

UTILIZACIÓN DE AINE Y OTROS MEDICAMENTOS ASOCIADOS EN LA COHORTE AWHs

USE OF NSAID AND OTHER ASSOCIATED MEDICINES IN AWHs COHORT



Máster en Salud Pública

Curso 2017-2018



**Universidad
Zaragoza**

Autora:

Elena Gaspar Calvo

Tutoras:

Sara Malo Fumanal

M^a Jesús Lallana Álvarez



ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN.....	4
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA.....	12
Diseño	12
Población de estudio	12
Fuentes de información	12
Variables.....	14
Análisis y tratamiento de los datos	15
Aspectos éticos y conflicto de intereses	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38
ANEXO I: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos utilizados por alguno de los sujetos de la cohorte AWHS.....	46

RESUMEN

Introducción: El dolor musculoesquelético (DME) es frecuentemente relatado en la población adulta. Muchos pacientes con DME consumen habitualmente antiinflamatorios no esteroideos (AINE), un grupo heterogéneo de fármacos que presentan actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, y cuyo consumo continuado no está exento de efectos adversos, como son las complicaciones gastrointestinales (GI), los trastornos renales y los eventos cardiovasculares (CV). En el ámbito laboral, las enfermedades musculoesqueléticas (EME) se encuentran entre los problemas más importantes de salud en el trabajo, especialmente en aquellos en los que se está expuesto a una sobrecarga mecánica. Resulta relevante estudiar el patrón de utilización de AINE en una cohorte compuesta mayoritariamente por trabajadores manuales.

Objetivo: describir el patrón de utilización de AINE a nivel extrahospitalario en una cohorte de trabajadores de Aragón.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo, en el que se han analizado los datos, recogidos en la base Farmasalud, de todos los sujetos de la cohorte AWHS que recibieron al menos una prescripción de AINE en 2016. Se ha realizado un análisis descriptivo de estas prescripciones y se ha calculado la tasa de utilización de AINE, así como el número de DDD por 1.000 habitantes por día (DHD). Se han identificado tres grupos diferenciados de consumidores de AINE (esporádicos, moderados y continuados) y se han estudiado sus diferencias por edad y sexo. Finalmente, se han analizado en los consumidores continuados las prescripciones de otros fármacos que suelen asociarse al tratamiento del DME, así como el uso de gastroprotección.

Resultados: El número total de sujetos de la cohorte AWHS que recibieron, al menos, una prescripción de un AINE en 2016 fue de 2.435. De los sujetos tratados, el 92,8% fueron hombres. La mediana de edad fue de 57 años y el rango intercuartílico 52-61 años. La tasa de utilización de AINE en la cohorte AWHS fue del 43,1% en 2016 (IC95%: 41,4%-45,4%), siendo mayor en mujeres (47,5%, IC95%: 40,1%-54,9%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El 48,4% de las recetas de AINE se prescribieron en el Sector Zaragoza III y el 98,6% de las prescripciones registradas fueron realizadas en Atención Primaria. El consumo total de AINE fue de 79,0 DHD, siendo los subgrupos químicos más utilizados los derivados del ácido propiónico (35,4 DHD), otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (17,87 DHD) y los coxibs (12,53 DHD). El ibuprofeno fue el principio activo más recetado (31,1% de las recetas de AINE), seguido del dexketoprofeno (19,4%) y el condroitín sulfato (11,5%). El 49,5% de los usuarios de AINE fueron clasificados como consumidores esporádicos, el 40,9% como consumidores moderados, mientras que el 9,6% se consideraron consumidores continuados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad entre los tres grupos de consumidores ($p < 0,001$). En los consumidores continuados, la tasa de prescripción de gastroprotectores fue 59,9% (IC95%: 53,6-66,2%), la tasa de paracetamol fue 40,5% (IC95%: 34,2%-46,8%) y la de benzodiazepinas 14,7% (IC95%: 10,1%-19,2%).

Conclusiones: El consumo de AINE en la cohorte AWHS parece ser más elevado que el reportado en la población general, probablemente debido a la media de edad elevada que presentan y a las características de las labores que realizan. El patrón de utilización de los diferentes principios activos también es diferente en la cohorte y en la población española.



Sería recomendable estudiar la adecuación de la utilización de los AINE en esta cohorte con una alta prevalencia de factores de riesgo CV, ya que está documentado el aumento de dicho riesgo asociado al consumo de alguno de estos fármacos.

ABSTRACT

Background: Musculoskeletal pain (MSP) is frequently reported in the adult population. Many patients suffering MSP usually consume NSAID, a heterogeneous group of drugs which have analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity, and whose continued use is not exempt of adverse effects, such as gastrointestinal (GI) complications, kidney disorders and cardiovascular (CV) events. In the workplace, musculoskeletal diseases (MSD) are among the most important problems of health at work, especially in those where it's exposed to mechanical overload. It is relevant to study the pattern of use of NSAID in a cohort mostly consisting of manual workers.

Objective: to describe the pattern of use of NSAID in a worker's cohort of Aragon.

Methods: Retrospective observational study, which analyzed data, collected from the base Farmasalud, of all subjects in the cohort who received at least one prescription of NSAID in 2016. A descriptive analysis of these prescriptions has been done and the rate of use of NSAID, as well as the number of DDD per 1,000 inhabitants per day (DHD) has been calculated. Three groups of NSAID consumers have been identified (sporadic, moderate and continuous) and their differences by sex and age have been studied. Finally, among continuous consumers, it has been analyzed other drug prescriptions, those which tend to be associated with the treatment of MSP and those which provide gastroprotection.

Results: The number of subjects in AWHS cohort who received at least one NSAID prescription in 2016 was 2,435, of which 92.8% were men. The median age was 57 years and the interquartile range 52-61 years. The rate of use of NSAID in AWHS cohort was 43.1% in 2016 (CI95%: 41.4%-45.4%), being higher in women (47.5%, CI95%: 40.1%-54.9%), although the differences were not statistically significant. 48.4% of NSAID prescriptions were prescribed in Zaragoza III Sector and 98.6% of registered prescriptions were performed in primary care. The total consumption of NSAID was 79.0 DHD, whereas the most commonly used chemical subgroups were propionic acid derivatives (35.4 DHD), other anti-inflammatory and antirheumatic drugs (17.87 DHD) and coxibs (12.53 DHD). Ibuprofen was the most-prescribed chemical substance (31.1% of prescribed NSAID), followed by dexketoprofen (19.4%) and chondroitin sulfate (11.5%). 49.5% of NSAID users were classified as sporadic consumers, 40.9% as moderate users, while 9.6% were continuous consumers. There were statistically significant differences in age among the three groups of consumers ($p < 0.001$). Among continuous consumers, gastroprotective prescription rate was 59.9% (95%CI: 53.6%-66.2%), paracetamol rate was 40.5% (95%CI: 34.2%-46.8%) and benzodiazepines rate 14.7% (95%CI: 10.1%-19.2%).

Conclusions: The consumption of NSAID in AWHS cohort seems to be higher than that reported in general population, probably due to the average high age and the characteristics of the work carried out by the subjects. The pattern of use of different chemical substances is also different in the cohort and Spanish population. It would be advisable to study the appropriateness of the use of NSAID in this cohort with a high prevalence of CV risk factors, since a higher CV risk associated with the consumption of some of these drugs has been documented.

INTRODUCCIÓN

Descripción y epidemiología del dolor musculoesquelético

El dolor musculoesquelético (DME) es frecuentemente relatado en la población adulta, casi una quinta parte refiere dolor ampliamente extendido, un tercio habla de dolor en hombro y hasta la mitad de la población refiere dolor lumbar durante un período no inferior a un mes(1). Además, es uno de los motivos de consulta médica más frecuente(2).

En España, el informe anual del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2016 arroja resultados preocupantes sobre la prevalencia de las enfermedades musculoesqueléticas (EME): al menos uno de cada seis adultos padece alguno de los trastornos crónicos más frecuentes, entre ellos dolor de espalda (17,3%), artrosis (16,3%) y dolor cervical crónico (14,7%)(3). La elevada prevalencia de las EME y el dolor crónico en la población tiene un impacto tanto económico (gasto sanitario en pruebas diagnósticas y tratamientos, bajas e incapacidades laborales) como en la calidad de vida de las personas que los padecen, aumentando el riesgo de exclusión por pérdida de empleo.

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) el DME afecta al 33% de los adultos y representa el 29% de los días de trabajo perdidos por enfermedad. La carga económica del DME ocupa el segundo lugar, solamente después de la carga que representa la enfermedad cardiovascular (CV)(4).

