

# **Analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroides**

Mabel Valsecia- Farmacología- Medicina- UNNE

## **Dolor: Síntoma que lleva a la atención médica**

- **Experiencia subjetiva, no siempre asociado a :**

***Nocicepción:*** Proceso de detectar y transmitir al SNC la señal de un estímulo perjudicial

***Nociceptores*** son los receptores específicos de dolor

***Analgesia:*** *suprimir o disminuir la sensación de dolor*

***Percepción del dolor:***

***A- activación nociceptores***

***B– Transmisión de la información del dolor***

***C- Pasaje información a centros superiores***

## **Dolor: difícil medir**

- **Amplia variabilidad :**

***A- SOCIO-CULTURAL***

***B- INTERINDIVIDUAL***

***C- INTRAINDIVIDUAL***

## Tipos de dolor

### *Nociceptivo*

- *Neuropático*
- *Psicológico*

**Neuropático:** Alteración del trayecto nervioso (duele la neurona). Dolor neuropatía diabética, neuropatías periféricas, neuropatía post-herpes Zoster. Dolor punzante, sensación de corriente. Receptores periféricos: **inactivos**

**Nociceptivo:** estimulación de terminales nerviosas periféricas sensitivas, se produce por estímulos externos o exógenos

**Psicológico:** origen desconocido

# Mecanismo de acción: analgesia

## **Analgésicos antipiréticos:**

terminaciones nociceptivas  
periféricas, bloqueando  
transmisión del estímulo  
nervioso

**Anestésicos locales:** se  
inyectan alrededor del  
nervio, inhiben transmisión  
del estímulo

**Opiáceos:** de acción  
central: cerebro, médula  
espinal

**Anestésicos generales:**  
inhiben dolor por inhibir la  
conciencia

# Analgésicos Antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos- Clasificación

## SALICILATOS

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

ACETILSALICILATO DE LISINA

SALICILATO DE SODIO

## PARAMINOFENOL

ACETAMINOFENO O PARACETAMOL

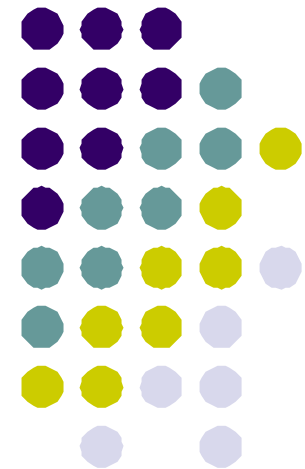
## PIRAZOLONAS

DIPIRONA

FENILBUTAZONA (RETIRADA)

AZAPROPAZONA

ANTIPIRINA Y AMINOPIRINA (RETIRADAS)



Paracetamol y dipirona NO son AINEs: son analgésicos-antipiréticos pero NO antiinflamatorios

# AINES Clasificación

## INDOLES

INDOMETACINA

ACEMETACINA

PROGLUMETACINA

## ARILACÉTICOS o FENILACÉTICOS

DICLOFENAC SÓDICO

ACECLOFENAC

## PIRROLACÉTICO

KETOROLAC

## PIRANOACÉTICO

ETODOLAC

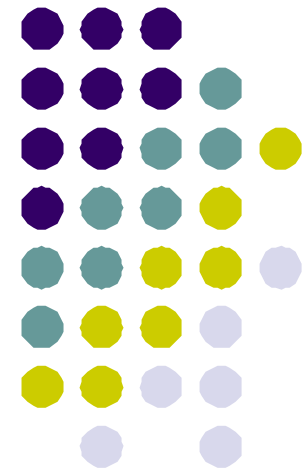
## FENAMATOS ARILANTRANILICOS

MEFENAMICO

FLUFENAMATO DE AI

TALNIFLUMATO

TOLFENÁMICO



# AINES Clasificación

## AC.PROPIONICO

IBUPROFENO  
NAPROXENO  
PROCETOFENO  
KETOPROFENO

## OXICAMES

PIROXICAM  
TENOXICAM  
MELOXICAM (+COX2)

## Ac.HETEROCÍCLICOS

OXAPROZIN

## Deriv.SULFANILIDA

NIMESULIDA

## Deriv.NAFTILALCANONA

NABUMETONA

## COXIBS

(Inhibidores  
selectivos COX2)

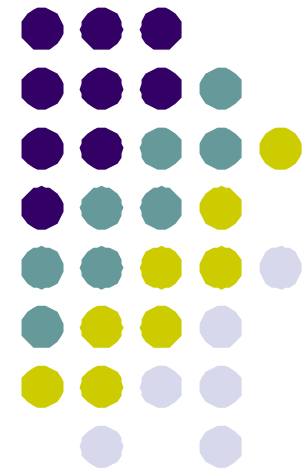
Celecoxib

Rofecoxib

Parecoxib

Etoricoxib

Valdecoxib



## **AINES liberadores de oxido nítrico** Drug Saf 2001 24, 801-811.

- Nueva clase de antiinflamatorios que se obtienen agregando una molécula de nitrosotiol o nitroxibutil.
- AINEs-NO mantienen la actividad antipirética y antiinflamatoria y → < toxicidad G-I.
- Inhibidores no selectivos de COX y poseen actividades independientes de la COX que **dependen** de la molécula NO.

