

# Consideraciones de seguridad en la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a través de una revisión de revisiones sistemáticas

## *Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0965>

**A. Olry de Labry Lima<sup>1,2,3</sup>, E. Salamanca-Fernández<sup>2,3,4</sup>, E.J. Alegre del Rey<sup>5</sup>,  
A. Matas Hoces<sup>1,6</sup>, M.Á. González Vera<sup>7</sup>, C. Bermúdez Tamayo<sup>1,2,3</sup>**

### RESUMEN

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los medicamentos más consumidos mundialmente. Esto hace necesario realizar una síntesis amplia de la evidencia disponible sobre la prescripción segura y adecuada de AINEs en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática y en población general. Para ello se ha realizado una revisión de revisiones sistemáticas. El uso de AINEs se asocia a una probabilidad significativamente mayor de hepatotoxicidad y daño renal y un mayor riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca. Teniendo en cuenta el aumento del riesgo cardiovascular, hepático y renal, la prescripción de AINEs debe realizarse con cautela, considerando la duración del tratamiento y la situación del paciente. Por ello, se debe informar a los pacientes sobre sus posibles consecuencias para la salud así como garantizar un seguimiento adecuado de los mismos.

**Palabras clave.** AINEs. Enfermedad cardiovascular. Hipertensión. Revisión paraguas.

### ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs worldwide. This makes it necessary to carry out a comprehensive synthesis of the available evidence on the safe and adequate prescription of NSAIDs in patients with cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypertension, heart failure or liver cirrhosis and in general population. For this, a review of systematic reviews was carried out. The use of NSAIDs is associated with a significantly higher probability of hepatotoxicity and kidney damage, as well as increased risk of exacerbation of heart failure. Taking into account the increased cardiovascular, liver and kidney risk, the prescription of NSAIDs should be carried out with caution, considering the treatment duration and the patient's situation. For this reason, patients should be informed about their possible health consequences as well as ensuring adequate monitoring of them.

**Keywords.** NSAIDs. Cardiovascular disease. Hypertension. Umbrella review.

1. Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Campus Universitario de Cartuja. Granada. España.
2. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
3. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada. España.
4. Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada. Granada. España.
5. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz. España.
6. Centro Andaluz de Información e de Medicamentos (CADIME). Granada. España.
7. Farmacia del Puente. Pinos Puente. Granada. España.

#### Correspondencia:

Elena Salamanca-Fernández  
Departamento de Radiología y Medicina Física  
Universidad de Granada  
Campus Universitario de Cartuja  
C/ Cuesta del Observatorio, 4  
18080 Granada  
España  
E-mail: esalamanca@ugr.es

#### Financiación:

Este estudio fue financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (Exp. PIN-0155-2017)

Recibido: 11 de septiembre de 2020

Revisado: 10 de diciembre de 2020

Aceptado: 11 de abril de 2021

## INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo heterogéneo de fármacos. Por su acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética se encuentran entre los más utilizados, sobre todo por pacientes con dolor crónico<sup>1</sup>; el fármaco más utilizado es el ibuprofeno, seguido del naproxeno<sup>2</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo en 2008 la *escala analgésica* para el dolor oncológico<sup>3</sup>, que posteriormente se extendió al dolor crónico no maligno. En esta escala, los AINES se describen como la principal opción para el manejo del dolor en el primer escalón de la escalera, y como medicación complementaria a opioides débiles o fuertes y adyuvantes en el segundo y tercer escalón<sup>4</sup>.

Los AINES se consideran inadecuados en el 25% de los pacientes y en el 50% de los pacientes mayores de 65 años; la probabilidad de que la prescripción sea inadecuada es cinco veces mayor en este grupo de edad<sup>5</sup>. Varias guías de práctica clínica advierten sobre la prescripción de AINES a pacientes con enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, hipertensión, insuficiencia cardiaca y cirrosis, recomendando precaución si la prescripción de AINES es necesaria<sup>1,6</sup>. Los autores no han encontrado en la literatura científica un documento que sintetice la evidencia sobre los diferentes aspectos de la seguridad de los AINES.

Por todo ello, este estudio pretende ofrecer una amplia síntesis de las evidencias disponibles sobre la seguridad de los AINES en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hipertensión, insuficiencia cardiaca o cirrosis hepática.

## METODOLOGÍAS

Se realizó una revisión de las revisiones sistemáticas y meta-análisis existentes (*umbrella review*)<sup>7</sup> siguiendo el modelo PICO:

- P (población): pacientes con comorbilidades cardiovasculares o en riesgo de sufrir complicaciones, y población general
- I (intervención): uso de AINES
- C (comparación): cualquiera
- O (resultado): seguridad.

Se consultaron las bases de datos Medline, Embase, Scopus y *The Cochrane Library*, completando la búsqueda con los recursos *Google Scholar* y la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias<sup>8</sup>. Además, se examinaron las listas de referencias de los artículos identificados. La estrategia de búsqueda adoptada para las diferentes bases de datos fue validada por una bibliotecaria especializada en salud pública (Anexo 1) y fue actualizada a 1 de julio de 2019. Para maximizar la sensibilidad de la búsqueda se realizaron dos búsquedas en paralelo, con y sin filtro de revisión (SIGN). La búsqueda bibliográfica se complementó con otras bases de datos y literatura gris. Esta revisión paraguas se redactó siguiendo una adaptación de la guía publicada por Bougioukas y col<sup>9</sup>.

Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas y meta-análisis que ofrezcan información relevante sobre el objeto de estudio. Se seleccionaron revisiones escritas en inglés o español, sin restricción de fecha de publicación. Cuando se localizaron dos revisiones con objetivos similares, se seleccionó aquella de publicación más reciente.

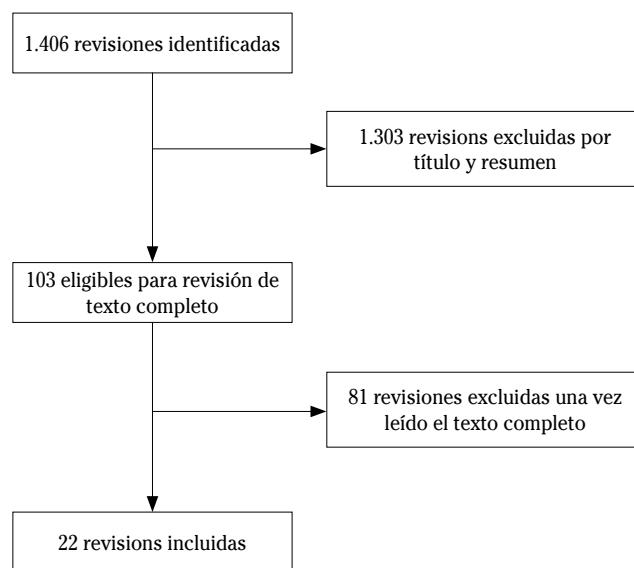
Criterios de exclusión: artículo original, editorial o comentario; estudio en animales/laboratorio; exposición a AINES no clara.

Las referencias se almacenaron en el gestor de referencias Mendeley y se revisaron para identificar los documentos potencialmente relevantes. Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes (AOL y FSE) para determinar si cumplían los criterios de inclusión; aquellos que los cumplían se mantuvieron como documentos potenciales (primer paso de cribado) (Apéndice 2). A continuación se obtuvieron referencias adicionales mediante la comprobación cruzada de la bibliografía de los documentos previamente identificados. Ambos revisores evaluaron de forma independiente los documentos seleccionados para el examen del texto completo (segundo paso de cribado). Un tercer revisor independiente (CBT) resolvió cualquier discrepancia durante ambos procesos de cribado. El análisis del contenido se realizó según categorías relacionadas con las diferentes poblaciones predefinidas. Finalmente, se realizó una síntesis narrativa.

La calidad de las revisiones incluidas en esta revisión se evaluó mediante AMSTAR, una herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos aleatorizados que también permite una evaluación más detallada de aquellas RS que incluyen estudios no aleatorizados de intervenciones sanitarias<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

La búsqueda identificó un total de 1.406 referencias (Fig. 1). Tras una primera lectura de los títulos y resúmenes se seleccionaron 103 revisiones para lectura a texto completo a fin de garantizar el cumplimiento de los criterios de selección. Finalmente, se incluyeron 22 revisiones (Tabla 1) que incluían ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de casos y controles (CC), de cohortes (CO), de casos y controles anidado en una cohorte (nCC) y transversales (ET); los resultados aparecían resumidos como frecuencias, riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), intervalo de confianza al 95% (IC95%), índice de heterogeneidad  $I^2$ , número necesario tratar (NNT). Los autores estudiaron la posibilidad de realizar un meta-análisis con los resultados de los artículos incluidos en esta revisión, pero la diferencia entre sus poblaciones impidió su realización.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la inclusión de estudios en la revisión.

**Tabla 1.** Características de las revisiones sistemáticas y meta-análisis incluidos en esta revisión de revisiones

Autores	Estudios incluidos en la revisión
Sriuttha y col <sup>11</sup>	18 ECA (45.705 sujetos)
Nderitu y col <sup>12</sup>	7 estudios: 5 CO, 1 CC, 1ET
Zhang y col <sup>13</sup>	15 estudios: 10 con población general (n = 1.609.136): 5 nCC, 5 CC 5 con pacientes con fallo renal crónico (n = 106.681), CC
Asghar y col <sup>14</sup>	19 estudios: 12 CC, 4 CO, 3 ECA
Yaxley y col <sup>15</sup>	9 estudios: 5 CO, 4 CC (12.418 participantes y 23.877 controles)
Villa y col <sup>16</sup>	19 estudios
Ungprasert y col <sup>17</sup>	7 estudios: 4 CC, 3 CO (7.543.805 participantes)
Liu y col <sup>18</sup>	5 estudios: 3 CC, 2 CO
Seshasai y col <sup>19</sup>	9 ECA (> 100.000 participantes)
Whitlock y col <sup>20</sup>	7 estudios: 6 CO, 1 ECA
Boulakh y col <sup>21</sup>	14 estudios: 2 ECA doble ciego, 10 CO, 2 CC
Ungprasert y col <sup>22</sup>	6 estudios: 3 CC, 3 CO
García Rodríguez y col <sup>23</sup>	6 estudios: 4 CO, 2 nCC
Salvo y col <sup>24</sup>	29 meta-análisis
Scott y col <sup>25</sup>	21 estudios: 5 CC, 2 CO, 12 ECA
Varas-Lorenzo y col <sup>26</sup>	25 estudios: 8 CO, 14 nCC, 3 CC
McGettigan y col <sup>27</sup>	51 estudios: 30 CC (184.946 eventos cardiovasculares) 21 CO (2,7 millones de individuos expuestos)
Mackenzie y col <sup>28</sup>	17 ECA (lumiracoxib)
Major y col <sup>29</sup>	3 ensayos (4.468 participantes y 16.740 persona-año de seguimiento)
Luni y col <sup>30</sup>	6 estudios: 1 CO, 5 CC
Lee y col <sup>31</sup>	4 ECA
Bem y col <sup>32</sup>	28 ensayos controlados

