron cinco o más años.

Discusión.

Los resultados encontrados en el presente estudio en relación al sexo, están acordes con la bibliografía consultada donde se identifica que la artritis reumatoide tiene prevalencias del 1% en Norteamérica y Europa, y del 0,5% en Latinoamérica (99); dichas prevalencias en mujeres son 2 a 6 veces más alta que en los hombres(40), En el presente estudio el número de mujeres afectadas por artritis reumatoide es cuatro veces más que en los hombres, coincidiendo con lo reportado en la literatura. Las enfermedades autoinmunes afectan del 5-10% de la población mundial, de todos estos, aproximadamente el 80% afectan a mujeres (100)

En cuanto a los hallazgos de la edad de los pacientes, se identificó que la edad más frecuente fue de 65 años o menos, comparado con estudios internacionales(101), donde se reportan prevalencias del 10 al 20% en personas mayores de 65 años, posiblemente debido a características de la población como la carga genética, factores ambientales u otros aspectos aun no esclarecidos en la etiopatogenia de la AR; Según Silman AJ, 2001(102), se estima que cada año más de dos millones de personas en el reino unido visiten al especialista con síntomas de artritis reumatoide.

La distribución del grado de disfunción renal en la población del presente estudio coincide con la literatura publicada por el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) donde se evidencia que en Estados Unidos la distribución de la población con enfermedad renal para los estadios (CDC, Atlanta, 2007), lo cual nos permite compararnos con otras poblaciones, como es el caso con EE.UU. grafico 3.

En el presente estudio se identificó al naproxeno como el AINEs más prescrito. La literatura dice que todos los AINEs tienen el mismo potencial analgésico (103) . Es común encontrar que el AINEs más utilizado es el naproxeno. En cuanto a seguridad, el naproxeno tiene mejor perfil de seguridad, pues no se asocia a

problemas cardiovasculares a bajas dosis, como si lo hace el diclofenaco (104). Los tres AINEs mencionados pueden producir problemas de reflujo gastroesofágico, así como también estos se asocian con una toxicidad renal media, siendo superados por la indometacina. (105). Estas diferencias o semejanzas pudieron deberse a hábitos de prescripción, publicidad, formación universitaria de los profesionales de la salud, sistema de salud. Además es importante hacer mención que para los años 2006 al 2105 estos medicamentos estaban cubiertos por el Plan Obligatorio de Salud (POS)(106), de fácil acceso como herramienta terapéutica para los prescriptores ampliampiamente conocidos por la comunidad sanitaria, además porque probablemente las condiciones económicas no les permitía acceder a alternativas terapéuticas con mejores perfiles de seguridad por sus elevados costos.

Según los datos se dispensó Metotrexato al 37.8% de la población que también consume AINES. El alcance de esta investigación no permite caracterizar las consecuencias de esta interacción. Sin embargo la terapia concomitante es un riesgo adicional para los pacientes en tratamiento con AINEs y con disfunción renal.

El hallazgo de uso concomitante de fármacos como metotrexato, ciprofloxacino, diuréticos entre otros, puede representar un riesgo ya que según la literatura el efecto inductor del (citocromo p450) CYTP450 en la Ciprofloxacina puede alterar el aclaramiento de otras sustancias, es decir que el metabolismo ejercido sobre esta quinolona puede afectar de manera directa el metabolismo y excreción de otras sustancias potencialmente nefrotóxicas como el Metotrexato(108).Los AINEs selectivos de COX-2 son similares a los AINEs no selectivos para el alivio sintomático de la AR y la osteoartritis (OA),aunque los AINE selectivos de COX-2 ofrecen protección contra eventos gastrointestinales grave.(103), por ello la elección de un medicamento u otro dependerá fundamentalmente de las características del paciente, del perfil del AINE y de la experiencia del prescriptor en el uso de los mismos(109)

En cuanto a seguridad de los tres analgésicos estudiados el naproxeno es el que más problemas gastrointestinales causa sin embargo se conoce que su toxicidad cardiovascular es mucho más baja que el resto de AINEs (110); En el presente estudio los resultados del análisis de loas variables mostraron que el promedio de uso de naproxeno es el más prolongado (hasta 93 meses), además de acuerdo a el valor de DDD es el más dispensado(mayor consumo). El tiempo promedio de uso del diclofenaco fue prolongado en los pacientes con enfermedad renal en estadio III y IV Los tratamientos con ibuprofeno fueron en promedio más cortos (máximo de 47 meses) en comparación al naproxeno y diclofenaco, es decir los tratamientos eran prescritos para tiempos más cortos o el medicamento era dispensado con menos frecuencia en periodos de tiempo más largos.