**AAS-NO, naproxeno-NO, flurbiprofeno-NO:** en fase I EC

**Diclofenac-NO, y ketoprofeno-NO :** en fase preclínica



## Efectos farmacológicos

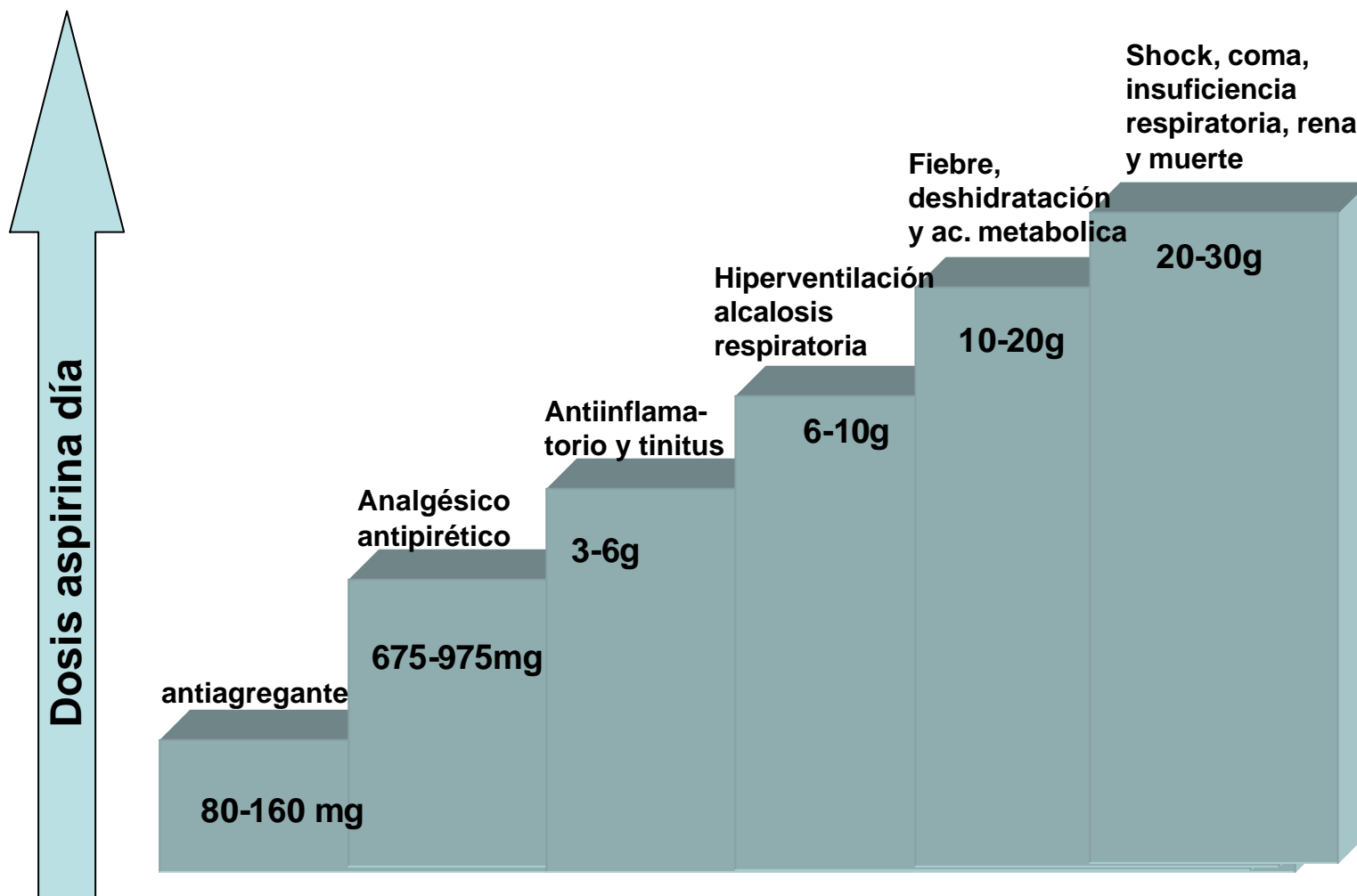
- Alivian el dolor por inflamación o traumatismos óseos o articulares
- Dosis bajas alivian dolor leve a moderado, la temperatura elevada
- Dosis altas son necesarias para aliviar la inflamación



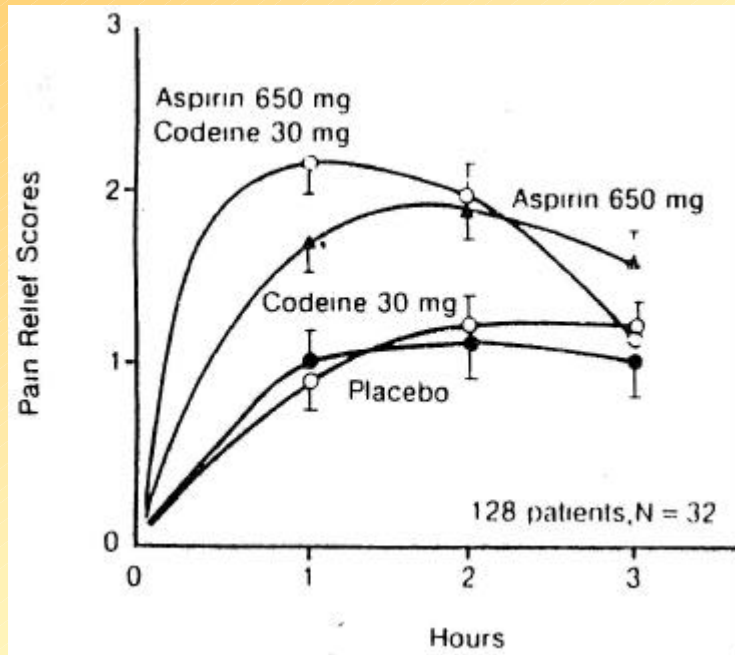
## Efectos adversos

- Uso prolongado UGD, hemorragia digestiva, disfunción hepática y renal
- Evitar combinaciones de AINEs entre si, aumentan el riesgo de efectos tóxicos e interacciones
- Interfieren con los efectos antihipertensivos de diuréticos, bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, inhibidores de angiotensina y otros AHT
- Dosis bajas de paracetamol pueden ser seguras en el embarazo, los otros no  $\rightarrow$  en 2<sup>o</sup> o 3<sup>o</sup> trimestre, por efectos en el feto como por ej cierre temprano del ductus