ECA: ensayo clínico aleatorizado; CO: estudio de cohortes, CC: estudio de casos y controles; ET: estudio transversal; nCC: estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

### Pacientes con riesgo de hepatotoxicidad

Sriuttha y col<sup>11</sup> incluyeron 18 ensayos controlados aleatorios (ECA) que evaluaban el riesgo de hepatotoxicidad asociado a AINES en 45.705 sujetos. La duración del estudio fue  $\leq 4$  semanas en cuatro estudios (22,2%), 6 semanas en un estudio (5,6%), 12 semanas en seis estudios (33,3%) y  $\geq 16$  semanas en siete estudios (38,9%). La indicación de los AINES correspondió a artrosis (13 estudios; 72,2%) y a artritis reumatoide (5 estudios). Ocho estudios que describían el uso de celecoxib, etoricoxib y diclofenaco informaron de hepatotoxicidad clínicamente significativa, siendo el diclofenaco el que mostró la mayor proporción de eventos hepatotóxicos (rango  $0,01 \times 10^{-2}$  -  $4,3 \times 10^{-2}$ ), seguido de celecoxib ( $0,13 \times 10^{-2}$  -  $0,38 \times 10^{-2}$ ) y etoricoxib ( $0,005 \times 10^{-2}$  -  $0,930 \times 10^{-2}$ ).

### Pacientes con riesgo de enfermedad renal crónica (ERC)

Nderitu y col realizaron un metanálisis con tres de los siete estudios incluidos en su revisión<sup>12</sup>. Se observó que el uso de AINES en dosis altas aumentaba el riesgo de acelerar la progresión de la ERC (OR = 1,26; IC95%: 1,06-1,50), mientras que a dosis habituales no afectaba (OR = 0,96; IC95%: 0,86-1,07).

Otra revisión<sup>13</sup> examinó la asociación entre AINES y el riesgo de lesión renal aguda (LRA), definida por cambio en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) o aclaramiento de creatinina (CrCl) o creatinina sérica (SCr). Incluyó diez artículos realizados en población general (1.609.136 participantes) y cinco en pacientes con ERC preexistente (n = 106.681); diez eran CC y cinco nCC. Ocho de los diez estudios con población general mostraron una asociación significativa entre la exposición a los AINES y el daño renal (OR = 1,73; IC95%: 1,44-2,07), aunque se encontró una alta heterogeneidad ( $I^2 = 89\%$ ,  $p < 0,001$ ), así como en cuatro de los cinco estudios realizados en pacientes con ERC (OR = 1,63; IC95%: 1,22-2,19;  $I^2 = 71\%$ ).

En el análisis de subgrupos se observó que una mayor especificidad a la ciclooxigenasa-2 (COX-2) se asoció a un menor riesgo de LRA, resultado similar al descrito en la revisión de Asghar y col<sup>14</sup>, que demostró que el meloxicam no elevaba el riesgo renal en la población general (OR = 0,99; IC95%: 0,72-1,35).

Yaxley y col<sup>15</sup> revisaron nueve estudios (12.418 participantes y 23.877 controles) para evaluar la relación entre los AINES y la nefropatía analgésica, pero solo en uno se encontró relación (OR = 2,1; IC95%: 1,1-4,1).

### **Pacientes en tratamiento antihipertensivo**

Una revisión de 19 estudios para evaluar la interacción entre antihipertensivos y AINES encontró 21 interacciones farmacodinámicas, 76,2% de riesgo alto (nivel 2) y el resto de riesgo medio (nivel 3). Los resultados mostraron que algunos AINES podrían atenuar la eficacia del tratamiento antihipertensivo, especialmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos, betabloqueantes y bloqueantes de los receptores de la angiotensina. No se encontró evidencia de que el uso simultáneo de AINES y de antagonistas de los canales del calcio, especialmente dihidropiridina, modificara el efecto de estos últimos<sup>16</sup>.

### **Pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) – Prevención primaria**

Ungprasert y col<sup>17</sup>, en su revisión de siete estudios con 7.543.805 participantes, encontraron que el uso de AINES aumentaba significativamente el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (RR = 1,17; IC95%: 1,01-1,36, I<sup>2</sup> = 53%). En el análisis de subgrupos se encontró un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca con los AINES convencionales (RR = 1,35; IC95%: 1,15-1,57; I<sup>2</sup> = 0%) pero no con los inhibidores específicos de la COX-2 (COXIB) (RR = 1,03; IC95%: 0,92-1,1; I<sup>2</sup> = 0%). Una revisión de cinco estudios (3 CC y 2 CO)<sup>18</sup> mostró un 12% más de riesgo de fibrilación auricular con el uso de AINES, excluyendo la aspirina (RR = 1,12; IC95%: 1,06-1,18; I<sup>2</sup> = 65%), y un 24% más con los AINES selectivos (RR = 1,24; IC95%: 1,18-1,30).

