

Seguridad del uso de AINE a largo plazo en pacientes con dolor musculoesquelético

Safety of long-term NSAID use in patients with musculoskeletal pain

TÁBATA CANO-GÁMEZ

Reumatología, Alta Especialidad en Ultrasonido Articular, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

RESUMEN

El dolor musculoesquelético crónico constituye una de las principales causas de consulta médica y de discapacidad en todo el mundo. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) continúan siendo una herramienta terapéutica fundamental para el control sintomático; sin embargo, su uso prolongado se asocia con riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y renales que adquieren mayor relevancia en pacientes con comorbilidad y polifarmacia. Se revisa la seguridad del uso crónico de AINE desde una perspectiva clínica integral, enfatizando la identificación de factores de riesgo, la exposición acumulativa y la necesidad de monitorización periódica. Se propone una estrategia práctica de estratificación que permita individualizar la indicación y optimizar la relación riesgo-beneficio en el paciente con dolor musculoesquelético.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Seguridad farmacológica. Dolor musculoesquelético crónico. Riesgo cardiovascular. Riesgo gastrointestinal. Función renal.

ABSTRACT

Chronic musculoskeletal pain is a leading cause of medical consultation and disability. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) remain essential for symptomatic control; however, long-term use is associated with gastrointestinal, cardiovascular, and renal risks, particularly in patients with comorbidities and polypharmacy. The safety of chronic NSAID use is reviewed from an integrated clinical perspective, highlighting risk identification, cumulative exposure, and the importance of periodic monitoring. A practical risk stratification approach is proposed to individualize prescribing and optimize the risk-benefit balance in patients with chronic musculoskeletal pain.

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drug safety. Chronic musculoskeletal pain. Cardiovascular risk. Gastrointestinal risk. Renal function.

Correspondencia:

Táбата Cano-Gámez

E-mail: dratabatacano.reuma@gmail.com

Recibido: 06-05-2026

Aceptado: 20-05-2026

DOI: 10.24875/DOL.M26000043

Disponible en internet: 08-10-2026

DOLOR. 2026;41(3):74-81

www.dolor.es

INTRODUCCIÓN

Impacto clínico y epidemiológico del dolor musculoesquelético crónico

El dolor musculoesquelético crónico constituye uno de los principales motivos de consulta en reumatología y una de las causas más importantes de discapacidad en todo el mundo. Su relevancia no radica únicamente en su alta prevalencia, sino también en su carácter persistente, tendencia a la recurrencia y necesidad frecuente de tratamiento analgésico sostenido.

Epidemiología global

De acuerdo con estimaciones del Global Burden of Disease (GBD) de 2019, aproximadamente 1.71 mil millones de personas viven con alguna condición musculoesquelética en el mundo, lo que convierte a este grupo de enfermedades en la principal causa de años vividos con discapacidad, representando cerca del 17% del total global¹. El dolor lumbar ocupa el primer puesto dentro de este espectro, con alrededor de 570 millones de casos prevalentes y una contribución aproximada del 7.4% de los años vividos con discapacidad globales¹.

En el caso de la osteoartritis, la Organización Mundial de la Salud reportó que, en 2019, aproximadamente 528 millones de personas vivían con esta enfermedad en el mundo². Análisis recientes del GBD han demostrado un incremento sostenido en las últimas tres décadas, con proyecciones que anticipan un crecimiento adicional significativo hacia 2050, impulsado por el envejecimiento poblacional y el aumento de la obesidad³.

Estas cifras tienen una traducción directa en la práctica clínica: el dolor persistente asociado a osteoartritis, espondiloartritis y otros trastornos estructurales genera una demanda continua de estrategias analgésicas eficaces, entre ellas los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Epidemiología en México

En México, el impacto es igualmente relevante. Un análisis basado en datos del GBD de 2019 mostró que los trastornos musculoesqueléticos ocuparon el primer lugar como causa de años vividos con discapacidad en el país, con aproximadamente 4.8 millones de casos incidentes estimados para 2019⁴. Esta

carga es particularmente significativa en un contexto epidemiológico caracterizado por unas altas prevalencias de obesidad, hipertensión arterial y diabetes *mellitus*, factores que influyen directamente en la seguridad del tratamiento farmacológico crónico.