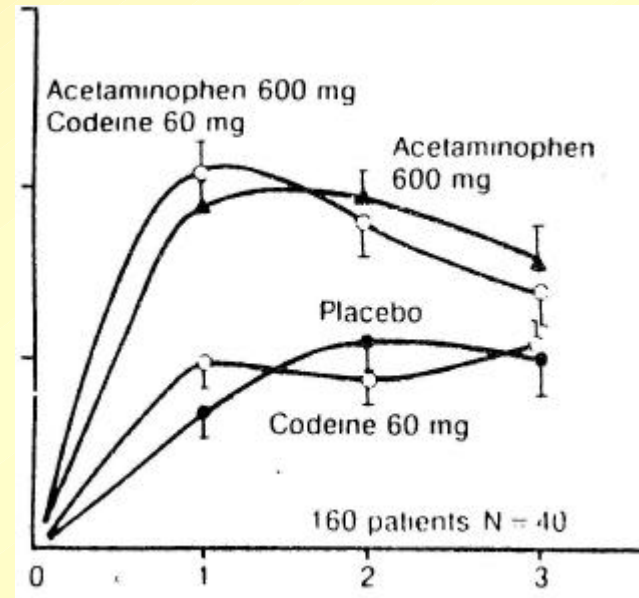
# Relación entre la dosis de aspirina/día y efectos farmacológicos y tóxicos



# Combinaciones de analgésicos



ECC1 (128 pacientes): Curva dosis respuesta placebo, aspirina, codeína y una combinación de aspirina+codeína



ECC 2 (160 pac): Curva d-r. Placebo, paracetamol, codeína y una combinación de paracetamol+codeína

El placebo: ejerce un efecto analgésico significativo, 30 mg de codeína no dan efecto analgésico significativo. Dosis baja de AAS alivio casi el doble del placebo, agregar codeína no cambia, solo que el alivio aparece más rápido e intenso en la 1ª hora, lo mismo con paracetamol

# Mecanismo de acción

## Inhibición de la enzima cicloxigenasa

- Muchos de los AINEs poseen otros efectos bioquímicos no del todo aclarados, sin embargo la inhibición de la cicloxigenasa o prostaglandin sintetasa, parece ser el principal mecanismo de acción de estos agentes y por lo tanto la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

# Acciones farmacológicas

- Analgésicos
- Antipeiréticos
- Antiinflamatorios
- Antiagregantes plaquetarios

# Mecanismo de lesiones G-I producidas por AINEs

## Mecanismo complejo

**LOCAL:** al ser ácidos débiles, penetran en las células de la mucosa, se ionizan y originan edema y hemorragia, facilitando lesión de célula parietal y la protección del moco

**GENERAL:** es la más importante → se relaciona con la inhibición de COX (relacionada con la concentración plasmática) La de la síntesis Pgs deteriora mecanismos citoprotectores gástricos: como secreción de moco y bicarbonato, y también desplaza la síntesis hacia lipoxigenasa y formación de leucotrienes que favorecería la aparición de lesiones ulcerosas

**@40% de pacientes con AINEs pueden tener erosiones o úlceras superficiales, a veces múltiples, sobre todo en antro, sintomáticas o no.**

## Uso de AINEs y riesgo de H-D Laporte et al.Lancet 1991, 337: 85-89

	OR	IC 95%
AAS	7,2	5,4 -9,6
<b>Paracetamol</b>	1,5	0,8-2,5
<b>Dipirona</b>	1,6	0,8-3,1
<b>Propifenazona</b>	0,7	0,3-2,2
Diclofenac	7,9	4,3-14,6
Indometacina	4,9	2-12
Naproxeno	6,5	2,2-19,6
Piroxicam	19,1	8,2-44,3

Si el IC incluye al 1 como dipirona o paracetamol, el riesgo no existe

En otros estudios de riesgos individuales:

Ibuprofeno OR= 1,7 y ketoprofeno OR=32

# Muertes e ingresos hospitalarios relacionados con AINEs

	Reino Unido	E.E.U.U.	Canadá
<b>Evento</b>			
Prescripción anual de AINEs	20 millones	70 millones	10 millones
Muertes relacionadas con AINEs		7,600	365
Ingresos relacionados con AINEs	3500-12,000	76,000	3,900