Se observa que el ibuprofeno fue el AINEs menos usado, esto porque incrementaba el deterioro de la enfermedad renal. Esto se podría explicar porque los tratamientos tienen tiempos de duración prolongados, entre más alto es el grado de disfunción renal el consumo disminuye, posiblemente a causa de la aparición de signos y síntomas asociados a la enfermedad renal u otro efectos producidos como complicaciones propias relacionados a diferentes factores como la edad , comorbilidades entre otros ,caso contrario a lo ocurrido en tiempos de tratamiento cortos, el consumo de AINEs es similar para los pacientes en cualquier fase de la enfermedad renal con respecto al consumo Otro hallazgo que vale la pena mencionar es que durante los10 años de consumo de AINEs analizado se puede observar que más de tres cuartos de la población consumió en algún momento los tres AINEs que se dispensaron con mayor frecuencia.

Es normal que en tratamientos crónicos el paciente tenga que probar varias opciones hasta encontrar un tratamiento que sea adecuado. El ibuprofeno fue el medicamento que en promedio se formuló por tiempos más cortos. Los resultados encontrados sugieren que existe una relación entre el estadio III y IV de la enfermedad y una menor cantidad de paciente consumiéndolo. Además el análisis muestra que para la población analizada no había correlación entre el sexo y el estadio de la función renal, en relación a esto Heras M y Cols concluyen que el

género es una condición a tener en cuenta a la hora de valorar la presencia de enfermedad renal crónica (111), Esta variación puede atribuirse factores importantes como a la diferencia en las características fisiológicas , genéticas , ambientales , sociales (acceso a los productos y servicios) en las distintas poblaciones

El único medicamento que fue consumido en menor cantidad durante el estadio III y IV fue el diclofenaco. Con respecto a la cantidad dispensada de naproxeno e ibuprofeno los resultados no sugieren diferencias entre los diferentes estadios de la enfermedad renal.

Por otro lado sé encontró que en la población estudiada hay un consumo promedio más alto para el AINEs naproxeno y un consumo menor de ibuprofeno además se logró determinar cuál es el consumo promedio por cada 1000 habitantes por día de AINEs. Estos hallazgos pueden servir como referente para futuras investigaciones debido a que en Colombia no existen estudios que permitan comparar nuestros hallazgos, además permitirá hacer comparaciones internacionales con diferentes medicamentos del mismo grupo farmacológico así poder evaluar de manera global como es el consumo de los AINEs comparándolo con otras poblaciones. y como se expone en el estudio situación de la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus en Colombia del año 2017 nos encontramos frente a una patología de alta prevalencia y continuo crecimiento en nuestro país , cuyas consecuencias a largo y mediano plazo representan costos sociales , sanitarios y económicos importantes (112)

8 Conclusiones y recomendaciones

8.1 Conclusiones.

1. El presente estudio observo una concordancia con la literatura internacional en lo relacionado con el sexo, no así con la edad. En cuanto al grado de disfunción renal la mayor proporción de pacientes se ubicaron en estadio renal II
2. Los fármacos de mayor consumo por parte de la población estudiada fueron: naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno , Otros identificados con menor frecuencia fueron : meloxicam ,nimesulida ,acetamicina, ketoprofeno entre otros
3. Se encontró una elevada frecuencia de utilización de medicamentos nefrotóxicos concomitantemente con los AINEs principalmente , antibióticos como la cefalexina, ciprofloxacina , el metotrexato entre otros
4. El consumo de AINEs en dosis diarias definidas (DDD) por mil pacientes día fue mayor para el naproxeno frente al diclofenaco y al ibuprofeno.
5. El tiempo de dispensación fue directamente proporcional al deterioro de la función renal, además que el consumo de naproxeno, diclofenaco e Ibuprofeno fue inversamente proporcional al grado de disfunción renal para población objeto del presente estudio.
6. El estudio permite conocer los patrones de consumo de los AINEs en una población colombiana con AR Y ERC, en cuanto consumo de AINEs dispensados ,tiempo de dispensación , identificación de medicamentos con efecto nefrotóxico que se consumen concomitantemente con los AINEs