Un estudio del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Pública y Epidemiología de 2017 sobre el impacto del dolor crónico ha encontrado que la población con dolor crónico discapacitante (DCD), aquel que produce limitación de la actividad, disfunción y restricción en la participación social, consume el triple de

medicamentos, utiliza los servicios sanitarios casi el doble y su ausencia laboral prolongada es el triple(5).

Muchos pacientes, especialmente aquellos con DME, son consumidores habituales de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que presentan actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se emplean en múltiples situaciones clínicas, tanto agudas como crónicas, por lo que constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados a nivel mundial. Se estima que el gasto en AINE por año asciende al 2,5% de todos los dólares prescritos en el mundo, siendo el diclofenaco el AINE más usado(6). En España, se encuentran dentro de los primeros 15 grupos de medicamentos con mayor consumo. Por principios activos, los más utilizados en 2016 fueron el ibuprofeno con un 36,09% del total de consumo de AINE, seguido por el naproxeno (22,60%) y el etoricoxib (9,50%)(2).

Un estudio de prevalencia sobre las enfermedades reumáticas en España (EPISER) realizado por la Sociedad Española de Reumatología durante los años 1998 a 1999 estimó que el 20,6% de los adultos españoles había tomado AINE durante al menos un mes en el último año(7).

Mecanismo de acción, clasificación y efectos adversos de los AINE

El mecanismo de acción de los AINE fue descrito por primera vez en 1971 por Vane y Piper, quienes demostraron que los AINE ejercen sus efectos a través de la inhibición de la prostaglandina y la biosíntesis de los prostanoides mediante las enzimas COX(8). En la tabla 1 se describe la clasificación de los principales AINE y su dosis máxima diaria.

Antit inflamatorios no esteroideos	Principio activo	Dosis máxima por día
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	4 g
Propiónicos	Naproxeno	1.100 mg
	Ibuprofeno	2.400 mg
	Ketoprofeno	200 mg
	Flurbiprofeno	43,75 mg
	Dexibuprofeno	1.200 mg
	Dexketoprofeno	75 mg
Acéticos	Aceclofenaco	200 mg
	Diclofenaco	150 mg
	Ketorolaco	40 mg
	Indometacina	200 mg
Oxicams	Meloxicam	15 mg
	Piroxicam	20 mg
	Lornoxicam	16 mg
	tenoxicam	40 mg
Antranílicos	Ácido mefenámico	1.500 mg
Inhibidores selectivos de la COX 2	Celecoxib	400 mg
	Etoricoxib	60-120 mg
	Parecoxib	80 mg

Tabla 1. Clasificación de los principales AINE y dosis máxima diaria. Fuente: adaptado del Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra(9).

El consumo elevado de AINE como tratamiento de elección para las EME puede acarrear trastornos secundarios. Tanto los efectos terapéuticos como los secundarios están causados por la inhibición la enzima COX y el consecuente bloqueo de la formación de la prostaglandina y otros compuestos relacionados(2). Los principales efectos adversos de los AINE son las complicaciones gastrointestinales (GI), los trastornos renales y los eventos CV.

La mayoría de los efectos secundarios de los AINE están asociados a la inflamación, un estado que, irónicamente, intentan revertir. Por ejemplo, los efectos GI de los AINE se asocian con una expresión excesiva del óxido nítrico y otras moléculas reactivas que están implicadas en condiciones inflamatorias(10).

El aumento del riesgo cardiovascular de los AINE, a excepción del ácido acetil salicílico (AAS), está ampliamente documentado(11)(12)(13). En un metanálisis se comprobó que el diclofenaco, el meloxicam y la indometacina aumentaban el riesgo de eventos cardiovasculares con respecto a no tomarlos(12).

Además, los AINE pueden alterar la función renal por inhibición de la COX1, que regula la filtración glomerular, y de la COX2 que interviene en la excreción de agua y sal. Según Hunter et al., los usuarios de AINE tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar un fallo renal agudo que los no usuarios, siendo el riesgo mayor a dosis más altas(14).

Los efectos adversos GI, CV y renales se relacionan con la dosis total diaria y pueden presentarse en tratamientos de menos de 15 días(15). En un estudio realizado en 2004 en España e Italia, el 38% de los casos de hemorragia digestiva alta eran atribuibles a los AINE(16).

Interacciones de los AINE

Los AINE se usan con frecuencia de forma crónica en pacientes que cuentan con diversas patologías concomitantes y co-medicación. Esta circunstancia da lugar a que puedan producirse interacciones más o menos importantes.

Por ejemplo, los AINE pueden aumentar la presión sanguínea por la inhibición de prostaglandinas renales y por el aumento de la retención de líquido, disminuyendo la eficacia de los antihipertensivos, como los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)(11). Por otra parte, la prescripción concomitante de un IECA o un ARA II junto con un diurético y un AINE (incluidos los inhibidores de la COX2), incrementa el riesgo de fallo renal un 30% (Rate Ratio = 1,31; IC95% 1,12- 1,53), siendo este aumento de



riesgo aún mayor (82%) en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento (Rate Ratio = 1,82; IC95% 1,35-2,46)(17).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) pueden aumentar el riesgo de sangrado de los AINE porque inhiben la adhesión y función plaquetaria. Por otra parte, los ISRS son inhibidores del citocromo 2C9 (CYP2C9) que metaboliza algunos AINE como el ibuprofeno y el diclofenaco, por lo que la administración concomitante de ISRS y estos AINE puede dar lugar a niveles más altos en sangre de los últimos y, en consecuencia, a efectos adversos más intensos(11).

El uso crónico de ibuprofeno en pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) puede disminuir la capacidad del AAS de prevenir eventos CV. En un estudio llevado a cabo con 7.101 pacientes se observó que los pacientes hospitalizados por enfermedad CV que estaban en tratamiento con ibuprofeno junto con aspirina tenían un riesgo más alto de mortalidad por causa CV (HR = 1,73; IC95% 1,05-2,84) que los que tomaban sólo AAS(18).

Otros fármacos utilizados en el tratamiento de DME

En el manejo del DME, los AINE pueden ser utilizados de forma concomitante con otros fármacos. El tramadol es un analgésico con cierta afinidad por los receptores opioides μ , que bloquea la recaptación de la serotonina y la norepinefrina. Se puede combinar con AINES o paracetamol para aumentar la analgesia(19).

El paracetamol es un analgésico efectivo con un mecanismo de acción central y periférico. La dosis diaria máxima es de 4000mg o 2000mg en pacientes con un alto riesgo de hepatotoxicidad. Aunque se recomienda como primera línea de tratamiento por su seguridad percibida comparada con AINE, algunos estudios demuestran que puede ser menos eficaz que éstos últimos para el dolor(20).



Los antidepresivos tricíclicos pueden utilizarse en dolor con un componente neuropático, y se recomiendan como segunda línea de tratamiento para el DME crónico. Igualmente, los ISRS podrían utilizarse fuera de indicación como tratamiento del dolor, con dosis generalmente más bajas que las dosis utilizadas para la depresión(21).

Por último, las benzodiazepinas se usan frecuentemente como relajantes musculares, siendo el diazepam el fármaco más estudiado dentro de este subgrupo. Numerosos estudios han comparado su efecto miorrelajante con placebo y con otros medicamentos. Generalmente, el efecto de diazepam es superior a placebo pero equivalente con el de otros miorrelajantes(21).

JUSTIFICACIÓN

En el ámbito laboral, las EME se encuentran entre los problemas más importantes de salud en el trabajo(22). En muchas EME la sobrecarga mecánica en el trabajo constituye un factor causal importante, entendiendo por ésta una sobrecarga brusca o una carga repetida y mantenida(23).

La Encuesta Europea de Población Activa del año 2010 mostró que cerca del 60% de los trabajadores, tanto hombres como mujeres, manifestaba haber padecido alguna EME originada por el trabajo en los últimos doce meses(24). Por ello, se presupone que el consumo de AINE en una cohorte compuesta fundamentalmente por trabajadores que desarrollan actividades manuales puede ser elevado. Además, dado el aumento del riesgo CV documentado en consumidores frecuentes de AINE, resulta relevante determinar el patrón de utilización de estos fármacos en una cohorte seleccionada, precisamente, para estudiar los factores de riesgo CV.

Por otra parte, resulta interesante explorar qué otras medicaciones pueden estar asociadas al consumo de AINE. En la bibliografía existen estudios que analizan la concomitancia de los AINE con otros fármacos que aumentan el riesgo GI(25), pero no se han encontrado ejemplos que analicen el uso de otros fármacos utilizados como tratamiento del DME, como son los analgésicos, los relajantes musculares o los antidepresivos.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es describir el patrón de utilización de AINE a nivel extrahospitalario en una cohorte de trabajadores de Aragón.