**1-3% de consumidores de AINEs padecen H-D**

# UGD producidas por AINEs

BMJ 2001; 323:1236-39

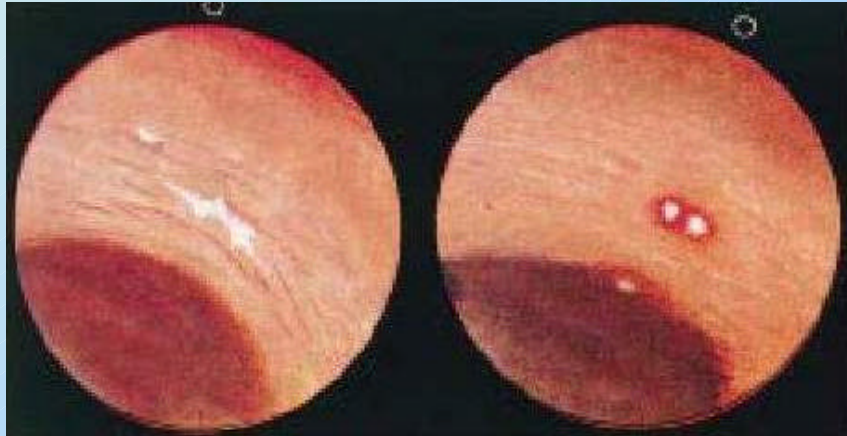
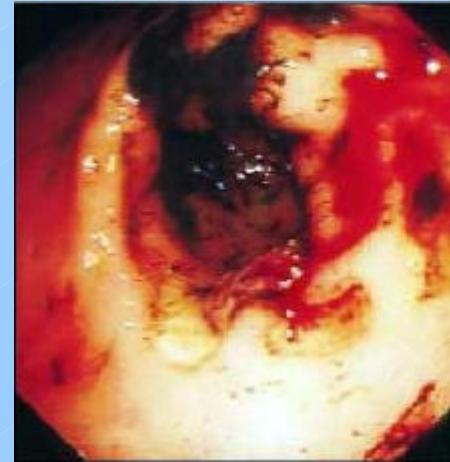
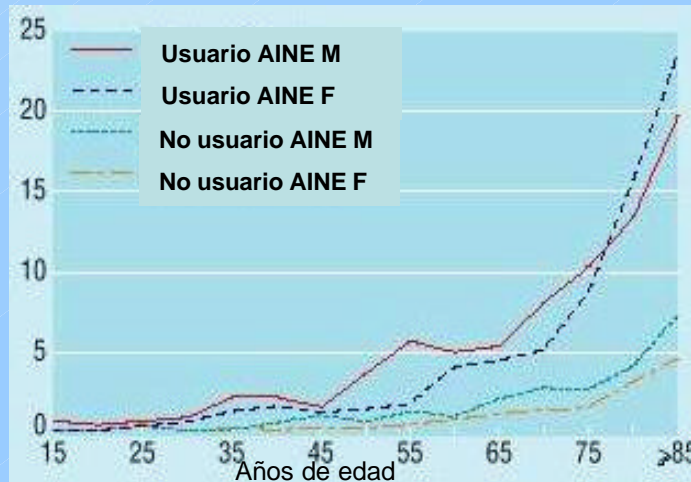


Imagen endoscópica antro: antes y después de aspirina (la aspirina causa daño de la mucosa)



3 UG (antro) causadas por AINE (1 sangrando) (16.500 muertes/año en EEUU y 2000/año en UK)

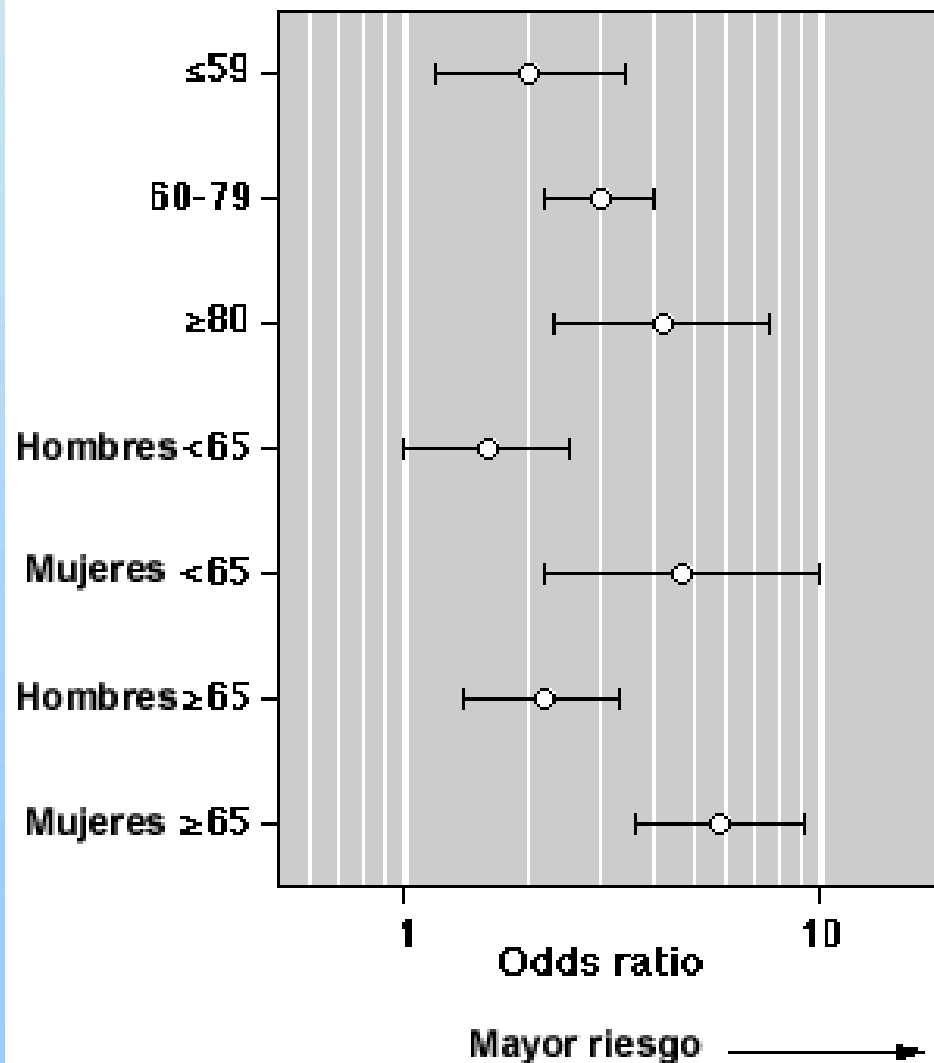


En ancianos son graves las hospitalizaciones asociadas al uso de AINEs

# Grupos de riesgo UGD por AINEs

- Edad >60 años (3,5 veces más riesgo y los >75años: 9 veces más riesgo de complicación ulcerosa)
- Antecedentes de úlcera
- Uso de corticoides (para úlcera)
- Uso anticoagulantes (p/hemorragia digestiva)
- Consumo de tabaco y alcohol (se asocian a riesgo más elevado pero sin significación estadística)