En la población urbana mexicana mayor de 40 años, la prevalencia clínica de osteoartritis ha sido reportada en aproximadamente un 19.6% para la rodilla, un 18.1% para la cadera y un 17.6% para la mano, con prevalencias radiológicas aún mayores⁵. Estos datos reflejan que una proporción considerable de adultos en edad mediana y avanzada presentan dolor articular crónico potencialmente candidato a tratamiento prolongado con AINE.

Implicaciones clínicas en la práctica reumatológica

En la práctica clínica, la alta prevalencia del dolor musculoesquelético crónico obliga con frecuencia a mantener un tratamiento analgésico continuo, incluso en pacientes con enfermedad inflamatoria adecuadamente controlada. Diversos escenarios clínicos ilustran esta necesidad terapéutica, incluyendo la artritis reumatoide en remisión con dolor mecánico residual, la espondiloartritis axial con requerimiento de AINE sostenido y la osteoartritis avanzada con limitación funcional. En este contexto, el uso prolongado de AINE deja de ser una prescripción episódica para convertirse en una intervención crónica.

Este escenario exige incorporar de manera sistemática la evaluación de riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y renales antes de decidir la continuidad terapéutica. En consecuencia, la alta carga epidemiológica del dolor musculoesquelético implica una exposición acumulada significativa a AINE, lo que convierte la seguridad en un componente central del manejo integral.

Rol actual de los AINE en el manejo del dolor musculoesquelético crónico

En el manejo del dolor musculoesquelético crónico, los AINE continúan siendo una de las intervenciones farmacológicas más utilizadas globalmente. Su eficacia analgésica, su efecto antiinflamatorio y su disponibilidad amplia explican su uso tanto en atención primaria como en consulta especializada.

En patologías degenerativas como la osteoartritis, en síndromes de dolor lumbar crónico, en espondiloartritis y en artritis inflamatorias con daño estructural establecido, los AINE son una herramienta

fundamental para el control sintomático. En muchos pacientes, su uso no es estrictamente episódico, sino intermitente o continuo a lo largo de meses o años.

Esta realidad terapéutica plantea un escenario clínico específico: el paciente que requiere AINE de forma sostenida para mantener la funcionalidad y la calidad de vida. En este contexto, la discusión deja de centrarse exclusivamente en la eficacia y se desplaza hacia la seguridad acumulativa, en particular en individuos con factores de riesgo gastrointestinal, cardiovascular o renal.

Por ello, el análisis del perfil de seguridad de los AINE no debe limitarse a la descripción de efectos adversos aislados, sino integrarse en una estrategia estructurada de evaluación del riesgo antes y durante su uso prolongado.

RIESGO GASTROINTESTINAL ASOCIADO AL USO PROLONGADO DE AINE

Relevancia clínica del riesgo gastrointestinal en la exposición crónica

Las complicaciones gastrointestinales constituyen el efecto adverso históricamente más reconocido de los AINE y siguen representando un problema clínico relevante en el contexto de uso prolongado. Aunque la incidencia global de hemorragia digestiva alta ha disminuido en la última década debido al uso más extendido de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), el riesgo no ha desaparecido, en particular en pacientes con factores predisponentes.

Los AINE incrementan el riesgo de úlcera péptica y de sangrado de tubo digestivo al inhibir la síntesis de prostaglandinas gastroprotectoras dependientes de la ciclooxigenasa 1. Los estudios contemporáneos muestran que el uso de AINE se asocia con un aumento aproximado de 2 a 4 veces en el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas en comparación con no usuarios⁶. Este riesgo es dependiente de la dosis y aumenta con la duración de la exposición.