Como objetivos secundarios se pretende:

- Describir el número de sujetos de la cohorte en tratamiento con AINE durante el periodo de estudio, así como sus características.
- Describir el número de recetas de AINE prescritas para la cohorte AWHs, la frecuencia de prescripción de cada principio activo, así como el origen de dichas prescripciones.
- Estimar la utilización de AINE en la cohorte mediante el cálculo de las tasas de utilización y del número de dosis diarias definidas, o DDD, por 1.000 habitantes por día (DHD).
- Identificar los diferentes grupos de consumo de AINE en la cohorte y sus características, además del patrón de prescripción en cada grupo.
- Analizar el uso de gastroprotectores y de otros fármacos, utilizados como tratamiento del DME, en aquellos sujetos cuyo consumo sea continuado.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio observacional retrospectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio fueron todos los trabajadores de la planta de ensamblaje de vehículos OPEL ESPAÑA en Figueruelas (Zaragoza, España), que durante los años 2009-2010 aceptaron participar en el Aragon Workers' Health Study (AWHS). El AWHS fue diseñado para evaluar, mediante la realización de exámenes clínicos estandarizados, la trayectoria de los factores de riesgo CV tradicionales y emergentes, así como su asociación con la prevalencia y la progresión de la aterosclerosis subclínica en una población de hombres y mujeres de mediana edad en España. La mayoría de los participantes están involucrados en trabajos de producción (manufactura y ensamblaje de piezas y componentes de automóviles). Otras ocupaciones incluyen labores de mantenimiento, control de calidad, transporte de mercancías y trabajo administrativo. El 86,5% de los hombres son operarios que realizan trabajos manuales, así como el 60,5% de las mujeres(26).

Para el presente estudio se seleccionaron los participantes del AWHS, cuya prestación farmacéutica estaba cubierta por el Servicio Aragonés de Salud, que presentaron al menos una receta de AINE durante el año 2016.

FUENTES DE INFORMACIÓN

La información sobre los AINE dispensados se obtuvo del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de la Comunidad de Aragón (Farmasalud), donde se incluyen

todos los fármacos dispensados en las farmacias de Aragón, prescritos en receta médica oficial y con cargo al Servicio Aragonés de Salud. No se incluyó el consumo a cargo de mutuas o de otras entidades aseguradoras, ni tampoco el consumo hospitalario, el procedente de recetas privadas, ni la dispensación sin receta (básicamente automedicación).

La base de datos Farmasalud aglutina una serie de variables relativas al paciente y a cada prescripción dispensada, como son: el año de nacimiento, el sexo, el sector sanitario y la zona básica de salud a la que pertenece el paciente; el ámbito y la fecha de prescripción del fármaco; el código ATC (acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) y el principio activo del medicamento; el número de envases y el número de DDD de la receta; el número de formas farmacéuticas contenidas en el envase y la dosis de cada forma farmacéutica, expresada en gramos.

La identificación de los fármacos se realizó considerando la clasificación ATC/DDD propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(27). Según esta, los principios activos se clasifican jerárquicamente en cinco niveles diferentes. La clasificación consta de 14 grupos farmacológicos principales o de primer nivel. Cada grupo principal se divide en niveles secundarios que pueden ser farmacológicos o terapéuticos. Los niveles terciario y cuaternario son subgrupos químicos, farmacológicos o terapéuticos y el quinto nivel es el de la sustancia química. Así se obtiene un código alfanumérico de siete elementos para cada principio activo. Por ejemplo, en el caso del diclofenaco, su codificación ATC es M01AB05, la cual sintetiza los distintos niveles indicados a continuación:

M: sistema musculoesquelético.
M01: productos antiinflamatorios y antirreumáticos.
M01A: productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.
M01AB: derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.
M01AB05: diclofenaco.

Las DDD son unidades técnicas de medida definidas por la OMS como parte de la clasificación ATC/DDD, y que se asignan a cada sustancia química(27). La DDD es la dosis media por día para un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. Siguiendo con el ejemplo del diclofenaco, su DDD por vía oral es de 0,1 gramos.

VARIABLES

Las variables de la base de datos Farmasalud recogidas para este estudio son:

1. Edad: variable cuantitativa continua, expresada en años. Se ha categorizado en 4 grupos según los intervalos: menores de 50 años, entre 50 y 54 años, entre 55 y 59 años, y mayores de 59 años.
2. Sexo: variable cualitativa dicotómica.
3. Sector sanitario al que pertenece cada sujeto: variable cualitativa policotómica con 8 categorías, una por cada Sector Sanitario del Servicio Aragonés de Salud (Alcañiz, Calatayud, Teruel, Barbastro, Huesca, Zaragoza I, Zaragoza II y Zaragoza III)(28).
4. Ámbito de prescripción: variable cualitativa con tres categorías, según el nivel asistencial en el que se realiza la prescripción: primaria (P), especializada (E) y urgencias (U).

5. Código ATC: variable cualitativa policotómica.
6. Principio activo prescrito: variable cualitativa policotómica.
7. Número de dosis diarias definidas (DDD) para cada prescripción: variable cuantitativa continua.

ANÁLISIS Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Se ha realizado un análisis descriptivo del número de sujetos de la cohorte que han recibido al menos una prescripción de un fármaco AINE en 2016, y de su distribución por grupos de edad y sexo.

Igualmente, se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las recetas recogidas en la base de datos Farmasalud, indicando el número de recetas de AINE prescritas en 2016 para la cohorte AWHS, así como la frecuencia de prescripción de cada principio activo del subgrupo terapéutico M01A (productos antiinflamatorios y antirreumáticos). Por otro lado, se ha estudiado la distribución de las recetas según el Sector Sanitario y el nivel asistencial en el que se ha realizado la prescripción.

Para medir el consumo de AINE se realizaron dos estimaciones diferentes: las tasas de pacientes tratados con AINE y las DHD.

Las tasas de utilización de AINE se han calculado por sexo y por grupos de edad, de forma separada y conjunta. Los resultados se han expresado por cada cien sujetos. El nivel de confianza fijado para el cálculo de los intervalos de confianza de las tasas fue del 95%. Se ha utilizado el método exacto para el cálculo del intervalo de confianza al 95% (IC95%) de las tasas en los grupos poblacionales inferiores a 30 sujetos, mientras

que para los grupos con un número igual o superior a 30 individuos se ha utilizado el método aproximado.

Para el cálculo de las DHD se contabilizaron el número de DDD de cada uno de los subgrupos farmacológicos pertenecientes al grupo M01A (antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos): derivados del ácido acético (M01AB), oxicams (M01AC), ácido propiónico y derivados (M01AE), combinaciones de fenamatos (M01AG), coxibs (M01AH) y otros AINE (M01AX). Del mismo modo, se calcularon las DHD para todos los principios activos pertenecientes al citado grupo. El anexo I recopila los códigos ATC y los principios activos de todos los AINE utilizados en 2016 en la cohorte AWHS.

Para explorar la utilización de AINE en el grupo de trabajadores y clasificarlos por grupos de consumidores, se utilizó el criterio definido por los autores Heling-Salmivaara et al.(25), según el cual se consideran consumidores continuados aquellos que utilizaron, al menos, 182 DDD en un año; los consumidores entre 31 y 181 DDD se clasifican como moderados; mientras que aquellos que presentan una utilización igual o inferior a 30 DDD conforman el grupo de consumidores esporádicos(25). Por ejemplo, un consumidor continuado podría haber utilizado al menos 1,2 gr de ibuprofeno a días alternos durante todo el año o 600 mg diariamente.

Además, se estudió la distribución del sexo en los tres grupos de consumo, así como la asociación entre ambas variables mediante el test chi-cuadrado.

Tras analizar la normalidad de la variable edad en cada uno de los grupos de consumidores mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se realizó un contraste de hipótesis mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, para determinar si la edad

era diferente en los distintos grupos de consumo. Los contrastes dos a dos se realizaron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Por último, se ha estudiado en los consumidores continuos el uso de gastroprotección, así como de otros fármacos generalmente utilizados en el tratamiento del DME. Se analizaron los agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (A02B), los analgésicos (N02), con especial atención en los opioides (N02A) y las anilidas (N02BE). Se revisaron también las prescripciones de antidepresivos (N06AB) y de algunos ansiolíticos, los derivados de la benzodiazepina (N05BA), concretamente el diazepam (N05BA01) y el ketazolam (N05BA10), que pueden ser utilizados como relajantes musculares según su ficha técnica.