**Figura 3: Odds ratios para las complicaciones gastrointestinales mayores con AINEs por edad y sexo**



**Edad y sexo:**  
factores  
importantes de  
riesgo de  
complicaciones G-I

# Prevención úlceras inducidas por AINEs

- Evitar uso indiscriminado
- Usar los menos tóxicos: paracetamol-ibuprofeno
- Usar medidas profilácticas en grupos de riesgo
  - Misoprostol:
  - Antihistamínicos H2
  - Omeprazol

# Prevención úlceras inducidas por AINEs: Misoprostol

- Efiacia: efecto protector demostrado en ECC
- Seguridad: Diarrea (hasta un 40% pacientes) lleva al abandono del tto

Contraindicado en embarazo: puede producir aborto

- NNT: Reservar para grupos de alto riesgo: se necesitan tratar 53 pacientes para evitar un episodio, si se usa en pacientes **no** seleccionados NNT 493 para evitar un episodio

# Prevención úlceras inducidas por AINEs: **Antihistamínicos H2**

- Efiacia: ranitidina (150mg/12h): reduce incidencia de úlcera duodenal, pero no gástrica (metanálisis). Más de la mitad de las úlceras inducidas por AINEs son gástricas

## **Omeprazol**

- Efiacia(20 mg) más efectivo que misoprostol y ranitidina para la profilaxis G-I

# y el Helicobacter pylori??

- Tanto los AINEs como el Helicobacter pylori pueden producir úlceras...  
existe alguna interacción???
- Evidencias: ... poco claras... pero sería importante erradicarlo en personas que deben tomar AINEs

# Efectos indeseados

- **AINEs y embarazo:** ↑ riesgo de abortos espontáneos e hipertensión pulmonar persistente del RN, pero NO ↑ riesgo de malformaciones congénitas, partos prematuros o bajo peso (BMJ 2001,322: 266-70, Pediatrics, 2001, 107: 519-23)
- ✓ **Insuficiencia renal:** causa poco frecuente, pero evitable, de IRA sobre todo en ancianos (Am J Epidemiol 2001,151: 488-496)
- ✓ **Hepatopatías:** paracetamol<naproxeno<diclofenac (Thérapie 2001, 56: 51-55)
- ✓ **Asma inducida por AAS:** Med Clin (Barc) 2001,117: 274-275
- ✓ **Hipertensión arterial:** pueden inducir HTA e interferir efecto antihipertensivo
- ✓ **Discrasias hemáticas:**
- ✓ **Alergia y anafilaxia:**

# Asma inducida por AAS

Med Clin (Barc) 2001,117: 274-275

- Efecto indeseado grave no inmunoalérgico  
“reacción pseudoalérgica”
- Inhibición COX, ↓PGE2 y ↑ síntesis LTs

**TRATAMIENTO:** = asma, evitar AAS y otros AINEs → riesgo de reactividad cruzada.

Pacientes que necesitan analgésico usar terapias analgésicas no farmacológicas u opiáceos.

Paracetamol no es seguro (casos de broncoespasmo)

Si necesita antiinflamatorio: usar glucocorticoides

Si precisa antiagregante : clopidogrel o ticlopidina.

# Exceso de mortalidad por RAM por AINEs

Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997, 6(suppl 2): 15.

- Estudios publicados entre 1970-96.

RAM potencialmente mortales: shock anafiláctico, SJS, TEN, HGI, perforación, agranulocitosis y anemia aplásica  
Relacionadas con: ketorolac, diclofenac, piroxicam, dipirona y paracetamol

Exceso global de mortalidad/millón de usuarios fue:

AAS= 1,5 (IC95% 0,94-2,1)      diclofenac= 1,1 (0,16-7,8),  
piroxicam 14,9 (1,3-28,5),      ketorolac 2,7 (1,3-5,9)  
paracetamol 0,033 (0,007-0,06)      dipirona 0,076 (0,013-0,14)

La mayor parte de los acontecimientos graves fueron HGI.

## Aspirina y S. de Reye Lancet,2001, 357:625-627

Esta enfermedad grave parecida a una sepsis se pensó era causada por los salicilatos en niños con virosis, aunque nunca se estableció un mecanismo claro.

La toxicidad por salicilatos en niños ha sido descrita con acidosis, alteración del nivel de conciencia, convulsiones e hipoglucemia.

Pruebas experimentales indican que AAS  $\uparrow$  y alarga la actividad en la vía de señales del interferón  $\gamma$  para generar óxido nítrico sintetasa inducible.

## Aspirina y S. de Reye Lancet,2001, 357:625-627

Se ha demostrado que esta enzima se expresa fuertemente en enfermedades febriles agudas en niños.

Amplia expresión de la oxido nítrico sintetasa inducible en tejidos de pacientes con síndrome de Reye mortal.

El s. de Reye podría ser mediado por la potenciación de la expresión de oxido nítrico sintetasa por AAS, siendo la infección vírica el desencadenante inicial en estos casos.

## Complicaciones con AINEs

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001, 10: 13-19

- 40% de 8.528 episodios de sangrado por UGD en > 60 años y un 40% de 981 muertes estimadas cada año estarían relacionadas con AINEs
- Substituir por AINEs con < riesgo, ↓ la frecuencia de episodios hemorrágicos y de muertes en más de un 70%
- Dosis antiagregantes + bajas de AAS (75 mg) reducirían la frecuencia de HD y muerte  $\cong$  30%
- Ambas estrategias: podrían ingresos de 4.121 a 2.184, y las muertes de 523 a 250. (UK)

# Discrasias sanguíneas

Adv Drug React Bull 2001,210:803-806

## TROMBOCITOPENIA

Puede ser por 3 mecanismos:

1. destrucción periférica inmunitaria (+frecuente)
2. producción por supresión MO
3. mecanismo tóxico directo que da lugar a agregación de las plaquetas circulantes
  - Se han notificado casos de base inmunitaria con AINEs
  - Cuando se afectan los megacariocitos (precursores de las plaquetas), hay disminución lenta y dosis-dependiente de plaquetas, en semanas a meses (con un nadir en los días 10 a 14 después de su administración y recuperación en los días 21 a 28)