8.2 Recomendaciones.

1. Los profesionales del área de la salud deben identificar el riesgo cardiovascular, renal y gastrointestinal de los pacientes que presenten AR y ER, antes de prescribir AINEs.
2. Tener en cuenta antes de prescribir AINEs, es de suma importancia tener en cuenta las interacciones que estos puedan generar con el tratamiento convencional para disminuir los efectos negativos en lo salud de los pacientes que se diagnostiquen con AR y ER.
3. Las entidades que hacen inspección, vigilancia y control, deben verificar si las entidades prestadoras de servicios de salud tienen activos los comités de farmacoviglancia y si estos hacen control sobre uso indiscriminado de medicamentos cuyo consumo crónico podría afectar la salud de los pacientes.
4. La EPS, deberá identificar el riesgo poblacional asociado al uso indiscriminado tanto en la prescripción como en el uso indiscriminado de AINEs, en pacientes con AR y FR.
5. Usar como primera elección el Ibuprofeno en pacientes que se diagnostiquen con AR y ER en estadios III y IV.
6. Se deben hacer campañas de búsqueda activa de pacientes jóvenes con AR, y ER en estadios I y II, esto teniendo en cuenta que la literatura epidemiológica de países nórdicos y europeos muestran mayores prevalencias en pacientes mayores de 60 años, caso contrario en el presente estudio para Colombia que la población más afectada, es menor de 65 años.
7. Que uso de AINEs no sea prolongado, pues en el presente estudio se evidencio que a mayor tiempo de exposición mayor grado de ER.
8. Promocionar la salud y prevenir la enfermedad Renal en pacientes con AR, sensibilizar a la población sobe el uso indiscriminado de AINEs.
9. Investigar sobre otras alternativas de tratamiento para el manejo del dolor y la inflamación en la AR.

10. Hacer estudios de supervivencia de pacientes con AR y ER, expuestos de manera crónica e indiscriminada de AINEs.

9 Bibliografia

1. UpToDate [Internet]. UpToDate. [Citado 21 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.uptodate.com/es/home

2. Rodés J, Carné X, Trilla A. Manual de terapéutica médica. Barcelona: Masson; 2002.

3. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. octubre de 2013; 45(2):170-9.

4. Klippel JH, editor. Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. New York, NY: Springer; 2008. 721 p.

5. Carlos Alberto Calderón-Ospina. Nefrotoxicidad inducida por medicaentos.

6. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. Nat Rev Nephrol. agosto de 2010;6(8):461-70.

7. Murray MD, Brater DC. Effects of NSAIDs on the kidney. En: Jucker E, editor. Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques [Internet]. Basel: Birkhäuser Basel; 1997 [citado 21 de noviembre de 2017]. p. 155-71. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-8863-9_5

8. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med. mayo de 1999;106(5):13S-24S.

9. José Martinez Zapata. Riesgo de Insuficiencia Renal Terminal Asociada a la Expeocicion Cronica de Analgesicos y o AINE: analisís comparativo de dos estudios de casos y controles desarrollados en el área metropolitana de Barcelona en diferentes periodos de tiempo (1980 - 1983 y 1995 - 1997) [Internet]. Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/5388/mjmz1de1.pdf?sequence=1

10. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. J Assoc Physicians India. agosto de 2004;52:632-40.

11. Michielsen P, Heinemann L, Mihatsch M, Schnulle P, Graf H, Koch K-M. Non-phenacetin analgesics and analgesic nephropathy: Clinical assessment of high users from a case-control study [1]*. Nephrol Dial Transplant. 4 de diciembre de 2008;24(4):1253-9.

12. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute

renal failure: A population-based, nested case-control analysis. Am J Epidemiol. 1 de noviembre de 2006;164(9):881-9.

13. Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Fontana A, Santangelo A, Tari DU, et al. Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study. Seguro AC, editor. PLOS ONE. 16 de abril de 2015;10(4):e0122899.