En el dolor musculoesquelético crónico, para el que el paciente puede consumir AINE durante meses o años (de manera continua o intermitente), la exposición acumulativa adquiere relevancia clínica.

Factores de riesgo clínicos

La estratificación del riesgo gastrointestinal es esencial antes de indicar AINE a largo plazo. Diversas

guías internacionales coinciden en identificar los siguientes factores como determinantes principales^{7,8}:

- Edad $\geq$ 60-65 años.
- Antecedente de úlcera péptica o hemorragia digestiva.
- Uso concomitante de glucocorticoides.
- Uso concomitante de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.
- Dosis altas de AINE.
- Uso concomitante de más de un AINE.
- Infección por *Helicobacter pylori*.

La coexistencia de dos o más factores incrementa de manera significativa el riesgo absoluto. En la práctica clínica es frecuente que el paciente con dolor musculoesquelético crónico presente varios de estos elementos.

Además, debe considerarse la enteropatía asociada a AINE, caracterizada por inflamación y ulceración del intestino delgado, que puede manifestarse como anemia ferropénica o pérdida crónica de proteínas⁹. Aunque menos visible que la hemorragia digestiva alta, su impacto clínico es relevante en los pacientes con enfermedades crónicas.

Estratificación y estrategias de prevención

Desde un punto de vista práctico, los pacientes pueden clasificarse en tres niveles de riesgo, tal como se muestra en la tabla 1.

Las recomendaciones actuales sugieren que en los pacientes con riesgo moderado o alto se considere gastroprotección con IBP o el uso de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), según el perfil individual^{7,8}. En los pacientes de riesgo alto puede ser necesario combinar un inhibidor selectivo de la COX-2 y un IBP.

En el escenario de uso prolongado, la prevención no se limitará a prescribir un IBP, sino que debe incluir:

- Utilizar la dosis mínima eficaz.
- Reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el AINE.
- Evitar combinaciones innecesarias.
- Erradicar *H. pylori* cuando esté indicado.

RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO AL USO PROLONGADO DE AINE

En el paciente con dolor musculoesquelético crónico, el uso de AINE suele mantenerse durante

Tabla 1. Estratificación del riesgo gastrointestinal asociado al uso prolongado de AINE

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Sin factores de riesgo*	1-2 factores de riesgo*	Antecedente de úlcera complicada
Edad < 60 años		≥ 3 factores de riesgo*
		Anticoagulación concomitante

*Factores de riesgo: edad ≥ 65 años, antecedente de úlcera péptica (especialmente complicada), uso de glucocorticoides, anticoagulantes o antiagregantes, dosis altas o uso de más de un AINE, e infección por *Helicobacter pylori*.

periodos prolongados, lo que incrementa la relevancia de sus efectos cardiovasculares. La exposición sostenida, incluso a dosis intermedias, puede traducirse en un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores, especialmente en pacientes con factores de riesgo preexistentes.

En la práctica clínica, muchos de los pacientes candidatos a tratamiento crónico presentan hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia u obesidad, condiciones que modifican de manera significativa el perfil de seguridad cardiovascular. En este escenario, la evaluación del riesgo no debe considerarse un paso accesorio, sino parte central de la decisión terapéutica.

Evidencia clínica y riesgo comparativo entre moléculas

Diversos estudios han demostrado que el uso de AINE se asocia con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral e insuficiencia cardíaca^{10,11}. Este riesgo no es uniforme para todos los AINE y depende tanto de la selectividad por la COX-2 como de la dosis y la duración del tratamiento.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 fueron desarrollados con el objetivo de reducir la toxicidad gastrointestinal, pero se observó que algunos de ellos se asociaban con un aumento de eventos trombóticos, lo que llevó a la retirada de ciertas moléculas del mercado. Posteriormente, los estudios comparativos han mostrado que el perfil de riesgo cardiovascular varía entre los distintos AINE disponibles y que ningún agente está completamente exento de riesgo¹¹.