## Neutropenia/Agranulocitosis

- Incidencia estimada 1,6-3,4 casos/ millón habitantes/año
- 72% producida por Fármacos:
  - 1) supresión directa dosis-dependiente de MO
  - 2) destrucción periférica de granulocitos (inmunitaria) + frecuente
- Dosis-dependiente aparece en 10-20 días, se recupera en 21-28d (no recurrencia en reexposición)
- Destrucción inmunitaria, la readministración da lugar a una disminución inmediata y significativa de granulocitos.
- Los fármacos que pueden causar con > frecuencia :  
antitiroideos, **dipirona**, **AINEs**, sulfamidas, antiepilépticos, fenotiacinas, sulfonilureas, penicilinas, cotrimoxazol, captopril, clozapina y doxiciclina.

## Coxib: CELECOXIB

Clin Pharmacokinet 38, 225-242.2000

Vía oral: velocidad "moderada" de absorción (2 a 4 h).

No se conoce la biodisponibilidad.

Alta unión a proteínas albúmina. Biotransformación a ácido carboxílico y glucuronatos, excretados por orina y heces; 2% en forma inalterada por la orina

Metabolizado \* por el CYP2C9 IRC: el aclaramiento está ↑ en un 47%.

Hepatopatías: cct plasm. ↑ 40% si es leve y 180% si es moderada.

# ROFECOXIB

Rofecoxib.( Med Lett Drugs Ther 41, 59-61,1999)

- FARMACOCINÉTICA: t<sub>max</sub>: 2-3 h.

Metabolismo hepático (reducción) Presencia de alimentos: retrasa su absorción t<sub>1/2</sub> 17 h.

- INTERACCIONES: c/ antiácidos ↓ C<sub>máx</sub> en un 20%.

Rifampicina ↓ cct. Plasmática en 50%.

Rofecoxib: ↓ depur. renal y ↑cct plasm.de Metotrexato.

Con warfarina ↑ un 10% el tiempo de protrombina.

## Coxib: ROFECOXIB

EFICACIA: en 6 ECC con placebo fue superior p/↓ signos y síntomas de osteoartritis.

12,5 mg y 25 mg/d = eficacia que

ibuprofeno 800 mg/3v/d

y diclofenac 50 mg/3v/d

Analgesia Odontológica Postextracción:

50 mg > placebo = ibuprofeno (400 mg) o naproxeno (550 mg)

Dismenorrea: 25 o 50 mg iniciales, seguidos de 25 mg al día, más efectivo que placebo = naproxeno (550 mg cada 12 h).

# ROFECOXIB

EFECTOS ADVERSOS: diarrea, náusea, dispepsia, dolor abdominal y edema miembros inferiores, nefrotoxicidad, hipertransaminasemia, anemia, hipertensión y HGI

Incidencia acumulada de perforaciones, úlceras y HGI en ECC al año fue 1,5% con rofecoxib y 2,6% con otros AINEs.

Rofecoxib y celecoxib no inhiben la agregación plaquetaria ni incrementan el tiempo de sangría.

La inhibición de la COX2 puede interferir con la ovulación, la remodelación ósea y la cicatrización de UGD, podría tener un efecto protrombótico, y podría exacerbar la inflamación.

DOSIS para la artrosis: 12,5 mg/d máximo 25 mg/d.

Dolor agudo: 50 mg una vez al día .

## **Efectos indeseables de rofecoxib** *Prescrire 2000,20: 757.*

- Las 1120 primeras notificaciones de RAM de rofecoxib,
- 554 fueron G-I (68 perforación, úlcera o HD alta, 5 mortales)
- 177 RAM CVC, edemas (101), HTA (31), palpitaciones (19), ICC o su agravamiento (15, 3 mortales) y 9 IAM (3 mortales).
- Otras RAM son clásicas de AINEs: psiquiátricas (28 depresión, 14 confusión y 11 alucinaciones), angioedema (35), broncospasmo o exacerbación de asma (25), IR (12) y reacciones cutáneas, entre ellas 1 caso de SSJ

## **Etoricoxib**

- **Dolor e inflamación en osteoartritis, artritis reumatoide y otros trastornos crónicos musculoesqueléticos; gota aguda; dismenorrea primaria; dolor post-cirugía dental (60 mg)**

## **Parecoxib**

- **Dolor postoperatorio agudo (inyectable)**

## **Valdecoxib**

- **Dolor agudo, dismenorrea, osteoartritis, artritis reumatoide.**

## Inhibidores de COX2 se justifica su uso en pacientes de bajo riesgo?

JAMA 282, 1961-1963, 1999

- Principal efecto beneficioso de los COX-2 es una ↓ de incidencia de úlceras endoscópicas (RR 0,81).
- En pacientes con AR con bajo riesgo se necesitan tratar 500 para prevenir una úlcera
- 200 mg/d de celecoxib, o 25 mg/d de rofecoxib comparado con naproxeno, ↑ U\$S 763/paciente U\$S 400.000/año (763x500) para prevenir una úlcera
- **EFICACIA: celecoxib y rofecoxib equivalente a AINEs clásicos en: artritis reumatoide, artrosis y dismenorrea**

## Gastroprotección vs cardioprotección

Lancet 2001,357:1222-1223

- Inh. selectivos COX2: < incidencia de complicaciones G-I graves que AINEs clásicos.
- de los efectos G-I y efectos adversos CVC.
- ECC: CLASS 20% de pacientes c/AAS para Px CVC; incidencia de perforación, obstrucción y hemorragia con celecoxib = que AINEs clásicos → posible efecto beneficioso del celecoxib resultó completamente anulado.
- 80% restante de pacientes se observó una del riesgo, de  $\cong$  60%. En el conjunto de participantes, la del riesgo de estas complicaciones no fue significativa ( $p=0,09$ ).