ASPECTOS ÉTICOS Y CONFLICTO DE INTERESES

Los sujetos que aceptaron participar en el AWHS firmaron un consentimiento informado (26). Todos los datos se recibieron y trabajaron de manera anonimizada, siendo imposible la identificación de los sujetos estudiados. Por último, el estudio en el que se enmarca este trabajo, recibió la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

La autora declara no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración del presente estudio.

RESULTADOS

El número total de sujetos que recibieron al menos una prescripción de un AINE en 2016 fue de 2.435, lo que supone un 43,1% del total de trabajadores de la cohorte AWHS, de los cuales el 92,8% fueron hombres. El 21,3% de los sujetos recibió dicha prescripción durante el primer trimestre de 2016. La variable edad no sigue una distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,001$). La mediana de edad fue de 57 años y el rango intercuartílico 52-61 años. El 68% de los hombres a los que se les dispensó un AINE en 2016 tenían 55 años o más. En las mujeres, el 43,4% tenían menos de 50 años. El gráfico 1 representa la distribución de los sujetos por grupos de edad y sexo.

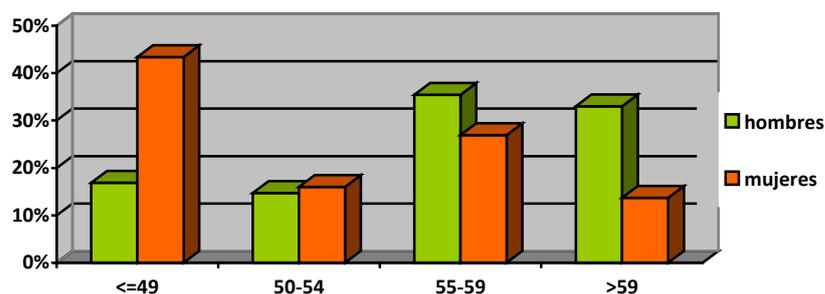


Gráfico 1. Distribución por grupos de edad y sexo de los sujetos que recibieron al menos una receta de AINE.

El número de prescripciones de AINE realizadas en 2016 a los sujetos de la cohorte AWHS fue de 8.136 recetas, lo que supone el 13,2% del total de prescripciones que recibieron.

El ibuprofeno fue el principio activo más recetado (31,1% de las recetas de AINE), seguido del dexketoprofeno (19,4%). El condroitín sulfato, incluido en el subgrupo

terapéutico M01AX (otros AINE), ocupó el tercer lugar en frecuencia de prescripción, con un 11,5%. Diclofenaco es el cuarto principio activo (9,5%), mientras que etoricoxib y naproxeno ocupan los puestos quinto y sexto, con un 6,9 y un 5,9%, respectivamente. La tabla 2 recoge las frecuencias de todos los principios activos prescritos en el período de estudio para la población estudiada.

PRINCIPIO ACTIVO	Frecuencia	Porcentaje
IBUPROFENO	2530	31,1
DEXKETOPROFENO	1582	19,4
CONDROITIN SULFATO	934	11,5
DICLOFENACO	775	9,5
ETORICOXIB	561	6,9
NAPROXENO	484	5,9
ACECLOFENACO	413	5,1
CELECOXIB	205	2,5
GLUCOSAMINA	165	2,0
DIACEREINA	121	1,5
GLUCOSAMINA+CONDROITIN SULFATO	114	1,4
MELOXICAM	105	1,3
LORNOXICAM	56	0,7
INDOMETACINA	42	0,5
DEXIBUPROFENO	18	0,2
MEFENAMICO ACIDO	12	0,1
NIFLUMICO ACIDO	5	0,1
TENOXICAM	5	0,1
KETOPROFENO	4	0,0
PIROXICAM	4	0,0
ISONIXINA	1	0,0
Total	8136	100,0

Tabla 2. Frecuencia de prescripción de los diferentes principios activos estudiados en la cohorte AWHS, 2016.

La distribución del número de prescripciones de AINE, según el Sector Sanitario en el que se realizaron, se recoge en el gráfico 2. El 48,4% de las recetas se prescribieron en el Sector Zaragoza III, el 27,7% correspondieron al Sector Zaragoza II y el 23,2% pertenecieron al Sector Zaragoza I.

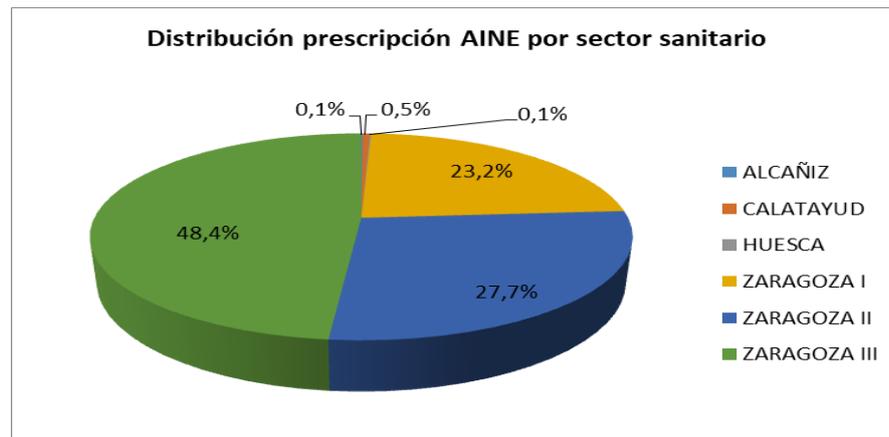


Gráfico 2. Distribución del número de prescripciones de AINE por Sector Sanitario.

La tabla 3 recoge la distribución de las prescripciones por Nivel Asistencial. El 98,6% de las prescripciones registradas fueron realizadas en Atención Primaria, mientras que el 1,3% correspondieron a Atención Especializada.

Nivel Asistencial	Frecuencia	Porcentaje
Atención Especializada	108	1,3%
Atención Primaria	8025	98,6%
Urgencias	1	0,0%
Total	8136	100,0%

Tabla 3. Distribución del número de prescripciones de AINE por Nivel Asistencial.

La tasa de utilización de AINE en la cohorte AWHS fue del 43,1% en 2016 (IC95%: 41,4%-45,4%), siendo mayor en mujeres (47,5%, IC95%: 40,1%-54,9%). El intervalo de confianza se solapa con el de la tasa de utilización de hombres (43,4%, IC95%: 41,3%-

45,4%), por lo que con un 95% de confianza, puede afirmarse que las diferencias entre ambas tasas no son significativas.

La tabla 4 recoge la tasa de utilización de AINE por grupos de edad, observándose el valor más elevado entre los 50-54 años (45,4%; IC95%: 40,3%-50,5%). No se ha observado ninguna tendencia en las tasas de tratamiento a medida que aumenta la edad.

GRUPOS EDAD	TASA	ICI	ICS
<=49	37,9%	33,5%	42,4%
50-54	45,4%	40,3%	50,5%
55-59	44,9%	41,6%	48,3%
>59	43,7%	40,1%	47,2%

Tabla 4. Tasa de utilización de AINE por grupos de edad, en tanto por cien. ICI: intervalo de confianza inferior; ICS: intervalo de confianza superior.

La tabla 5 recoge las tasas de utilización de AINE por grupos de edad y sexo, con sus correspondientes IC95%. Los resultados fueron similares entre los diferentes grupos de edad, tanto en hombres como en mujeres. Para todos los grupos de edad las tasas fueron superiores en mujeres, sin embargo, debido al pequeño número de mujeres incluido en cada grupo de edad, los intervalos de confianza del 95% resultaron poco precisos. Esto determinó que las diferencias no fueran estadísticamente significativas.

SEXO	GRUPOS EDAD	TASA	ICI	ICS
hombres	<=49	38,5%	33,7%	43,4%
	50-54	45,9%	40,6%	51,3%
	55-59	44,7%	41,2%	48,1%
	>59	43,8%	40,2%	47,3%
mujeres	<=49	41,5%	30,5%	52,6%
	50-54	50,0%	23,8%	76,2%
	55-59	60,3%	46,3%	74,3%
	>59	47,1%	19,6%	74,5%

Tabla 5. Tasas de utilización de AINE por grupos de edad y sexo, en tanto por cien. ICI: intervalo de confianza inferior; ICS: intervalo de confianza superior.

La utilización global de AINE en la cohorte AWHS fue de 79,0 DHD. Las DHD de cada subgrupo químico prescrito se recogen en la tabla 6. Se puede observar que los subgrupos químicos más utilizados fueron los derivados del ácido propiónico (35,4 DHD), seguidos del subgrupo otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (17,9 DHD) y de los coxibs (12,5 DHD).