En términos prácticos, el riesgo absoluto es mayor en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con múltiples factores de riesgo. En estos individuos, incluso incrementos modestos en el riesgo relativo pueden traducirse en un número significativo de eventos clínicos.

Estratificación del riesgo cardiovascular en el paciente con dolor crónico

La decisión de indicar un AINE a largo plazo debe incorporar una evaluación basal del riesgo cardiovascular global, que incluya:

- Antecedente de cardiopatía isquémica.
- Evento vascular cerebral previo.
- Insuficiencia cardíaca.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Diabetes *mellitus*.
- Dislipidemia.
- Tabaquismo activo.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, diversas guías recomiendan evitar, en la medida de lo posible, el uso prolongado de AINE, en particular a dosis altas¹². Si su uso es indispensable, debe emplearse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con vigilancia estrecha.

Un aspecto relevante es que el riesgo cardiovascular asociado a los AINE puede manifestarse de manera temprana, incluso en las primeras semanas de uso, y tiende a incrementarse con la dosis¹⁰. En el tratamiento crónico intermitente, la exposición acumulativa puede generar una carga de riesgo no despreciable.

Efectos hemodinámicos y riesgo de descompensación cardiovascular

Además del riesgo trombótico, los AINE pueden inducir alteraciones hemodinámicas relevantes al interferir con la síntesis de prostaglandinas renales, lo que favorece la retención de sodio y agua, el incremento de la presión arterial y la reducción del filtrado glomerular en determinados contextos clínicos.

En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica subyacente, estos efectos pueden traducirse en descompensación clínica, necesidad de ajuste terapéutico o incluso hospitalización. Diversos estudios han demostrado una asociación entre el uso de AINE y un aumento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en par-

ricular en adultos mayores y en quienes presentan disfunción ventricular previa¹¹.

Es importante reconocer que estos efectos no se limitan a pacientes con diagnóstico formal de insuficiencia cardíaca. Los individuos con hipertensión mal controlada o con cardiopatía estructural pueden experimentar elevaciones sostenidas de la presión arterial o sobrecarga de volumen clínicamente significativa durante el uso prolongado de AINE.

RIESGO RENAL ASOCIADO AL USO PROLONGADO DE AINE

Lesión renal aguda, deterioro progresivo e interacciones relevantes

El uso de AINE se asocia con un incremento en el riesgo de lesión renal aguda, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con factores predisponentes. Sin embargo, en el contexto de uso crónico, el impacto renal no se limita a eventos agudos aislados. La inhibición sostenida de las prostaglandinas renales compromete la autorregulación del flujo sanguíneo renal, en particular en situaciones en las que la perfusión depende de mecanismos compensatorios. Esto puede traducirse en reducciones repetidas del filtrado glomerular y, en pacientes susceptibles, contribuir a un deterioro progresivo de la función renal¹³.

En la práctica clínica, el riesgo aumenta cuando los AINE se combinan con fármacos de uso frecuente en los pacientes con hipertensión o enfermedad renal. La asociación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) puede reducir la presión intraglomerular, mientras que el uso concomitante de diuréticos puede disminuir el volumen circulante efectivo. Esta combinación altera la autorregulación renal y aumenta el riesgo de deterioro agudo de la función renal¹⁴.

En los pacientes con enfermedad renal crónica, la exposición repetida a estas interacciones no solo puede precipitar episodios de lesión renal aguda, sino también reducir el margen de reserva funcional renal a largo plazo. Asimismo, los AINE pueden interferir con el efecto antihipertensivo de los IECA, los ARA-II y los diuréticos, favoreciendo elevaciones sostenidas de la presión arterial, lo que añade un componente adicional de riesgo renal y cardiovascular.

En individuos jóvenes y sin comorbilidad significativa, el efecto suele ser reversible tras la suspensión del fármaco. No obstante, en aquellos con enfermedad renal crónica subyacente, hipertensión arterial o diabetes *mellitus*, el uso prolongado puede acelerar la progresión del daño renal.