# Gastroprotección vs cardioprotección

Lancet 2001,357:1222-1223

- **VIGOR**: tratados con AAS fueron excluidos; significativa (60%), de riesgo de perforación, obstrucción y hemorragia.
- Incidencia de IAM muy superior en el grupo **rofecoxib**, comparado con naproxeno (de 0,4% a 0,1%)
- 35% de IAM en 4% de pacientes que debían haber sido tratados con AAS
- Los 2 ECC demuestran que **cardioprotección** compite con **gastroprotección**.
- **En la práctica**: ambas protecciones deben ser consideradas en conjunto, una hemorragia o una perforación pueden desencadenar IAM (y viceversa riesgo de HGI al estar hospitalizado).
- La morbimortalidad CVC en pacientes con enfermedades autoinmunes: AR y LES → AINE clásico más gastroprotección
- Pacientes que no necesitan inhibición plaquetaria, los I.S. COX-2 podrían ser efectivos.

## Inhibidores de COX2: hay más noticias...

Lancet 2001, 358:510.

- Desconcierto por promoción sobre la base de reducción relativa del riesgo de ingreso hospitalario por complicaciones de UGD
- **ECC-CLASS: incidencia anual de s UGD con celecoxib fue de 0,76%, comparado con 1,45% con otros AINE (diclofenac o ibuprofeno).**
- Esta no fue significativa, y representa RAR 0,69%, es necesario tratar 145 pac./ año para evitar 1 complicación de UGD.
- **Pacientes c/ dosis bajas de AAS no diferencias entre celecoxib y otros AINE.**
- ECC-VIGOR la incidencia anual de complicaciones de UGD en rofecoxib fue de 0,6%, comparado con 1,4% entre los tratados con naproxeno.
- **Esta diferencia fue significativa, y representa una RAR 0,8%, es necesario tratar a 125 pac./año para evitar 1 complicación.**
- >riesgo de cardiopatía isquémica asociado a rofecoxib

## Riesgos CVC Inhibición COX2 JAMA 2002,286:954-959

- Toxicidad GI de AAS y AINE relacionada con la inhibición COX1; que predomina en la mucosa gástrica .
- COX-2 es inducida por la inflamación. Los inhibidores selectivos de la COX-2 la síntesis de PGI2 vascular y pueden modificar el equilibrio entre los eicosanoides protrombóticos y los antitrombóticos.
- A de inhibición plaquetaria de los inhib. COX-1, los inhib. COX-2 **no comparten el efecto antitrombótico generalmente deseable**
- Al PGI2, vasodilatadora y antiagregante, pueden desplazar el equilibrio en favor de los eicosanoides protrombóticos (como el tromboxano A2), y producir de acontecimientos trombóticos.

**Existe una señal de riesgo de acontecimientos CVC con inhibidores COX-2**

**Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial  
of celecoxib. JAMA 2001 286: 2398**

Lo que no se sabía!!!

- Datos no publicados demuestran que a los 12 meses el celecoxib se asocia a un N° similar de complicaciones de úlcera, en comparación con diclofenac e ibuprofeno.
- La inhibición COX-2 podría interferir el efecto beneficioso de la misma COX-2 en las fases finales de la cicatrización de la úlcera, y daría lugar a N° úlceras complicadas sin síntomas

**Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. JAMA 2001 286: 2398**

Lo que no se sabía!!!

- FDA : "en relación con la seguridad gastrointestinal, y también en relación con la seguridad global, no parece que haya ninguna ventaja concreta de celecoxib".
- RR de complicaciones de UGD y de todos los efectos adversos son más altos al cabo de 12 a 16 meses que a los 6 meses.
- Es preocupante la tendencia a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos graves con celecoxib.

**Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. JAMA 2001 286: 2398**

Lo que no se sabía!!!

- La publicación cortó los resultados de ambos ensayos a los 6 meses
- Estos resultados no publicados pueden no ser del todo conocidos para los prescriptores de celecoxib.
- Puede que el estudio completo no se publique nunca.
- Los resultados completos del ensayo CLASS deben ser dados a conocer !!!!!!!

## **y...la supuesta toxicidad CVC ???**

- **La supuesta toxicidad CVC de los inhibidores selectivos de COX-2 no está todavía dilucidada**  
...
- **esperar a nuevos estudios cuyo objetivo primario sea evaluar este aspecto en concreto.**

Circulation 2001;104:r15-r23)

## **y.. entonces... que hacemos...????**

- **Establecer una moratoria en el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2, mientras no se tengan estudios que descarten el riesgo de morbilidad CVC, y ECC de gastrolesividad a largo plazo**
- **También son necesarios estudios observacionales que establezcan esta gastrolesividad relativa en la práctica clínica habitual..."**

## INTERVENCIONES CON AINEs<sub>1</sub> BMJ 2000, 320: 1058-61

### 1- Intervenciones beneficiosas

- **AINEs y AR:** 37 ECC, compararon indometacina con AINEs + nuevos, con 1416 pacientes y sólo 5% prefirieron los más nuevos
- 88 ECC c/2 AINEs y 27 AINEs + placebo, total de 6440 pacientes 17 AINEs y no en N° de articulaciones dolorosas.

# INTERVENCIONES CON AINEs <sub>2</sub>

## **2- Probablemente Beneficiosas**

Omeprazol y en < medida, anti-H2 en pacientes de riesgo elevado que no pueden dejar de tomar AINEs.

## **3- Equilibrio beneficio/efectos indeseables**

AINEs en artrosis: en 2 revisiones no se encontraron claras entre AINEs en artrosis de cadera (39 ECC) o de rodilla (16 ECC).