14. Unidad de investigación sociedad Española de Reumatología, Madrid, España LE. AINEs en la práctica clinica: lo que hay que saber. 3. 2011;35:88-95.

15. Bertram G Katzung. Farmacología Basca y Clinica. Vol. 9.

16. McMurry J. Química orgánica. México: International Thomson Editores; 2004.

17. Santos Juan, Sanchez Francisco MC. Mater del Dolor [Internet]. Disponible en: http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%206.pdf

18. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) Toxicity: Background, Pathophysiology, Epidemiology [Internet]. [citado 24 de octubre de 2017]. Disponible en: https://emedicine.medscape.com/article/816117-overview

19. Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum. junio de 1985;28(6):686-92.

20. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 1 de marzo de 2013;42(suppl 1):i1-57.

21. Rojas-Villarraga A, Bayona J, Zuluaga N, Mejia S, Hincapie M-E, Anaya J-M. The impact of rheumatoid foot on disability in Colombian patients with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. diciembre de 2009 [citado 21 de noviembre de 2017];10(1). Disponible en: http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-10-67

22. By the Latin American Rheumatology Associations of the Pan-AmericanLeague of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the GrupoLatinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1 de junio de 2006;45(Supplement 2):ii7-ii22.

23. Weisman MH. Foreword. Rheum Dis Clin N Am. febrero de 2013;39(1):xiii.

24. Paula Burgos. DROGAS UTILIZADAS EN REUMATOLOGÍA. 1. 2003;30(2):19.

25. José Martínez Zapata,. RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL ASOCIADO A LA EXPOSICIÓN CRÓNICA DE ANALGÉSICOS Y/O AINE: Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Barcelona; 2006.

26. Gustavo Salvatierra Laytén, Liz de la Cruz Romero, Vanesa, Vidal Vidal*, Cielo Rivera Dávila, Alicia Cano Chuquilin, et al. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso del antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana. Rev Gastroenterol Peru. 2006;26(3):13-20.

27. De Broe ME, Elseviers MM. Over-the-Counter Analgesic Use. J Am Soc Nephrol. 1 de octubre de 2009;20(10):2098-103.

28. Roderick P, Jones C, Tomson C, Mason J. Late referral for dialysis: improving the management of chronic renal disease. QJM Mon J Assoc Physicians. junio de 2002;95(6):363-70.

29. Perico N, Remuzzi G. Chronic kidney disease: a research and public health priority. Nephrol Dial Transplant. 1 de octubre de 2012;27(suppl 3):iii19-iii26.

30. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet Lond Engl. 13 de julio de 2013;382(9887):158-69.

31. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet Lond Engl. 14 de enero de 2012;379(9811):165-80.

32. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. Nephrol Dial Transplant. 1 de junio de 2010;25(6):1731-3.

33. Challah S, Wing AJ, Bauer R, Morris RW, Schroeder SA. Negative selection of patients for dialysis and transplantation in the United Kingdom. Br Med J Clin Res Ed. 14 de abril de 1984;288(6424):1119-22.

34. National Kidney Foundation, National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. 2002.

35. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. Kidney Int Suppl. junio de 2015;5(1):2-7.

36. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. septiembre de 1998;21(9):1414-31.

37. Evans M, Fryzek JP, Elinder C-G, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O, et al. The Natural History of Chronic Renal Failure: Results From an

Unselected, Population-Based, Inception Cohort in Sweden. Am J Kidney Dis. noviembre de 2005;46(5):863-70.

38. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 1989;4(10):859-63.

39. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet Lond Engl. 22 de enero de 2005;365(9456):331-40.

40. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf. noviembre de 2009;8(6):669-81.

41. Adams RJ, Appleton SL, Gill TK, Taylor AW, Wilson DH, Hill CL. Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community -a population-based study. BMC Fam Pract [Internet]. diciembre de 2011 [citado 21 de noviembre de 2017];12(1). Disponible en: http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-12-70

42. Delmas PD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function. Br J Rheumatol. abril de 1995;34 Suppl 1:25-8.

43. Jorge Enrique Machado-Alba, Verónica Alzate-Carvajal, Luis Echeverri-Cataño. ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(4):626-9.