En el escenario del dolor musculoesquelético crónico, donde la exposición puede ser intermitente pero sostenida durante años, la seguridad renal debe evaluarse como un fenómeno acumulativo y no únicamente como un evento agudo aislado.

Factores de riesgo y monitorización en el uso a largo plazo

El riesgo de deterioro renal asociado a AINE es mayor en presencia de:

- Edad avanzada.
- Enfermedad renal crónica previa.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes *mellitus*.
- Uso concomitante de diuréticos.
- Uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina.

La combinación de estos factores reduce el margen de seguridad renal y aumenta la probabilidad de complicaciones durante el tratamiento prolongado.

Desde una perspectiva práctica, antes de indicar AINE a largo plazo es recomendable documentar la función renal basal y repetir las determinaciones tras el inicio del tratamiento y al realizar ajustes de dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 o más avanzado, la indicación debe valorarse de manera individualizada y bajo monitorización periódica^{14,15}.

El seguimiento clínico debe incluir determinación de la creatinina sérica, control de la presión arterial y vigilancia de cambios clínicos sugestivos de deterioro renal o de sobrecarga de volumen, particularmente en pacientes con múltiples factores de riesgo.

ESTRATIFICACIÓN INTEGRAL DEL RIESGO EN EL PACIENTE QUE REQUIERE AINE A LARGO PLAZO

La decisión de mantener un AINE a largo plazo debe basarse en una valoración integral que contemple la interacción de múltiples factores (Fig. 1).

En el dolor musculoesquelético crónico, la indicación de AINE suele plantearse en pacientes mayores