# INTERVENCIONES CON AINEs <sub>3</sub>

## 4- Eficacia desconocida

- AINEs comparados con analgésicos en síndromes musculoesqueléticos agudos: no hay EC que compare con paracetamol; o son de baja calidad.
- Revisión 17 ECC hombro doloroso no se pudo sacar conclusiones.
- 84 ECC c/ 32.025 pacientes con lesiones de partes blandas en tobillo por heterogeneidad de datos no se pudieron mezclar para análisis estadístico.
- Cambio de un AINE a otro: no hay diferencias importantes de efecto entre AINEs; **SÍ DE TOXICIDAD**

# INTERVENCIONES CON AINEs<sub>4</sub>

## 5- Probablemente no efectiva

- AINEs a dosis crecientes (19 ECC, 9 AINEs , relación dosis/respuesta que se satura a dosis altas)
- Las dosis recomendadas están próximas al efecto máximo.

E.I. G-I: (100 ECC=12.853 pacientes) absoluto del riesgo HGI 0,7% (IC95%, -0,1%-1,5%) y del riesgo de UG 0,05%.

Ibuprofeno: significativamente menos tóxico; los 11 AINEs con los que fue comparado fueron entre 1,6 y 9,2 veces más tóxicos.

E.I. hipertensión: (38 ECC), PA media 5 mmHg (1,2 a 8,7 mm Hg).

## Indicaciones de analgésicos en dolor

- Traumatismos menores, Torceduras de tobillo:  
paracetamol
- Artrosis: dolor: paracetamol (4 gd)  
dolor e inflamación: ibuprofeno
- Dismenorrea: Ibuprofeno
- Ciática: paracetamol-ibuprofeno
- Postoperatorio (+++ dolorosos: rodilla, cadera, codo)  
dipirona u opiáceo
- Traumatismo Interno (parrilla costal) opiáceos o dipirona  
(si hay fractura no dar opiáceos porque deprimen respiración)
- Abdomen agudo (visceral): dipirona o meperidina (los otros opiáceos aumentan presión intraluminal)

## Artrosis: Paracetamol

Eficacia: paracetamol vs ibuprofeno, diclofenac y naproxeno

Toxicidad: bien tolerado, rash, hipersensibilidad, alteraciones renales y hepáticas, alteraciones hematológicas

Sobredosis: Precauciones: Insuf. renal, Insuf. hepática, alcoholismo

Administración: oral 0,5-1 g cada 6 hs

## Lumbalgia

Medidas no farmacológicas: ejercicio físico, reposo

Medidas farmacológicas (dirigidas a ↓ el dolor): analgésicos, AINEs

Eficacia: EC y metanálisis de calidad limitada

AINEs: no hay entre ellos ni con paracetamol

Relajantes musculares: Diazepam (10-20 mg/ cada 6-8 hs x 2-3d mejor que placebo en EC)

# GOTA

Medidas no farmacológicas: Evitar factores relacionados con la crisis: obesidad, HTA, dislipemias y alcohol

Medidas farmacológicas (dirigidas a ↓ el dolor): AINE, colchicina, corticoides

EFICACIA: naproxeno 750mg luego 250mg/8h, indometacina 25-75 mg/8h.

Colchicina: eficaz < 12-24 hs

Toxicidad: diarrea, acidosis metabólica, deshidratación, hipotensión, tox.renal, miopatía, alopecia y trastornos Hematológicos

1 mg oral, luego 0,5 mg c/ 2-3 hs h/mejora la crisis o aparece diarrea (dosis max 6 mg).

## Cólico renal

- Motivo frecuente de urgencia
- Diagnóstico diferencial de dolor abdominal

- ✓ Dipirona 1-2g oral o im (puede repetir 30 min.)
- ✓ Diclofenac 50mg oral o 75mg im (puede repetir 30 min.)
- ✓ Meperidina 100mg im
- ✓ Asociación con espasmolíticos : no demostró beneficios

### RAM

- Dipirona: erupción cutánea, hipotensión agranulocitosis
- Meperidina: sedación, náuseas, vómitos, constipación

## Cólico renal Lancet 2001, 358: 437-438

- Dolor cólico renal: contracción del uréter por cálculos.  
Obstrucción persistente → riesgo función renal.
- El inicio del flujo sanguíneo renal es mediado por PGs, causan diuresis y ↑ más la presión en la pelvis renal. El flujo sang-renal se redistribuido de corteza a medula, c/ progresiva de tasa de filtración glomerular, del flujo sanguíneo y metabolismo oxidativo renal.
- Estas ↓ ocurren en hs, pero en 2 semanas → oclusión ureteral unilateral completa.
- Función renal amenazada por obstrucción por cálculo: descompresión del riñón → por extracción del cálculo o stent ureteral o nefrotomía percutánea.
- Tratamiento farmacológico: en países latinos AINEs por vía parenteral: dipirona la más usada, c/eficacia demostrada en ECC (en países anglosajones: opiáceos)

# Epidemiología enfermedades reumáticas

## (Gran Bretaña)

Patología	Prevalencia 100.000 hab.
Dorsalgias	20.000
Artrosis	13.000
Artritis reumatoide	1.000
Gota	300
Espondilitis anquilosante	100
Colagenopatías	20

Llama la atención que se priorizan los estudios sobre AR y artrosis, restándole importancia a las dorsalgias que son las de mayor prevalencia

## Variaciones de precios de algunos AINEs

Farmaco	Dosis diaria	< costo día (\$)	> costo/ día(\$)	Diferencia %
ibuprofen	1,2 g	0,9	2,90	277
diclofenac	100mg	1, 49	3,01	202
piroxicam	20 mg	0,09	0,646	717
naproxeno	500 mg	1,77	2,17	122
meloxicam	7,5-15 mg	0,58	1,08	197
nimesulida	200 mg	0,97	4,91	496
rofecoxib	12,5-25 mg	1,64	3,73	227
celecoxib	100-200 mg	1,79	2,42	135

SETIEMBRE 2002