SUBGRUPO QUÍMICO	DHD
derivados ácido propiónico	35,4
otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	17,9
coxibs	12,5
derivados ácido acético y acetamida	11,6
oxicams	1,6
fenamatos	0,0
TOTAL	79,0

Tabla 6. Dosis Diaria Definida por cada 1000 habitantes y día (DHD) por subgrupo químico prescritas en la cohorte AWHS, 2016.

El principio activo con mayor consumo fue el ibuprofeno (25,4% del total del consumo de AINE), seguido del condroitín sulfato (18,2%), el naproxeno (12,7%) y el etoricoxib (12,1%). Las DHD de cada principio activo prescrito se muestran en la tabla 7.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	DHD
M01AE01	IBUPROFENO	20,1
M01AX25	CONDROITIN SULFATO	14,4
M01AE02	NAPROXENO	10,1
M01AH05	ETORICOXIB	9,6
M01AB05	DICLOFENACO	7,8
M01AE17	DEXKETOPROFENO	5,1
M01AB16	ACECLOFENACO	3,5
M01AH01	CELECOXIB	3,0
M01AX05	GLUCOSAMINA	2,5
M01AC06	MELOXICAM	1,0
M01AX21	DIACEREINA	0,9
M01AC05	LORNOXICAM	0,5
M01AB01	INDOMETACINA	0,3
M01AE14	DEXIBUPROFENO	0,1
M01AE03	KETOPROFENO	0,0
M01AC01	PIROXICAM	0,0
M01AG01	ACIDO MEFENAMICO	0,0
M01AX02	ACIDO NIFLUMICO	0,0
<i>Total</i>		79,0

Tabla 7. Dosis Diaria Definida por cada 1000 habitantes y día (DHD) por principio activo prescrito en la cohorte AWHS, 2016.

El 49,5% de los usuarios de AINE fueron clasificados como consumidores esporádicos, es decir, presentaron un consumo anual menor o igual de 30 DDD. El 40,9% fueron clasificados como consumidores moderados (entre 31 y 181 DDD), mientras que el 9,5% se consideraron consumidores continuos, acumulando un total de DDD anual superior a 181 (tabla 8).

Grupos de Consumo	Casos	%
Consumidores esporádicos (≤ 30 DDD)	1206	49,5%
Consumidores moderados (31-181 DDD)	997	40,9%
Consumidores continuados (≥ 182 DDD)	232	9,5%
Total	2435	100,0%

Tabla 8. Clasificación de los usuarios de AINE según su nivel de consumo, expresado en número de DDD dispensadas en el año 2016.

La tabla 9 recoge la distribución de sujetos según su consumo de AINE y sexo. Así, el 48,9% de los hombres realizaron un consumo esporádico frente al 9,7% que fueron considerados consumidores continuados. En el caso de las mujeres, el 57,1% realizó un consumo esporádico, frente al 7,4% de consumidoras continuadas.

El test chi-cuadrado, realizado para estudiar la asociación entre el sexo y el grupo de consumo, arrojó un valor $p=0,11$ ($>0,05$), por lo que no se pudo rechazar la hipótesis nula de independencia de ambas variables. Para los consumidores de AINE de la cohorte AWHS no existió asociación entre el sexo y el grupo de consumo.

Grupos de Consumo	casos	% hombres	casos	% mujeres
Consumidores esporádicos (≤ 30 DDD)	1106	48,9%	100	57,1%
Consumidores moderados (31-181 DDD)	935	41,4%	62	35,4%
Consumidores continuados (≥ 182 DDD)	219	9,7%	13	7,4%
TOTAL	2260	100,0%	175	100,0%

Tabla 9. Clasificación de los usuarios de AINE según DDD consumidas y sexo.

El estudio de la edad por grupos de consumo mostró diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos establecidos ($p<0,001$). Para los sujetos con un consumo esporádico, la mediana fue de 56 años (rango intercuartílico 49,75-60), para los consumidores moderados fue de 58 años (rango 53-61), mientras que para los consumidores continuados la mediana fue de 60 años (rango 56,25-64).

La utilización de AINE en los diferentes grupos de consumidores se recoge en la tabla 10, que refleja los diez principios activos más prescritos, en número de recetas, para cada grupo de consumo. Los consumidores esporádicos utilizaron preferentemente el ibuprofeno y el dexketoprofeno, que suponen un 39,4% y un 35,0% del total de los AINE

prescritos, respectivamente. En el grupo de los consumidores continuados el condroitín sulfato fue el más utilizado (24,4%).

Consumidores esporádicos (≤30 DDD)	nº recetas	%	Consumidores moderados (31-181 DDD)	nº recetas	%	Consumidores continuados (≥182 DDD)	nº recetas	%
IBUPROFENO	609	39,4	IBUPROFENO	1337	35,5	CONDROITIN SULFATO	694	24,6
DEXKETOPROFENO	540	35,0	DEXKETOPROFENO	732	19,4	IBUPROFENO	584	20,7
DICLOFENACO	173	11,2	DICLOFENACO	387	10,3	ETORICOXIB	318	11,3
ACECLOFENACO	106	6,9	CONDROITIN SULFATO	330	8,8	DEXKETOPROFENO	310	11,0
ETORICOXIB	28	1,8	NAPROXENO	263	7,0	DICLOFENACO	215	7,6
CONDROITIN SULFATO	24	1,6	ACECLOFENACO	215	5,7	NAPROXENO	212	7,5
CELECOXIB	21	1,4	ETORICOXIB	215	5,7	GLUCOSAMINA	126	4,5
LORNOXICAM	18	1,2	CELECOXIB	85	2,3	CELECOXIB	99	3,5
MELOXICAM	9	0,6	MELOXICAM	48	1,3	ACECLOFENACO	92	3,3
NAPROXENO	9	0,6	GLUCOSAMINA	37	1,0	DIACEREINA	86	3,0

Tabla 10. Número de recetas de los 10 principios activos más prescritos por grupo de consumidores de AINE.

El análisis descriptivo de otros fármacos utilizados por el grupo de consumidores continuados se recoge en la tabla 11. En relación a la gastroprotección, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) presentaron una tasa de prescripción del 59,9% (IC95%: 53,6-66,2%). Con respecto al tratamiento farmacológico del DME, en el grupo de los analgésicos destaca el uso de paracetamol, cuya tasa fue del 40,5% (IC95%: 34,2%-46,8%). La utilización de antidepresivos fue del 3,9% para los ISRS y el 3,4% para otros antidepresivos. La utilización de benzodiazepinas entre los consumidores continuados de AINE fue del 14,7% (IC95%: 10,1%-19,2%).

ANALGÉSICOS	FRECUENCIA	TASA	ICI	ICS
fentanilo	4	1,7%	0,0%	3,4%
tramadol	30	12,9%	8,3%	17,6%
metamizol	42	18,1%	13,1%	23,1%
paracetamol	94	40,5%	34,2%	46,8%
ANTIDEPRESIVOS	FRECUENCIA	TASA	ICI	ICS
ISRS	9	3,9%	1,3%	6,4%
otros antidepresivos	8	3,4%	1,1%	5,8%
BENZODIACEPINAS	34	14,7%	10,1%	19,2%
INHIBIDORES BOMBA PROTONES	139	59,9%	53,6%	66,2%

Tabla 11. Otros fármacos utilizados por los consumidores continuados de AINE. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Benzodiazepinas: diazepam y ketazolam.

DISCUSIÓN

Casi la mitad de los sujetos de la cohorte AWHS recibieron, al menos, una receta de AINE en 2016. El ibuprofeno fue el principio activo más prescrito (una tercera parte del total de recetas de AINE), seguido del dexketoprofeno y del condroitín sulfato.

La tasa de utilización fue mayor en mujeres, aunque las diferencias no fueron significativas. En relación a los grupos de edad, no se observó tendencia en las tasas de utilización a medida que ésta aumentaba.

Las DHD más elevadas correspondieron a los derivados del ácido propiónico, seguidas del subgrupo otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. Más de la mitad del consumo total de AINE estuvo compuesto por ibuprofeno, condroitín sulfato y naproxeno.

La mitad de los usuarios de AINE mostraron un consumo esporádico, el 40% un consumo moderado, frente a una décima parte que fueron considerados como consumidores continuados. Se observaron diferencias significativas en la edad de los sujetos entre los tres grupos de consumo.

El estudio de otros medicamentos utilizados por los consumidores continuados mostró que más de la mitad tomaron IBP. En relación al tratamiento farmacológico del DME, el principal analgésico utilizado por este grupo de consumidores fue paracetamol, con una tasa muy superior a la de otros analgésicos como el metamizol y el tramadol. La tasa de utilización de las benzodiacepinas fue cercana al 15,0%.