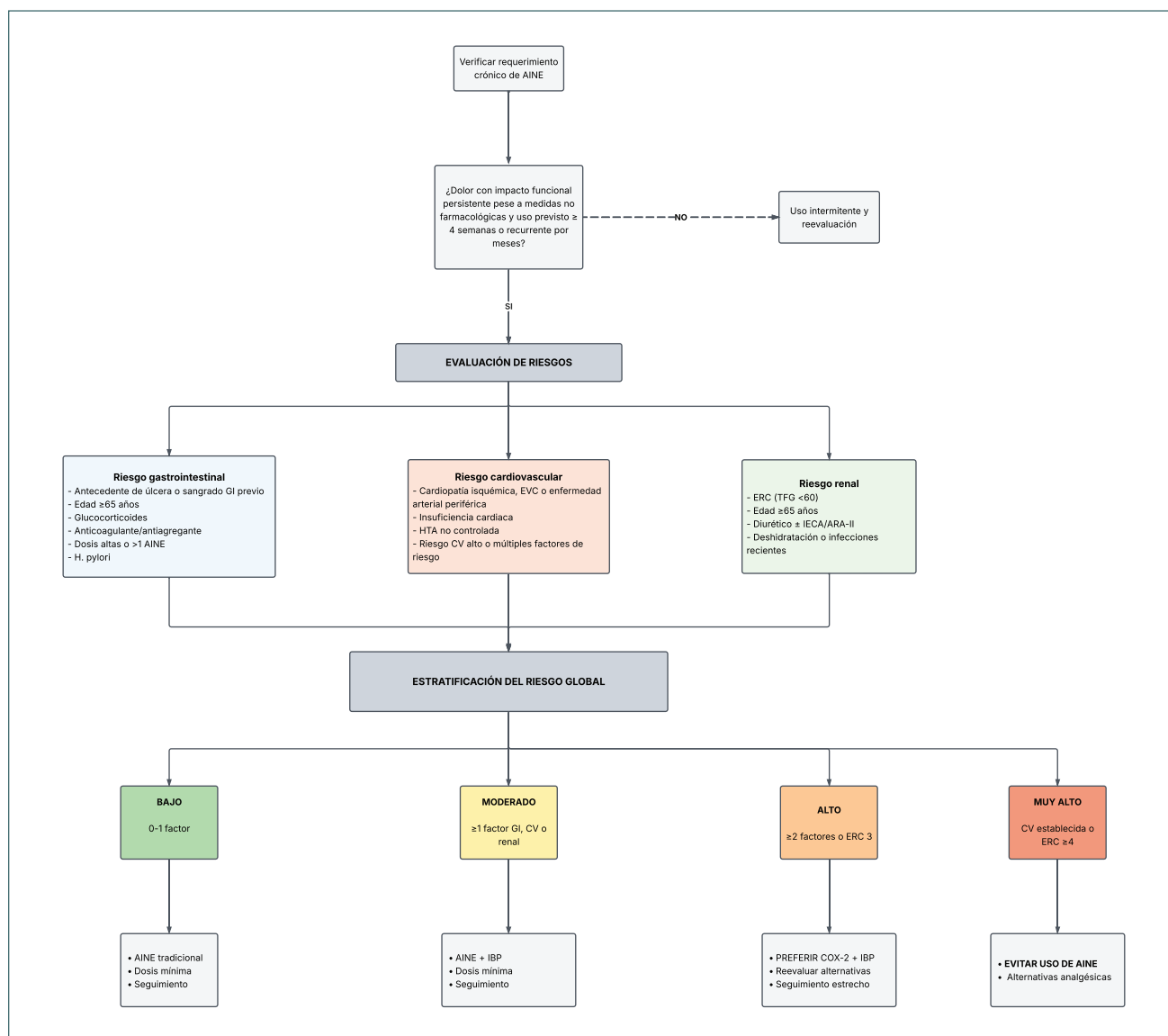


Figura 1. Algoritmo práctico de estratificación del riesgo y prescripción segura de AINE a largo plazo en pacientes con dolor musculoesquelético crónico.

de 50 años, con comorbilidad y tratamiento farmacológico concomitante. Por ello, la seguridad no debe evaluarse únicamente al inicio del tratamiento, sino de forma dinámica a lo largo del tiempo.

Evaluación inicial antes de indicar tratamiento crónico con AINE

Antes de prescribir AINE con intención de uso prolongado es recomendable documentar:

- Antecedente de úlcera péptica o de sangrado digestivo.

- Historia de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, etc.).
- Presencia de hipertensión arterial, diabetes *mellitus* o dislipidemia.
- Función renal basal.
- Medicación concomitante (antiagregantes, anticoagulantes, IECA, ARA-II, diuréticos o glucocorticoides).

Esta evaluación permite clasificar al paciente en categorías de riesgo y decidir si:

- Se puede utilizar un AINE convencional con vigilancia.

- Se requiere gastroprotección sistemática.
- Es preferible un inhibidor selectivo de la COX-2.
- Debe evitarse el uso prolongado y considerar alternativas analgésicas.

En los pacientes con riesgo cardiovascular alto o enfermedad renal avanzada, la indicación de un AINE para uso crónico debe reevaluarse críticamente, ponderando el beneficio sintomático frente al riesgo acumulativo.

Reevaluación periódica y seguridad en el tiempo

La seguridad en el uso prolongado de AINE no es una decisión estática. El riesgo puede modificarse con la edad, la aparición de nueva comorbilidad o cambios en el tratamiento concomitante. Es recomendable realizar reevaluaciones periódicas que incluyan control de la presión arterial, evaluación de la función renal, vigilancia de los síntomas gastrointestinales y cambios en el estado cardiovascular. Asimismo, debe reforzarse la educación del paciente respecto a automedicación, uso concomitante de otros AINE y reconocimiento de signos de alarma.

En el paciente con dolor musculoesquelético crónico, la indicación de AINE debe considerarse una estrategia flexible, ajustable según la evolución clínica y el perfil de riesgo.

CONCLUSIONES

El uso prolongado de AINE en el paciente con dolor musculoesquelético crónico representa una decisión clínica compleja que trasciende el alivio sintomático inmediato. Aunque estos fármacos continúan siendo una herramienta terapéutica fundamental, su perfil de seguridad exige una valoración individualizada y dinámica del riesgo.