Otra revisión sistemática<sup>19</sup>, con más de 100.000 participantes y un seguimiento medio de seis años, concluyó que el tratamiento con aspirina redujo el total de eventos de ECV (OR = 0,90; IC95%: 0,85-0,96; NNT = 120), en relación principalmente con la reducción de los infartos de miocardio no mortales (OR = 0,80; IC95%: 0,67-0,96; NNT = 162); no se encontró una reducción significativa de la muerte por ECV (OR = 0,99; IC95%: 0,85-1,15). En la prevención secundaria, esta revisión encontró que la aspirina en el tratamiento profiláctico no conduce a reducciones en la muerte cardiovascular. Dosis muy bajas de aspirina ( $\leq$ 100 mg diarios o en días alternos) podrían aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (resultados no estadísticamente significativos: OR = 1,27; IC95%: 0,96-1,68)<sup>20</sup>.

### **Pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) – Prevención secundaria**

Boulakh y col<sup>21</sup> revisaron 14 estudios con un seguimiento entre 30 días y 15 años de población con infarto de miocardio previo, encontrando en diez de ellos (71,4%) una clara relación entre el uso de AINES y el reinfarto y la muerte, siendo el riesgo mayor con celecoxib, ibuprofeno y diclofenaco. El naproxeno mostró el menor riesgo de muerte cardiovascular en un estudio (HR = 1,27; IC95%: 1,01-1,59) y en otro no se asoció con muerte o reinfarto cuando los pacientes fueron tratados con naproxeno e ibuprofeno.

La revisión de Ungprasert y col<sup>22</sup> identificó que el uso de AINES convencionales en pacientes con insuficiencia cardíaca se asociaba con un mayor riesgo de exacerbación de la misma (RR = 1,39; IC95%: 1,20-1,62). En concordancia con estos hallazgos, Liu y col (18) encontraron un mayor riesgo de fibrilación auricular en pacientes en tratamiento con AINES (RR = 1,82; IC95%: 1,42-2,32) y en pacientes con ERC (RR = 1,58; IC95%: 1,34-1,85).

### **Pacientes con ECV – Población general**

García-Rodríguez y col<sup>23</sup> revisaron seis estudios con diferentes proporciones de pacientes en prevención secundaria. Los AINES aumentaron significativamente el riesgo de infarto de miocardio global (RR = 1,21; IC95%: 1,07-1,37) y no mortal (RR = 1,30; IC95%: 1,20-1,41), y de forma no significativa el riesgo de infarto de miocardio mortal (RR = 1,02; IC95%: 0,89-1,17).

Salvo y col<sup>24</sup> analizaron 29 metanálisis, que proporcionaron 109 tasas de incidencia de acontecimientos cardiovasculares adversos asociados al uso de los AINES. Las tasas de incidencia acumulada de infarto de miocardio oscilaron entre 0,12-1,35% para el celecoxib, 0,24-0,66% para el etoricoxib, 0,09-0,37% para el lumiracoxib, 0,30-0,89% para el rofecoxib, y 0,11-0,61% para el valdecoxib; para la combinación parecoxib/valdecoxib la tasa estimada fue 0,58%. Además, las tasas de incidencia acumulada de ictus oscilaron entre 0,02- 0,79% para celecoxib y entre 0,06-0,34% para lumiracoxib; hubo una única estimación para rofecoxib (0,12%) y valdecoxib (0,18%).

Scott y col<sup>25</sup> concluyeron que los AINES aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca entre un 30 y un 100%, aunque el riesgo absoluto es pequeño: menos de un paciente desarrolló insuficiencia cardíaca atribuible a los AINES por cada cien pacientes-año de tratamiento. Estos riesgos fueron relativamente pequeños y similares con los AINES convencionales y los COXIB (OR = 1,14; IC95%: 0,85-1,53). El riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes en tratamiento con AINES fue mayor en aquellos con insuficiencia cardíaca preexistente.

Otra revisión evaluó el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) asociado al uso individual de AINES, a partir de 25 estudios (100.000 eventos de infarto agudo de miocardio)<sup>26</sup>, incluyendo pacientes de riesgo bajo-medio y alto según sus antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad coronaria. El riesgo de infarto agudo de miocardio fue mayor para indometacina (RR = 1,40; IC95%: 1,21-1,62), etodolac (RR = 1,55; IC95%: 1,16-2,06) y etoricoxib (RR = 1,97; IC95%: 1,35-2,89), y no hubo diferencias significativas para celecoxib, ibuprofeno y naproxeno, aunque dosis altas de este último se asociaron a un mayor riesgo en personas con antecedentes de cardiopatía coronaria, incluso con un uso de corta duración ( $\leq 3$  meses). La revisión de McGettigan y col<sup>27</sup> llegó a resultados similares a partir de 51 estudios observacionales.

La revisión publicada por Mackenzie y col<sup>28</sup> sugirió que no había diferencias significativas en los resultados cardiovasculares entre lumiracoxib y placebo o entre lumiracoxib y otros AINES en pacientes con osteoartritis. Asghary col<sup>14</sup>, a partir de 12 CC, 4 CO y 3 ECA, demostraron que el meloxicam se asoció con un bajo aumento del riesgo compuesto vascular y miocárdico (OR = 1,14; IC95%: 1,04-1,25) que fue principalmente de naturaleza vascular (OR = 1,35; IC95%: 1,18-1,55), ya que no elevó el riesgo de infarto de miocardio (OR = 1,13; IC95%: 0,98-1,32).