Otros estudios han reflejado la tasa de utilización de antiinflamatorios no esteroideos en población general(9). Un estudio sobre consideraciones de seguridad de los AINE revela que en Navarra, el 14,0% de la población fue tratada con un AINE en algún

momento de los tres primeros meses del año 2016. En la cohorte AWHS, el 43,1% recibió al menos un AINE en 2016, el 21,3% lo hizo en el primer trimestre. La diferencia de la tasa puede ser debido a que el grupo poblacional estudiado tiene una mediana de edad elevada (57 años). La prevalencia de las EME aumenta con la edad, por lo que parece razonable que el consumo de AINE sea mayor en la cohorte que en la población general. Por otro lado, se debe tener en cuenta el hecho de que los individuos estudiados son trabajadores manuales en su mayor parte. La Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo 2015 recoge que el 84% de los trabajadores encuestados señala que está expuesto “siempre o casi siempre” o “a menudo” a algún aspecto deficiente relativo a las demandas físicas de su puesto de trabajo. Las demandas físicas más habituales son repetir los mismos movimientos de manos o brazos (69,0%) y adoptar posturas dolorosas o fatigantes (54,0%)(29). Por ello, la incidencia de EME en la cohorte AWHS podría ser mayor que en la población general, lo que justificaría la elevada tasa de utilización de AINE. En el mismo sentido, el consumo de AINE expresado en DHD fue muy superior al consumo recogido en España en el mismo período (79,0 frente a 37,9 DHD)(2), lo cual vendría a reforzar esta hipótesis.

Según el Informe Mujer y Salud 2008- 2009 en España, es 1,8 veces más probable que las mujeres presenten algún problema crónico y 1,5 veces más probable que vean limitada su actividad a causa de ese problema, en comparación a los hombres, independientemente de su edad, la clase social, el nivel cultural o la situación laboral. En relación con las EME que padecen las mujeres, se observa que la artrosis aumenta con la edad y es más frecuente entre los 45 y 64 años. Los dolores de espalda (cervical y lumbar) también aumentan con la edad, pero alcanzan prevalencias altas ya en el grupo de 30 a 44 años(30). Todo ello podría justificar un consumo más elevado de AINE en el sexo femenino. En nuestro estudio se ha comprobado una tasa de

utilización de AINE mayor en mujeres que hombres, sin embargo, las diferencias no han sido significativas. Ello es atribuible a que el número de mujeres es muy bajo, tanto en la cohorte AWHS como entre los consumidores de AINE (7,2%).

El informe sobre utilización de AINE en España en el período 2013-2016(2) permite comparar el patrón de consumo por subgrupo terapéutico. Los derivados del ácido propiónico ocupan el primer lugar, tanto en España (26,9 DHD) como en la cohorte (35,4 DHD). Dentro de este subgrupo se encuadran el ibuprofeno y el naproxeno entre otros, que son los dos principios activos que se postulaban como los medicamentos del grupo M01A más seguros en relación al riesgo de efectos adversos cardiovasculares en comparación con otros AINE(31). Sin embargo, existe una revisión de la Agencia Europea de 2015, sobre el aumento de riesgo cardiovascular de ibuprofeno/dexibuprofeno cuando se utilizan a altas dosis (2.400/1.200 mg diarios o superiores, respectivamente), que recomienda considerar los factores de riesgo cardiovascular del paciente antes de iniciar tratamiento a largo plazo con cualquiera de los dos fármacos(32).

El subgrupo M01AX (otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos) ocupa el segundo lugar en la cohorte (17,9 DHD), con un nivel muy superior al de la población española (6,9 DHD)(2). Según la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), el 15% de la población española padece algún tipo de artrosis y su incidencia es extraordinariamente elevada entre los 60 y 70 años(30). Dado que la mediana de edad de los usuarios de AINE de la cohorte es de 57 años, llegando hasta los 60 años en el grupo de consumidores continuados, cabe pensar que la prevalencia de artrosis en la población estudiada será elevada, lo que justificaría el uso elevado de otros AINE, principalmente condroitín sulfato, que además, es el fármaco más utilizado entre aquellos que realizaron un consumo continuado. Por otro lado, los resultados del

estudio EMARTRO, para evaluar la comorbilidad de pacientes afectados de artrosis sintomática de rodilla, mostraron que el 30% de los pacientes diagnosticados de artrosis toma antiinflamatorios(33), a pesar del elevado riesgo CV documentado. En estos casos, el condroitín se perfilaría como una alternativa más segura, sin embargo, su eficacia sigue siendo una cuestión controvertida a día de hoy(34). Existen guías para el manejo de la artrosis que ponen en duda su utilidad para el alivio de los síntomas y desaconsejan su uso para la modificación de la enfermedad(35)(36).

En relación a los coxibs (12,5 DHD), que ocupan el tercer lugar, su consumo también fue superior al de la población española (6,1 DHD). Está documentado que la cohorte tiene una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular(26). En nuestro estudio, el etoricoxib fue el quinto principio activo más prescrito, a pesar de que se asocia a efectos más frecuentes y graves en la presión arterial que otros coxibs y AINE(37). Con respecto a celecoxib, un ensayo en la prevención de adenomas fue suspendido anticipadamente al detectar un incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y muerte, tanto en pacientes que recibieron 400 mg/d como 800 mg/d(38). Por ello, parece que la prescripción de coxibs dentro de la cohorte debería ser revisada y adecuada al perfil cardiovascular de cada individuo.

Los derivados del ácido acético (11,6 DHD), fueron el cuarto subgrupo más utilizado. Cabe destacar que el consumo de estos fármacos es casi tres veces mayor en la cohorte que en la población española (4,1 DHD). El diclofenaco fue el cuarto principio activo más prescrito en la cohorte AWHS, el tercero entre los consumidores esporádicos y moderados, y el quinto entre los consumidores continuados. En una revisión sistemática de los efectos CV y GI de diferentes AINE frente a placebo se observó que el diclofenaco presentaba un aumento de riesgo vascular similar a los coxibs. La razón de riesgos (RR) de eventos vasculares graves fue de 1,41 (IC95%:

1,12-1,78; $p=0,0036$), para diclofenaco, y de 1,37 (IC95%: 1,14-1,66; $p=0,0009$) para los coxibs(39). En este sentido, la revisión de seguridad de 2012 de la Agencia Española del Medicamento aconsejó una reducción de la prescripción de diclofenaco por el aumento del riesgo CV asociado a su consumo(31). En la población general, sí que se ha observado una disminución del consumo de este principio activo en el período 2013-2016(2), por lo que sería aconsejable la vigilancia de la progresión del uso del diclofenaco en la cohorte.

La utilización de AINE en la cohorte AWHS no sigue el patrón de prescripción por principio activo de la población española en 2016: ibuprofeno, naproxeno, condroitín sulfato, etoricoxib(2). Sorprende que el diclofenaco y el etoricoxib hayan sido más prescritos que el naproxeno, a pesar de que sea considerado más seguro desde el punto de vista CV(31), incluso entre los consumidores continuados.

Por otro lado, el dexketoprofeno ocupa el segundo lugar como principio activo más utilizado en la cohorte. Este principio activo se caracteriza por su efecto más rápido y potente en el dolor agudo de intensidad media a moderada(40). Como explicación al fenómeno observado en la cohorte, se puede pensar que la prescripción de dexketoprofeno podría haberse realizado desde el propio centro médico de la factoría en la que trabaja la cohorte. Además, se ha observado que este principio activo ha sido más recetado, sobre todo, entre los consumidores esporádicos y moderados, que podrían corresponderse con sujetos con un DME agudo, para los cuales el dexketoprofeno tendría una indicación principal. Sin embargo, no se ha podido constatar el origen de la prescripción, ya que la base de datos estudiada sólo caracteriza al individuo y no al prescriptor.

En relación a otros fármacos utilizados por los consumidores continuados de AINE, en un estudio sobre la población finlandesa, Helin-Salmivaara et al. encontraron que el uso

de medicamentos gastroprotectores fue prescrito para el 6,8% de estos consumidores que utilizaron solo AINE, así como para el 20,4% de los que tomaron AINE en combinación con otros fármacos con riesgo de hemorragia GI(25). En nuestro estudio, se encontró una tasa de utilización de inhibidores de la bomba de protones mucho más elevada, 59,9% (IC95%: 53,6-66,2%). La Guía de Práctica Clínica sobre el Empleo de IBP en la Prevención de Gastropatías Secundarias a Fármacos recomienda el uso de IBP en pacientes menores de 60 años, con factores de riesgo de hemorragia digestiva alta, en tratamiento con AINE de forma crónica, así como en los mayores de 60 años a los que se pauta un AINE de forma prolongada(41). La mediana de edad del grupo de consumidores continuados es de 60 años, por lo que la tasa de utilización de IBP se ajustaría a estos criterios, a pesar de que sea muy superior a lo encontrado en la población finlandesa.