44. Nanra RS. Analgesic nephropathy in the 1990s--an Australian perspective. Kidney Int Suppl. julio de 1993;42:S86-92.

45. Hart FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. Drugs. marzo de 1984;27(3):232-55.

46. Carmichael J, Shankel SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. Am J Med. junio de 1985;78(6 Pt 1):992-1000.

47. Armijo JA, Mediavilla Á, Florez Beledo J. Farmacología humana (6a. ed.). [Internet]. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain - T; 2013 [citado 21 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3429463

48. Warner TD. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 1 de mayo de 2004;18(7):790-804.

49. Brogden RN. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics other than salicylates. Drugs. 1986;32 Suppl 4:27-45.

50. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BMJ. 11 de junio de 2013;346:f3195.

51. Verbeeck RK. Pathophysiologic factors affecting the pharmacokinetics of nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol Suppl. octubre de 1988;17:44-57.

52. Marchant B. Pharmacokinetic factors influencing variability in human drug response. Scand J Rheumatol Suppl. 1981;39:5-14.

53. Kitani K. Hepatic drug metabolism in the elderly. Hepatology. marzo de 1986;6(2):316-9.

54. Wilkinson GR. Drug distribution and renal excretion in the elderly. J Chronic Dis. 1983;36(1):91-102.

55. Vesell ES. On the significance of host factors that affect drug disposition. Clin Pharmacol Ther. enero de 1982;31(1):1-7.

56. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. Nature New Biol. 23 de junio de 1971;231(25):232-5.

57. Beaver WT. Impact of non-narcotic oral analgesics on pain management. Am J Med. 20 de mayo de 1988;84(5A):3-15.

58. Brune K. Comparative pharmacology of «non-opioid» analgesics. Med Toxicol. 1986;1 Suppl 1:1-9.

59. Longo DL. Harrison: principios de medicina interna. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012.

60. Funk CD. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. Science. 30 de noviembre de 2001;294(5548):1871-5.

61. Boynton CS, Dick CF, Mayor GH. NSAIDs: an overview. J Clin Pharmacol. junio de 1988;28(6):512-7.

62. Wilson TW, McCauley FA, Wells HD. Effects of low-dose aspirin on responses to furosemide. J Clin Pharmacol. febrero de 1986;26(2):100-5.

63. Ferreira SH. Prostaglandins, pain, and inflammation. Agents Actions Suppl. 1986;19:91-8.

64. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman’s pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. 2084 p.

65. José Martínez Zapata,. RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL ASOCIADO A LA EXPOSICIÓN CRÓNICA DE ANALGÉSICOS Y/O AINE: Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Barcelona; 2006.

66. Goodman LS, Gilman AG, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012.

67. Adams DH, Michael J, Bacon PA, Howie AJ, Mcconkey B, Adu D. NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND RENAL FAILURE. The Lancet. enero de 1986;327(8472):57-60.

68. Hart FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. Drugs. marzo de 1984;27(3):232-55.

69. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of Osteoarthritis With Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor: A Randomized Controlled Trial. Mayo Clin Proc. noviembre de 1999;74(11):1095-105.

70. Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M, et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. J Rheumatol. noviembre de 1999;26(11):2438-47.

71. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology. octubre de 1999;117(4):776-83.

72. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. diciembre de 2003;62(12):1145-55.

73. Garner SE, Fidan D, Frankish RR, Judd M, Towheed T, Tugwell P, et al. Rofecoxib for rheumatoid arthritis. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [citado 22 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003685.pub2

74. Moore RA, McQuay HJ, Derry P, Derry S. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [citado 22 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004768

75. Moore RA, Edwards J, Loke Y, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral piroxicam for acute postoperative pain. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000 [citado 22 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002762

76. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. Kidney Int Suppl. junio de 2015;5(1):2-7.

77. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [citado 22 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004137.pub2

78. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, Roelofs PD, Koes BW, van Tulder MW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [citado 22 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012382

79. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. octubre de 1999;94(4):504-8.

80. Wood AJJ, Patrono C. Aspirin as an Antiplatelet Drug. N Engl J Med. 5 de mayo de 1994;330(18):1287-94.

81. Lane NE. Pain management in osteoarthritis: the role of COX-2 inhibitors. J Rheumatol Suppl. julio de 1997;49:20-4.

82. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 13 de septiembre de 2000;284(10):1247-55.

83. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. The Lancet. diciembre de 2004;364(9450):2021-9.

84. Laporte J-R, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf. 2004;27(6):411-20.

85. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med. 27 de marzo de 2000;160(6):777-84.

86. Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure. Arch Intern Med. 14 de marzo de 2005;165(5):490.

87. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 24 de enero de 2005;165(2):161-8.

88. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. Nat Rev Drug Discov. noviembre de 2003;2(11):879-90.

89. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BMJ. 11 de junio de 2013;346:f3195.

90. Furberg CD. Parecoxib, Valdecoxib, and Cardiovascular Risk. Circulation. 17 de enero de 2005;111(3):249-249.

91. Antman EM. Cyclooxygenase Inhibition and Cardiovascular Risk. Circulation. 2 de agosto de 2005;112(5):759-70.

92. Hippisley-Cox J. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ. 11 de junio de 2005;330(7504):1366-0.

93. Colombia. Ministerio de la Proteccion Social. Estudio sobre uso y prescripcion de medicamentos en cinco ciudades colombianas. Bogotá: Ministerio de la Proteccion Social; 2005.

94. Alvarez Luna, Francisca. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. Cent Investig Publicaciones Farm. 2004;2(3):129-36.

95. María Verónica Saladrigas. Sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. Panace. 2004;5(15):58-60.

96. Glosario de Términos Farmacológicos. En 2011. Disponible en: http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/04/28/azucena-2/

97. EL MINISTRO DE SALUD. MINISTERIO DE SALUD RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. [Internet]. República de Colombia; 1993. Disponible en:

https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf

98. Jorge Morales B. Drogas nefrotóxicas. Rev Médica Clínica Las Condes. julio de 2010;21(4):623-8.

99. Jorge Enrique Machado-Alba, Verónica Alzate-Carvajal, Luis Echeverri-Cataño. ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR. 4. 2013;30(1):623-9.

100. Pelletier J-P, Raynauld J-P, Berthiaume M-J, Abram F, Choquette D, Haraoui B, et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study. Arthritis Res Ther. 2007;9(4):R74.

101. Saisho K, Yoshikawa N, Sugata K, Hamada H, Tohma S. Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan. Mod Rheumatol. 3 de mayo de 2016;26(3):331-5.

102. Silman AJ, Hochberg MC, editores. Epidemiology of the rheumatic diseases. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2001. 382 p. (Oxford medical publications).

103. Y-F Chen, P Jobanputra, P Barton, S Bryan. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess Winch Engl. 2008;12(11):1-6.

104. Curiel RV, Katz JD. Mitigating the Cardiovascular and Renal Effects of NSAIDs: Table 1. Pain Med. diciembre de 2013;14(suppl 1):S23-8.

105. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med. 31 de mayo de 1999;106(5B):13S-24S.

106. POS Pópuli [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4sIAAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAMueT8lMz0fFtDEyMLtaTS4sLS1JRE27zEgqL8itS8fG4AryrMaDYAAAA%3d

107. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. The Oncologist. junio de 2006;11(6):694-703.

108. Gilman AG, Goodman LS, Nies AS, editores. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8. ed. New York: McGraw-Hill; 1993. 1811 p.

109. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanas Arbeloa Á, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. Reumatol Clínica. febrero de 2009;5(1):3-12.

110. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). Gastroenterol Hepatol. marzo de 2014;37(3):107-27.

111. Enfermedad renal crónica en el anciano: influencia del género. Nefrología [Internet]. enero de 2012 [citado 26 de noviembre de 2017];(32). Disponible en: http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=11249&idlangart=ES

112. Pablo Otero, Javier Peña, Nubia Espinosa. Situacion de la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus 2017. Enferm Ren Crónica Hipertens Arter Diabetes Mellit. 2017;4(3):1-122.

113. National Kidney Foundation, National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. 2002.

114. Perico N, Remuzzi G. Chronic kidney disease: a research and public health priority. Nephrol Dial Transplant. 1 de octubre de 2012;27(suppl 3):iii19-iii26.

115. National Kidney Foundation, National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. 2002.

116. Moore N, Noblet C, Breemeersch C. [Focus on the safety of ibuprofen at the analgesic-antipyretic dose]. Therapie. agosto de 1996;51(4):458-63.