Major y col<sup>29</sup> revisaron tres ensayos con 4.468 participantes y 16.740 años-persona de seguimiento, concluyendo que el ácido acetilsalicílico no logró reducciones significativas del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (RR = 0,92; IC95%: 0,49-1,73; I<sup>2</sup> = 71%) o de mortalidad (RR = 0,74; IC95%: 0,55-1,00; I<sup>2</sup> = 0%) en comparación con el grupo de control que recibía placebo. Otra revisión sistemática que incluyó 6 estudios observacionales<sup>30</sup> concluyó que la interrupción planificada del uso de aspirina no mostró diferencias en los eventos adversos cardiovasculares mayores (OR = 1,17; IC95%: 0,76-1,81; I<sup>2</sup> = 55%). Una revisión sistemática<sup>31</sup> de cuatro ECA que comparaban warfarina y aspirina en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal normal, concluyó que no había diferencias significativas entre ellas respecto a la ocurrencia de muerte o accidente cerebrovascular (RR = 0,94; IC95%: 0,84-1,06; p = 0,31) o muerte por cualquier causa (RR = 1,01; IC95%: 0,89-1,14; p = 0,89). Por el contrario, el uso de warfarina se asoció a un menor riesgo de cualquier ictus (RR = 0,56; IC95%: 0,38-0,82; p = 0,003) y de ictus isquémico (RR = 0,45; IC95%: 0,24-0,86; p = 0,02) en comparación con la aspirina.

Diferentes regímenes de aspirina en cuanto al momento (cronoterapia) o la frecuencia de la dosis no mostraron diferencias significativas en su efecto sobre la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular<sup>32</sup>.

### Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

La evaluación de la calidad metodológica con la escala AMSTAR se resume en la tabla 2. Las revisiones incluidas en esta revisión mostraron un riesgo de sesgo variable. La calidad fue críticamente baja en 12 revisiones y baja en las diez restantes. Las cuestiones menos abordadas fueron *proporcionar una lista de estudios excluidos y justificar las exclusiones* (crítico) y *las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión*.

**Tabla 2.** Evaluación AMSTAR 2 de la calidad de las revisiones sistemáticas y meta-análisis incluidos en la revisión paraguas

Autores	Preguntas AMSTAR*																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Global
Sriuttha <i>et al.</i> <sup>11</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	P	-	n/a	n/a	-	-	n/a	✓	CL
Nderitu <i>et al.</i> <sup>12</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	P	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	L
Zhang <i>et al.</i> <sup>13</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	L
Asghar <i>et al.</i> <sup>14</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	-	n/a	n/a	-	✓	n/a	✓	CL
Yaxley <i>et al.</i> <sup>15</sup> ,	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	✓	CL
Villa <i>et al.</i> <sup>16</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	✓	CL
Ungprasert <i>et al.</i> <sup>17</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	CL
Liu <i>et al.</i> <sup>18</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓	L
Seshasai <i>et al.</i> <sup>19</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	L
Whitlock <i>et al.</i> <sup>20</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	✓	CL
Boulakh <i>et al.</i> <sup>21</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	-	n/a	n/a	-	-	n/a	✓	CL
Ungprasert <i>et al.</i> <sup>22</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	L
García Rodríguez <i>et al.</i> <sup>23</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	-	n/a	n/a	-	✓	n/a	✓	CL
Salvo <i>et al.</i> <sup>24</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	n/a	n/a	✓	-	-	✓	L
Scott <i>et al.</i> <sup>25</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	-	✓	✓	-	-	-	-	✓	CL
Varas-Lorenzo <i>et al.</i> <sup>26</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	L
McGettigan <i>et al.</i> <sup>27</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	n/a	n/a	✓	✓	n/a	✓	L
Mackenzie <i>et al.</i> <sup>28</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	L
Major <i>et al.</i> <sup>29</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	L
Luni <i>et al.</i> <sup>30</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	L
Lee <i>et al.</i> <sup>31</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	✓	✓	-	✓	-	✓	CL
Bem <i>et al.</i> <sup>32</sup>	✓	P	✓	P	✓	✓	-	P	✓	-	n/a	n/a	✓	n/a	✓	✓	L

\*: Preguntas de AMSTAR: 1. ¿Incluían las preguntas de investigación y los criterios de inclusión de la revisión los componentes del PICO?, 2. ¿Contenía el informe de la revisión una declaración explícita de que los métodos de revisión se establecieron antes de la realización de la revisión y justificaba el informe cualquier desviación significativa del protocolo?, 3. ¿Explicaban los autores de la revisión su selección de los diseños de estudio para su inclusión en la revisión?, 4. ¿Utilizaban los autores de la revisión una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?, 5. ¿Realizaban los autores de la revisión la selección de los estudios por duplicado?, 6. ¿Realizaban los autores de la revisión la extracción de los datos por duplicado?, 7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de los estudios excluidos y justificaron las exclusiones?, 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?, 9. ¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?, 10. ¿Informaron los autores de la revisión sobre las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?, 11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión utilizaron métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?, 12. Si se realizó un meta-análisis, ¿evaluaron los autores de la revisión el impacto potencial del RoB en los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de la evidencia?, 13. ¿Los autores de la revisión tuvieron en cuenta los resultados de los estudios individuales al interpretar y discutir los resultados de la revisión?, 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión de cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?, 15. Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudios pequeños) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?, 16. ¿Informaron los autores de la revisión sobre cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación que hayan recibido para realizar la revisión?