El 40,5% (IC: 34,2%-46,8%) de los consumidores continuados de nuestro estudio consumieron paracetamol durante el año 2016. Es uno de los medicamentos más utilizados para tratar el dolor y la fiebre. Estaba considerado como tratamiento de elección en las recomendaciones de distintas asociaciones, como la European League Against Rheumatism(42) y la Osteoarthritis Research Society International (OARSI)(43), debido a su eficacia y su elevado perfil de seguridad. Sin embargo, una revisión sobre datos recientes señala la toxicidad, tanto gastrointestinal como cardiovascular, del paracetamol, así como una baja analgesia en la artrosis(44), lo que ha llevado a la OARSI a modificar en 2014 su recomendación respecto a la utilización de este fármaco para los pacientes con comorbilidades como “incierto”(35). Dado que el grupo de consumidores continuados utilizan fundamentalmente condroitín sulfato, que es un medicamento cuya indicación principal es la artrosis, sería recomendable revisar la

adecuación del uso de paracetamol en estos sujetos, ya que su utilización podría no ser aconsejable en aquellos que presentaran otros trastornos de salud concomitantes.

El 12,9% de los consumidores continuados de AINE de la cohorte recibió, al menos, una prescripción de tramadol, una tasa elevada en comparación con el informe del Servicio Catalán de Salud sobre los riesgos asociado al uso concomitante de opioides y benzodiazepinas. En él se indica que, en 2016, el 6,4% de la población catalana recibió una o más prescripciones de un fármaco opioide, de los cuales el 73,3% utilizó tramadol(45). Su amplia disponibilidad, su aparente perfil de seguridad y su bajo precio han hecho que aumente mucho la prescripción de este fármaco para multitud de patologías que cursan con dolor y en todos los ámbitos de la medicina, sobre todo en Atención Primaria. Sin embargo, no hay que olvidar sus efectos negativos sobre el sistema nervioso central y el riesgo de abuso y adicción, si se usa durante más de seis meses(46). Por ello, el uso de opioides, incluido el tramadol, en el manejo del dolor crónico no oncológico está considerado como un tratamiento de segunda línea y, según refieren algunos autores, se tendrían que utilizar sólo cuando todas las medidas farmacológicas y no farmacológicas han fracasado(47).

La tasa de utilización de benzodiazepinas en los consumidores continuados fue 14,7% (IC95%: 10,1%-19,2%). Otros estudios poblacionales recogen la tasa de prescripción de estos fármacos en diferentes países, observándose una amplia variabilidad. En Irlanda, la tasa en mayores de 16 años fue 16,6% (IC95%: 16,5%-16,7%) en 2015(48). En un estudio realizado en Suiza, el 9,1% de los adultos encuestados (n=45.309) habían recibido al menos una prescripción en un período de 6 meses(49). En Estados Unidos, la encuesta nacional sobre gasto médico Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), realizada en 2013, indicó que el 5,6% de los adultos mayores de 18 años habían recibido, al menos, una prescripción de benzodiazepina(50). Sin embargo, no

se han encontrado estudios en los que se cuantifique el uso de benzodiazepinas como miorrelajantes de forma explícita. Por otro lado, la prevalencia de los trastornos de ansiedad en España es del 6,2%, según el Estudio Europeo sobre la Epidemiología de los Trastornos Mentales (ESEMED-España)(51); por lo que el resultado hallado en nuestro estudio podría hacernos pensar en un uso importante de estos fármacos para el tratamiento de EME. En cualquier caso, para la confirmación de este supuesto, sería necesario analizar la prescripción según diagnóstico, no disponible en la base de datos utilizada.

Limitaciones y fortalezas

Éste es un estudio de utilización de medicamentos (EUM). La comparación de los resultados con estudios previos debe realizarse con prudencia, ya que el valor de las DDD no es estático y está sometido a continuas revisiones por el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Además, se debe tener en cuenta que la DDD es una unidad técnica de medida y que no necesariamente refleja la dosis diaria realmente prescrita o utilizada por el paciente, aunque debería aproximarse a ella. Las discrepancias entre la DDD y la dosis realmente utilizada por la población pueden hacer que los resultados expresados en DDD sobreestimen o infraestimen el uso real del medicamento. Además, los datos manejados no permiten conocer el cumplimiento de los tratamientos; por eso, los términos utilización (o consumo) no deben interpretarse en un sentido literal.

Queda fuera de este estudio la automedicación y los consumos hospitalarios y privados. Se presupone que el consumo sin prescripción médica (OTC en inglés, *over the counter*) puede ser elevado. En Noruega una gran encuesta poblacional encontró que la prevalencia del uso de AINE OTC fue el 19,0%(52). Otra encuesta realizada en 2009 en Australia encontró que el 26,0% había utilizado un AINE OTC, fundamentalmente

ibuprofeno (99,0%)(53). En España la Encuesta Nacional de Salud indica que el 14,4% de la población se automedicó en 2006 y el 28,3% de los fármacos utilizados fueron medicamentos para el dolor(54).

Las características de la cohorte, con baja presencia de mujeres y un rango de edad muy limitado, hacen que la población estudiada no sea representativa de la población general. Sin embargo el estudio de una población activa resulta relevante, ya que es menos demandante de atención sanitaria que otros grupos poblacionales (niños y ancianos, por ejemplo) y no suele ser objeto de intervenciones sanitarias específicas.

Por otro lado, los EUM permiten obtener información sobre la práctica terapéutica habitual y constituyen la principal herramienta para analizar la adecuación en el uso de medicamentos y detectar su mala utilización, identificando los factores responsables y permitiendo diseñar intervenciones efectivas de mejora. Son estudios muy valiosos porque disponen de datos de “vida real”. Igualmente, este tipo de estudios aportan resultados de gran relevancia en la evaluación de servicios sanitarios.

Además, el hecho de que no existan estudios previos sobre la utilización de AINE en una cohorte de estas características constituye la principal fortaleza del presente estudio. Del mismo modo, la base de datos Farmasalud ha sido utilizada en otros estudios previos(55)(56)(57)(58), constituyendo una herramienta válida para este tipo de estudios, con una buena calidad de registro.

Implicaciones prácticas y utilidad del estudio

La difusión de los resultados del presente estudio podría contribuir a la revisión de la adecuación de la prescripción de determinados AINE en una población caracterizada por la presencia elevada de factores de riesgo CV. Ello permitiría detectar aquellos casos en los que no se esté haciendo un uso adecuado de los diferentes principios

activos antiinflamatorios existentes en el mercado y modificar la prescripción, eligiendo un AINE con menor riesgo CV, para aquellos sujetos que así lo precisen.

Otros estudios podrían plantearse a partir de los resultados obtenidos, como son el análisis de los diagnósticos y medicaciones asociadas, que permitan confirmar una mayor prevalencia de EME y de artrosis en la cohorte AWHS que en la población general, y que justifique el elevado consumo de determinados AINE, como el condroitín sulfato, así como de otros fármacos estudiados en la cohorte, como los analgésicos (paracetamol) y las benzodiazepinas. El objetivo sería estudiar la adecuación de estas prescripciones, detectar la prescripción conjunta de paracetamol y AINE, que, como hemos visto, puede no estar justificada en la artrosis, así como aumentar el riesgo CV. Igualmente, valdría para estimar la prevalencia de uso de las benzodiazepinas como miorrelajantes, facilitando la detección de situaciones potenciales de abuso o dependencia.

El presente estudio podría ayudar en la toma de decisiones para la implementación de medidas de salud pública que fomenten estilos de vida más saludables en la población trabajadora, especialmente en aquellos que realicen trabajos manuales. El consumo elevado de AINE en esta cohorte pone de manifiesto el hecho de que la población trabajadora es especialmente sensible a desarrollar EME, por lo que sería relevante planificar actuaciones especialmente dirigidas a este colectivo, en riesgo de padecer problemas de salud que pueden tener un impacto importante en su rendimiento laboral, llegando a amenazar la continuidad en el puesto de trabajo para muchas personas y aumentando el riesgo de exclusión social en caso de pérdida de empleo.