Los eventos gastrointestinales, cardiovasculares y renales no deben considerarse de manera aislada. En la práctica clínica, los pacientes presentan con frecuencia múltiples factores de riesgo concomitantes que interactúan entre sí y modifican el perfil global de seguridad. La edad avanzada, la presencia de comorbilidad cardiometabólica y la polifarmacia constituyen escenarios habituales en los que el margen terapéutico puede reducirse de manera significativa.

El riesgo asociado al uso de AINE no es estático ni depende exclusivamente del tipo de molécula.

La dosis, la duración del tratamiento y la exposición acumulativa desempeñan un papel determinante en la aparición de complicaciones. En este sentido, el concepto de «dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible» debe reinterpretarse, en el contexto del dolor crónico, como «uso racional, monitorizado y periódicamente reevaluado».

La estratificación integral del riesgo antes de iniciar un tratamiento crónico y su reevaluación sistemática durante el seguimiento son elementos centrales de la prescripción segura. La monitorización de la presión arterial, la función renal y los síntomas gastrointestinales no debe considerarse opcional, sino parte del propio tratamiento.

Finalmente, el objetivo no es evitar de forma indiscriminada el uso de AINE, sino integrarlos de manera prudente dentro de una estrategia terapéutica individualizada. En determinados pacientes, el beneficio funcional puede justificar su empleo a largo plazo; en otros, el riesgo acumulativo puede hacer necesario considerar alternativas.

FINANCIACIÓN

Este manuscrito fue financiado por Viatris Healthcare México.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflictos de interés relacionados con el contenido de este manuscrito.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. La autora declara que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204–22.
2. World Health Organization. Osteoarthritis. Geneva: WHO; 2023.
3. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, Hoy D, Ashrafi-Asgarabad A, Sepidarkish M, Almasi-Hashiani A, Collins G, Kaufman J, Qorbani M, Moradi-Lakeh M, Woolf AD, Guillemin F, March L, Cross M. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515. Epub 2020 May 12. PMID: 32398285.
4. GBD 2019 Mexico Collaborators. The burden of musculoskeletal disorders in Mexico, 1990–2019. *Lancet Reg Health Am*. 2022;7:100140.
5. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86:3–8.
6. McEvoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-induced upper gastrointestinal toxicity: a comprehensive review. *Front Pharmacol*. 2021;12:684162.
7. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:899–917.
8. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1334–1342. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.247. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183361.
9. Kang DO, An H, Park GU, Yum Y, Park EJ, Park Y, Jang WY, Kim W, Choi JY, Roh SY, Na JO, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Seo HS, Choi CU. Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4;76(5):518–529. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.017. PMID: 32731930.
10. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, Brophy JM. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017 May 9;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909. PMID: 28487435; PMCID: PMC5423546.
11. Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–79.
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e563–e595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e647–e648. doi: 10.1161/CIR.0000000000000724. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4):e59. doi: 10.1161/CIR.0000000000000754. Erratum in: *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e773. doi: 10.1161/CIR.0000000000000770. PMID: 30879339; PMCID: PMC8351755.
13. Ahsan MU, Ambreen U, Javed H, Noor N, Jan M, Khan MN. NSAID-associated Renal Injury: Mechanisms, Risks, and Safer Strategies. *Arch Nephrol Ren Stud*. 2025;5(1):1–5.
14. Kunitsu Y, Hira D, Nakagawa S, Tsuda M, Morita SY, Yamamoto Y, Terada T. NSAID-Induced acute kidney injury risk in patients on renin-angiotensin system inhibitors and diuretics: nationwide cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2025 Aug 18;11(1):77. doi: 10.1186/s40780-025-00485-8. PMID: 40826437; PMCID: PMC12359997.
15. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015 Aug;88(2):396–403. doi: 10.1038/ki.2015.101. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25874600.