\*: Puntuación de la confianza general: H (alta) una o ninguna debilidad no crítica; M (moderada): más de una debilidad no crítica; L (baja): un fallo crítico con o sin debilidades no críticas; CL (críticamente baja): más de un fallo crítico con o sin debilidades no críticas.

✓: sí; P: parcialmente sí; -: no; n/a: no aplicable porque el estudio no es un meta-análisis.

## DISCUSIÓN

Esta revisión de revisiones que recopila información de 22 revisiones y metanálisis puede ser una herramienta útil para ofrecer evidencia a los médicos en el proceso de prescripción de los AINES considerando sus diferentes aspectos de seguridad y eficacia<sup>33</sup>.

Pone de manifiesto la necesidad de tener precaución a la hora de prescribir AINES a pacientes con enfermedades cardiovasculares previas, hipertensión, riesgo de cirrosis o enfermedad renal, e incluso población general. Nuestra revisión encontró que el uso de AINES

se asoció con una mayor probabilidad de eventos cardiovasculares<sup>17,18,22,23,25,26,34</sup> y riesgo cardiovascular<sup>27</sup>. Los AINES se asocian a efectos secundarios cardiovasculares que aumentan la presión arterial sistólica y diastólica, lo que puede precipitar los acontecimientos cardiovasculares<sup>35-38</sup>. Es importante subrayar que el uso simultáneo de AINES y antihipertensivos puede aumentar los niveles de presión arterial, generando problemas de ineficacia de los tratamientos antihipertensivos en algunos pacientes<sup>16</sup>.

Un elemento clave que está generando un gran debate en la comunidad científica es el uso de la aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes de edad avanzada. Se encontraron dos revisiones sistemáticas que analizan esta cuestión<sup>19,20</sup> con resultados discrepantes: mientras Seshasai y col concluyeron que el tratamiento con aspirina reducía el total de eventos de ECV (impulsado por la reducción del infarto de miocardio no mortal) pero no la muerte por ECV<sup>19</sup>, Whitlock obtuvo que una intervención con dosis muy bajas de aspirina podría aumentar el riesgo de ictus hemorrágico<sup>20</sup>.

Aunque la asociación entre los AINES y el daño renal no se ha establecido claramente, salvo en el caso de los AINES a dosis elevadas, esta posible relación adquiere gran relevancia si tenemos en cuenta el amplio uso de los AINES entre nuestra comunidad y el hecho de que el 2% del presupuesto sanitario nacional se destina a la terapia de sustitución renal<sup>39</sup>.

Por último, se considera que el gran número de revisiones sistemáticas incluidas en esta revisión proporcionó una visión general de las recomendaciones para la prescripción de AINES<sup>40</sup>. Este panorama podría verse distorsionado por la falta de representatividad de las revisiones. Muchas de ellas mostraron un aumento del riesgo de daño en la población general en términos relativos (RR, OR), con pequeñas diferencias absolutas en aquellos casos en que se cuantificaron. Además, algunas carecen de datos sobre el incremento del riesgo en términos absolutos en pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardiovasculares, que parten con riesgo basal aumentado, por lo que sería razonable suponer mayores riesgos absolutos si los incrementos relativos al menos se mantuvieran. Teniendo en cuenta los resultados de los análisis y que los riesgos suelen estar minimizados, hay que adoptar una actitud prudente.

Nuestros resultados están en consonancia con las guías que recomiendan evitar los AINES en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hipertensión y cirrosis. Dados los distintos perfiles de riesgo de los pacientes y las diferencias entre fármacos, es necesario individualizar su uso en función del tipo de proceso para el que se utilizan y de las características del paciente<sup>41</sup>. Los AINES se deben recomendar o prescribir con prudencia, asesorando a los pacientes sobre sus posibles consecuencias para la salud y garantizando un seguimiento adecuado.

Esta conclusión está en concordancia con otras iniciativas científicas internacionales como *Choosing wisely* en Estados Unidos<sup>42</sup>, *Do not do*<sup>43</sup> del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en el Reino Unido, y *Compromiso de Calidad de las Sociedades Científicas*<sup>44</sup> en España.

#### Agradecimientos

A Camila Higueras, bibliotecaria de la EASP.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. LOZA E. AINES en la práctica clínica: lo que hay que saber. Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 88-95.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. Informe de utilización de medicamentos U/AI/V1/11/09/2017. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINES-periodo-2013-2016.pdf>
3. WELSBY PD. WHO analgesic ladder. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
4. BREVIK H, COLLETT B, VENTAFRIDA V, COHEN R, GALLACHER D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006; 10: 287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
5. UBEDA A, FERRÁNDIZ ML, MAICAS N, GOMEZ C, BONET M, PERIS JE. [Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria]. Pharm Pract 2012; 10: 83-91. <https://doi.org/10.4321/s1886-36552012000200004>