CONCLUSIONES

- Casi la mitad de la cohorte AWHS recibió al menos una receta de AINE en 2016, constituyendo un grupo poblacional mayoritariamente masculino y con una mediana de edad elevada.
- Los principios activos más prescritos fueron ibuprofeno, dexketoprofeno y condroitín sulfato.
- Casi la totalidad de las prescripciones de AINE se realizaron en Atención Primaria.
- La tasa de utilización de AINE en la cohorte fue elevada, siendo mayor en mujeres, de forma global, así como en todos los grupos de edad.
- El consumo total de AINE en la cohorte, medido en DHD, fue alto.
- Los subgrupos químicos con mayor consumo fueron los derivados del ácido propiónico, otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, y los coxibs.
- Los consumidores continuados suponen una décima parte del total de consumidores de AINE, tienen una edad mayor que los consumidores esporádicos o moderados, y pueden ser tanto hombres como mujeres, indistintamente.
- Más de la mitad de los consumidores continuados de la cohorte AWHS utilizó gastroprotección en 2016.
- Además de AINE, los consumidores continuados utilizaron también analgésicos, especialmente paracetamol, metamizol y tramadol.

BIBLIOGRAFIA

1. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):403-25.
2. Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. Madrid: Agencia Española de Utilización de Medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de Sanidad SS e I; 2017.
3. Ministerio de Sanidad SS e I. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en:
https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anuual_SNS_2016_completo.pdf
4. IASP. Año mundial contra el dolor musculoesquelético [Internet]. International Association for the Study of Pain IASP; 2009 [citado 25 de marzo de 2018]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/MusculoskeletalPainFactSheets/MusculoskeletalPain_Spanish.pdf
5. Cabrera-Leon A, Cantero-Braojos MÁ. Impacto del dolor crónico discapacitante: resultados de un estudio poblacional transversal con entrevista cara a cara [Internet]. *Aten Primaria.* 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.020>
6. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47.

7. Ballina J, Carmona L, Laffon A. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Española Reumatol.* 2002;29(7):337-42.
8. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2011;32:1491-502.
9. Aranguren Ruiz I, Elizondo Rivas G AAA. Consideraciones de seguridad de los AINE. *Boletín Inf Farmacoter Navarra.* 2016;24(2):1-13.
10. Davies NM, Jamali F. Pharmacological protection of NSAID- induced intestinal permeability in the rat: effect of tempo and metronidazole as potential free radical scavengers. *Hum Exp Toxicol.* 1997;16(7):345-9.
11. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-75.
12. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. Vol. 296, *Journal of the American Medical Association.* 2006. p. 1633-44.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
14. Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care.* 2015;21(7 Suppl):S139-47.
15. Smith BH, Elliott Am, Chambers A, Smith C, Hannaford PC PK. The impact of chronic pain in the community. *Fam Pract.* 2001;18(3):292-9.

16. 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.
17. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013;346:e8525-e8525.
18. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003;361(9357):573-4.
19. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(3):206-19.
20. Uhl RL, Roberts TT, Papaliadis DN, Mulligan MT, Dubin AH. Management of Chronic Musculoskeletal Pain. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(2):101-10.
21. Loveless MS, Fry AL. Pharmacologic Therapies in Musculoskeletal Conditions. *Med Clin North Am.* 2016;100(4):869-90.
22. Riihimäki H V-JE. Sistema Musculosquelético. En: *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo.* Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 1989.
23. de Vicente A, Díaz C, Zimmermann M GL. El trastorno musculoesquelético en el ámbito laboral en cifras. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Ministerio de Empleo y Seguridad Social; 2012.
24. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad SS e I; 2013.

25. Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Virtanen A, Lammela J, Klaukka T. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):425-31.
26. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study – design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12(1):45.
27. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. Oslo; [citado 21 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
28. Gobierno de Aragón. Sectores Sanitarios Servicio Aragonés de Salud [Internet]. Zaragoza; [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/OOAA/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/ch.SectoresSanitariosCentros.detalleInaem>
29. Pinilla García J, Almodóvar Molina A, Galiana Blanco ML, Hervás River P, Zimmermann Verdejo M. Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo. 2015 6ª EWCS - España. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), Ministerio de Empleo y Seguridad Social; 2017.
30. SEMERGEN | Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria [Internet]. [citado 28 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.semergen.es/index.php?seccion=dinamico&subSeccion=noticia&idN=301>
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Seguridad Cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Madrid: Ministerio de Sanidad SS e I; 2012.

32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Madrid: Ministerio de Sanidad SS e I; 2015.
33. SEMERGEN | Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria [Internet]. [citado 28 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.semergen.es/index.php?seccion=dinamico&subSeccion=bloque&idS=6&idSS=13>
34. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
35. OARSI Guidelines | Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [Internet]. [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.oarsi.org/education/oarsi-guidelines>
36. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Osteoarthritis : care and management. National Institute for Health and Care Excellence NICE; 2014.
37. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. National Institute for Health and Care Excellence NICE; 2015.
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de Celecoxib. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
39. Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(31):769-79.
40. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:1-11.

41. Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I. Guía de Práctica Clínica de Empleo de los Inhibidores de la Bomba de Protones en la Prevención de Gastropatías Secundarias a Fármacos. Zaragoza: Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Sector Zaragoza I, SALUD; 2012.
42. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for 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.* 2000;59(12):936-44.
43. Altman RD, Schnitzer TJ. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1905-15.
44. Richette P, Latourte A, Frazier A. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(8):1259-68.
45. Fundació Institut Català de Farmacologia. Riscos associats a l'ús concomitant d'opioides i benzodiazepines. Barcelona: Sevei Català de la Salut CatSalut; 2017.
46. Lligoña A, López A, et al. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Valencia: Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías; 2017.
47. Mora R, Diego L. Están cambiando las pautas de utilización de analgésicos opioides? *Boletín Inf Ter.* 2015;26:1-9.
48. Cadogan CA, Ryan C, Cahir C, Bradley CP, Bennett K. Benzodiazepine and Z-drug prescribing in Ireland: analysis of national prescribing trends from 2005 to 2015. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1354-63.
49. Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA. Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(5):292-8.

50. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*. 2016;106(4):686-8.
51. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia y factores asociados de los trastornos mentales en España: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin*. 2006;126(12):445-51.
52. Analgésicos orales de venta sin receta (SPM) para el dolor agudo: un resumen de revisiones Cochrane (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015.
53. Stosic R, Dunagan F, Palmer H, Fowler T, Adams I. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. *Int J Pharm Pract*. 2011;19(4):236-45.
54. Suárez Cardona M. La información sobre uso de medicamentos recogida mediante encuesta: la Encuesta Nacional de Salud (ENSE). *Indice*. 2012;6:10-3.
55. Malo S, Poblador-Plou B, Prados-Torres A, Lallana MJ, Laguna-Berna C, Rabanaque MJ. Poor congruence with guidelines in the use of antibiotics for acute bronchitis: a descriptive study based on electronic health records. *Fam Pract*. 2016;33(5):471-5.
56. Lallana Álvarez MJ, Feja Solana C, Malo Fumanal S, Abad Diez JM BL. Variabilidad de la prescripción de antibióticos en Atención Primaria de los Sectores Sanitarios de Aragón. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86(6):627-35.
57. Muñoz Giménez N, Mora Corberá E. Tratamientos farmacológicos de la enfermedad de Alzheimer. Estudio comparativo de uso de la Comunidad de Aragón. *Farm Prof*. 2010;24:60-6.



58. Villar-Fernández I, Bjerrum L, Feja C, Rabanaque MJ. Variability in the Prescription of Cholinesterase Inhibitors and Memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):373-9.

ANEXO I: PRODUCTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS NO ESTEROIDEOS UTILIZADOS POR ALGUNO DE LOS SUJETOS DE LA COHORTE AWHS

M01A: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	Código ATC	Principio Activo
M01AB: derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AB01	Indometacina
	M01AB05	Diclofenaco
	M01AB16	Aceclofenaco
	M01AB55	Diclofenaco, asociaciones
M01AC: oxicanes	M01AC01	Piroxicam
	M01AC02	Tenoxicam
	M01AC05	Lornoxicam
	M01AC06	Meloxicam
M01AE: derivados del ácido propiónico	M01AE01	Ibuprofeno
	M01AE02	Naproxeno
	M01AE03	Ketoprofeno
	M01AE14	Dexibuprofeno
	M01AE17	Dexketoprofeno
	M01AE52	Naproxeno y esomeprazol
	M01AE92	Ibuprofeno arginina
M01AE93	Ibuprofeno lisina	
M01AG: fenamatos	M01AG01	Ácido Mefenámico
M01AH: coxibs	M01AH01	Celecoxib
	M01AH05	Etoricoxib
M01AX: otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	M01AX02	Ácido Niflúmico
	M01AX05	Glucosamina
	M01AX21	Diacereína
	M01AX25	Condroitín sulfato
	M01AX91	Glucosamina + condroitín sulfato
	M01AX93	Isonixina