6. RISER A, DONOVAN D, HEINTZMAN J, PAGE T. NSAID prescribing precautions. *Vol. 80*. Am Fam Physician 2009; 80: 1371-1378.
7. SMITH V, DEVANE D, BEGLEY CM, CLARKE M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 1-6. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-15>
8. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. <https://redets.sanidad.gob.es/>
9. BOUGIOKAS KI, BOURAS E, APOSTOLIDOU-KIOUTI F, KOKKALI S, ARVANITIDOU M, HAIDICH A-B. Reporting guidelines on how to write a complete and transparent abstract for overviews of systematic reviews of health care interventions. *J Clin Epidemiol* 2019; 106: 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.10.005>
10. SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, THUKU M, HAMEL C, MORAN J et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
11. SRIUITHA P, SIRICHANCHUEN B, PERMSUWAN U. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Hepatol* 2018; 5253623. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>
12. NDERITU P, DOOS L, JONES PW, DAVIES SJ, KADAM UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: A systematic review. *Fam Pract* 2013; 30: 247-255. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms086>
13. ZHANG X, DONNAN PT, BELL S, GUTHRIE B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18: 256. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0673-8>
14. ASGHAR W, JAMALI F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2014; 23: 1-16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>
15. YAXLEY J, LITFIN T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Ren Fail* 2016; 38: 1328-1334. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2016.1216708>
16. VILLA J, CANO A, FRANCO D, MONSALVE M, HINCAPIÉ J, AMARILES P. [Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives]. *Aten Primaria* 2014; 46: 464-474 <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.11.010>
17. UNGPRASERT P, SRIVALI N, THONGPRAYOON C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol* 2016; 39: 111-118. <https://doi.org/10.1002/clc.22502>
18. LIU G, YAN YP, ZHENG XX, XU YL, LU J, HUI RT et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1523-1529. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.015>
19. SESHASAI SRK, WIESURIYA S, SIVAKUMARAN R, NETHERCOTT S, ERQOU S, SATTAR N et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 209-216. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.628>
20. WHITLOCK EP, BURDA BU, WILLIAMS SB, GUIRGUIS-BLAKE JM, EVANS C V. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 826-835. <https://doi.org/10.7326/m15-2112>
21. BOULAKH L, GISLASON GH. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after myocardial infarction – a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1387-1394. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1186648>
22. UNGPRASERT P, SRIVALI N, KITTANAMONGKOLCHAI W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 685-690. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.09.012>
23. GARCÍA RODRÍGUEZ LA, GONZALEZ-PÉREZ A, BUENO H, HWA J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: A systematic review of randomised trials and observational studies. *PLoS One* 2011; 6: e16780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016780>
24. SALVO F, FOURRIER-RÉGLAT A, BAZIN F, ROBINSON P, RIERA-GUARDIA N, HAAG M et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: A systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 855-866. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.45>
25. SCOTT PA, KINGSLEY GH, SCOTT DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1102-1107. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.013>
26. VARAS-LORENZO C, RIERA-GUARDIA N, CALINGAERT B, CASTELLSAGUE J, SALVO F, NICOTRA F et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 559-570. <https://doi.org/10.1002/pds.3437>
27. McGETTIGAN P, HENRY D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>

28. MACKENZIE IS, WEI L, MACDONALD TM. Cardiovascular safety of lumiracoxib: A meta-analysis of randomised controlled trials in patients with osteoarthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 133-141. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1335-1>
29. MAJOR RW, OOEZERALLY I, DAWSON S, RIDDLERSON H, GRAY LJ, BRUNSKILL NJ. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 251: 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.013>
30. LUNI FK, RIAZ H, KHAN AR, RIAZ T, HUSNAIN M, RIAZ I BIN et al. Clinical outcomes associated with per-operative discontinuation of aspirin in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 1168-1175. <https://doi.org/10.1002/ccd.26807>
31. LEE M, SAVER JL, HONG KS, WU HC, OVBIAGELE B. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm a meta-analysis. *Circ Hear Fail* 2013; 6: 287-292. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.971697>
32. BEM D, LORDKIPANIDZÉ M, HODGKINSON J, STEVENS S, BAYLISS S, MOORE D et al. The effects of different aspirin dosing frequencies and the timing of aspirin intake in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100: 500-512. <https://doi.org/10.1002/cpt.438>
33. LANAS A, BENITO P, ALONSO J, HERNÁNDEZ-CRUZ B, BARÓN-ESQUIVIAS G, PEREZ-AÍSA Á et al. [Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document ellaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG)]. *Reumatol Clin* 2014; 10: 68-84. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.004>
34. GISLASON GH, KØBER L, SCHJERNING OLSEN A-M, LOCK HANSEN M, TORP-PEDERSEN C, FOSBØL EL et al. NSAIDs are associated with increased risk of atrial fibrillation in patients with prior myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1: 107-114. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv004>
35. JONES R, RUBIN G, BERENBAUM F, SCHEIMAN J. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2008; 121: 464-474. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.045>
36. POPE JE, ANDERSON JJ, FELSON DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410040045007>
37. JOHNSON AG, NGUYEN TV, DAY RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011>
38. TRELLÉ S, REICHENBACH S, WANDEL S, HILDEBRAND P, TSCHANNEN B, VILLIGER PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 154. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>
39. HOWELL M, WALKER RC, HOWARD K. Cost effectiveness of dialysis modalities: a systematic review of economic evaluations. *Appl Health Econ Health Policy* 2019. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-00455-2>
40. PIEPER D, BUECHTER R, JERINIC P, EIKERMANN M. Overviews of reviews often have limited rigor: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 1267-1273. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.06.015>
41. SOSTRES C, LANAS Á. [Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Med Clin* 2016; 146: 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.09.022>
42. BRODY H. Promoting conversations between providers and patients. ABIM Foundation. Choosing Wisely 2012. <http://www.choosingwisely.org/>
43. National Institute for Health and Care Excellence. NICE “do not do” recommendations. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines>
44. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España. Implementación de las recomendaciones de “No Hacer”. 2018. [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal\\_sscc.htm](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sscc.htm)

**APÉNDICE 1. Estrategia de búsqueda en Medline y Embase**

1. exp Inappropriate Prescribing/ OR exp Potentially Inappropriate Medication List/
2. deprescri\*.tw,kw.
3. withdraw\*.tw,kw.
4. ceas\*.tw,kw.
5. cessation.tw,kw.
6. discontinu\*.tw,kw.
7. [(non indicated OR nonindicated OR inappropriate\* OR appropriate\*) adj2 (prescrib\* OR prescription\* OR "use")].tw,kw.
8. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9. \*Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/
10. ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" or "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs" OR nsaid).ab,ti.
11. 9 OR 10
12. cardiovascular disease.mp. OR Cardiovascular Diseases/
13. \*HYPERTENSION/ OR hypertension.mp.
14. Renal Insufficiency, Chronic.mp. OR Renal Insufficiency, Chronic/
15. hepatic cirrhosis.mp. OR Liver Cirrhosis/
16. heart failure.mp. OR Heart Failure/
17. chronic renal failure.mp. OR Kidney Failure, Chronic/
18. 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17
19. 8 AND 11 AND 18
20. Randomized Controlled Trials as Topic/
21. randomizedcontrolled trial/
22. RandomAllocation/
23. DoubleBlindMethod/
24. Single BlindMethod/
25. clinical trial/
26. clinical trial, phase i.pt.
27. clinical trial, phase ii.pt.
28. clinical trial, phase iii.pt.
29. clinical trial, phase iv.pt.
30. controlledclinical trial.pt.
31. randomizedcontrolled trial.pt.
32. multicenter study.pt.
33. clinical trial.pt.
34. exp Clinical Trials as topic/
35. OR/20-34
36. (clinicaladj trial\$).tw.
37. [(singl\$ OR doubl\$ OR treb\$ OR tripl\$) adj (blind\$3 OR mask\$3)].tw.
38. PLACEBOS/
39. placebo\$.tw.
40. randomly allocated.tw.
41. (allocated adj2 random\$).tw.
42. OR/36-41
43. 35 OR 42
44. case report.tw.
45. letter/
46. historicalarticle/
47. OR/44-46
48. 43 NOT 47
49. Meta-Analysis as Topic/
50. meta analy\$.tw.
51. metaanaly\$.tw.
52. Meta-Analysis/
53. [systematic adj (review\$1 or overview\$1)].tw.
54. exp Review Literature as Topic/
55. OR/49-54
56. cochrane.ab.
57. embase.ab.
58. (psychlitorpsyyclit).ab.
59. (psychinfoorpsycinfo).ab.
60. (cinahlorcinal).ab.
61. sciencecitationindex.ab.
62. bids.ab.
63. cancerlit.ab.
64. OR/56-63
65. referencelist\$.ab.
66. bibliograph\$.ab.
67. hand-search\$.ab.
68. relevantjournals.ab.
69. manual search\$.ab.
70. OR/65-69
71. selectioncriteria.ab.
72. data extraction.ab.
73. 71 OR 72
74. Review/
75. 73 AND 74
76. Comment/
77. Letter/
78. Editorial/
79. animal/
80. human/
81. 79 NOT (79 and 80)
82. OR/76-78,81
83. 55 OR 64 OR 70 OR 75
84. 83 NOT 82
85. 19 AND 48
86. 19 AND 84
87. 85 OR 86

La estrategia de búsqueda adoptada para las diferentes bases de datos fue validada por un bibliotecario especializado en salud pública.

**APÉNDICE 2. Etapas de la investigación y métodos de la revisión paraguas**

Paso	Propósito	Actividades	Autores responsables
1	Determinación de la pregunta	Se celebraron varias reuniones para acordar las definiciones y los objetivos de esta revisión. A partir de la bibliografía, se identificaron los términos clave de búsqueda y las posibles fuentes bibliográficas para la búsqueda. En primer lugar, y teniendo en cuenta los resultados y los objetivos, se decidió que el método ideal para resumir la evidencia era hacer una revisión de revisiones	AOL, CBT, AMH, EAR, ESF y personal independiente*
2	Identificación de los estudios pertinentes	Los criterios de inclusión y exclusión de estudios se elaboraron y revisaron de forma iterativa. Para maximizar la sensibilidad de la búsqueda, se realizaron dos búsquedas, con y sin filtro de revisión (SIGN). La búsqueda bibliográfica se complementó con otras bases de datos y con la literatura gris, y se utilizó el programa de gestión documental Mendeley.	AOL, CBT y ESF
3	Selección de estudios	Se revisaron de forma independiente, los títulos y resúmenes para comprobar los criterios de inclusión y exclusión. A continuación, se revisó el texto completo para determinar si cumplían los criterios. Las discrepancias se resolvieron por consenso.	AOL, CBT y ESF
4	Extracción de información y redacción de resultados	La extracción de información se hizo de forma consensuada. Una persona independiente comprobó que la información extraída era completa y precisa. A continuación, se clasificó la información de los estudios identificados y, posteriormente, se redactó el documento.	AOL y ESF
5	Participación de las partes interesadas	Los resultados de esta revisión forman parte de un proyecto más amplio que se está llevando a cabo sobre las recomendaciones de "no hacer". También se está llevando a cabo un análisis en profundidad con métodos mixtos. Hay que señalar que se harán presentaciones tanto a los distintos profesionales sanitarios como a los responsables políticos.	Todo el equipo

\*La estrategia de búsqueda fue revisada por un bibliotecario con amplia experiencia en el ámbito de la salud pública.