

Guía para la utilización de analgésicos no opioides en el manejo del dolor

Svetlana Vladislavovna Doubova,¹
 Hortensia Reyes-Morales,¹
 Francisco Javier Jiménez-Balderas,²
 Adolfo Camargo-Coronel,²
 Sujeiry Navarro-Pureco,³
 Laura del Pilar Torres-Arreola,¹
 Dolores Mino-León,⁴
 Roberto A. Olivares-Santos⁵

<p style="text-align: center;">RESUMEN</p> <p>Esta guía presenta a los médicos de atención primaria o de primer contacto, una herramienta para la toma de decisiones adecuadas para la prescripción y vigilancia de los analgésicos no opioides en el manejo del dolor en la consulta diaria.</p>	<p style="text-align: center;">SUMMARY</p> <p>The purpose of this guide is to provide for general practitioners or physicians of primary care a comprehensive, evidence based tool that permits them to take an adequate decision about the appropriate use of the non-opioid analgesics in the management of pain.</p>
--	--

Recibido: 7 de agosto de 2006

Aceptado: 20 de febrero de 2007

Introducción

Los analgésicos no opioides (ANOP) incluyen analgésicos paraaminofenoles, tales como paracetamol (acetaminofén), y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Debido a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, estos fármacos se ubican entre los más utilizados en el mundo, principalmente para el manejo del dolor. El mecanismo de acción de los AINEs se dirige a la supresión de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, al inhibir a las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1, y COX-2) a nivel periférico. Sin embargo, esta acción también es responsable de sus efectos adversos en el aparato digestivo, riñón y sistema cardiovascular; 42 % de los médicos desconoce los efectos adversos de estos medicamentos,¹ los cuales pueden ser prevenibles en 27.6 %.^{2,3} Lo anterior condiciona que hasta 44 % de las prescripciones médicas sean incorrectas.^{4,5} Los paraaminofenoles son fármacos con propiedades analgésicas y antipiréticas y actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas pro-inflamatorias principalmente a nivel central y carecen de muchos de los efectos adversos de los AINEs.

El objetivo de la guía es proporcionar recomendaciones basadas en evidencia acerca de la utilización de los ANOP en el manejo del dolor

agudo y crónico de intensidad leve o moderada, a los médicos de atención primaria o de primer contacto que atienden a población mayor de 16 años.

Definiciones operativas

- *Dolor*: experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con lesión tisular real o potencial, o que se describe ocasionada por dicha lesión.⁶
- *Dolor nociceptivo*: sensación desagradable resultado de la estimulación de receptores sensitivos específicos o nociceptivos localizados en los tejidos donde las vías nerviosas involucradas están intactas.⁷ Puede ser somático o visceral: el *somático* se origina por una lesión a nivel de la piel, los músculos, ligamentos, articulaciones o huesos y es localizado y no se acompaña de reacciones vegetativas; el *visceral* es el resultado de la lesión de órganos internos, se caracteriza por ser difuso, con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina y se acompaña de reacciones vegetales.⁸ El dolor nociceptivo puede presentarse como dolor agudo posoperatorio, postraumático, cólico (renal, biliar, menstrual, dental, ótico), o dolor crónico: por enfermedades oncológicas y no oncológicas como artritis reumatoide, dolor osteomuscular y migraña.

¹Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI)

²Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades, CMN SXXI

³Unidad de Servicios Farmacéuticos Profesionales, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

⁴Coordinación de Investigación en Salud

⁵Unidad de Medicina Familiar 10

Autores 1, 2, 4 y 5, Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con: Svetlana Vladislavovna Doubova.

Tel: (55) 5627 6900, extensión 21074.

Correo electrónico: svetlana.doubova@imss.gob.mx

Palabras clave

- ✓ analgésicos no opioides
- ✓ dolor

Key words

- ✓ non-narcotic analgesics
- ✓ pain

- *Dolor crónico*: sensación desagradable por al menos un mes, aún después de desaparecer la lesión.⁹
- *Intensidad del dolor*: se puede medir con una escala análoga visual (EAV), la cual consiste en una línea horizontal de 100 mm.¹⁰ De 0 a 4 mm = ausencia de dolor, 5 a 44 mm = dolor leve; 45 a 74 mm = dolor moderado; 75 a 100 mm = dolor intenso.¹¹ Existe buena correlación entre EAV y otras escalas para medir el dolor, como la verbal descriptiva (ausencia de dolor, dolor leve, moderado y intenso) y la verbal numérica (0-10); aunque la EAV tiene mayor sensibilidad.^{12,13}

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistematizada de bibliografía, donde las palabras clave fueron *non-narcotic analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, adverse effects, management of pain*. Se consultaron las bases de datos Medline, Ovid y Cochrane Library. Así mismo, se efectuó una búsqueda dirigida de guías para la práctica clínica publicadas en diferentes páginas electrónicas. Se identificaron 18 revisiones sistemáticas, nueve metaanálisis, 82 ensayos clínicos controlados sobre AINEs y 10 guías sobre manejo del dolor.

La categoría de la literatura fue clasificada de acuerdo con los criterios acerca del nivel de evidencia de las guías para los usuarios de la literatura médica,¹⁴ donde I-a equivale a evidencia derivada de metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y gradualmente el nivel de evidencia disminuye hasta llegar al nivel IV, que representa opiniones o recomendaciones de expertos.* El material fue distribuido a cada uno de los expertos, quienes con base en la lectura crítica y el consenso elaboraron las recomendaciones.

Tratamiento con ANOP (algoritmo)

La numeración consecutiva en la guía clínica identifica los conceptos o el sustento de las recomendaciones. Los números romanos identifican la categoría de la evidencia y las letras la fuerza de la recomendación.¹⁴

1. *Evaluación del dolor*. Evaluar el dolor mediante interrogatorio y exploración clínica para establecer el origen, tipo e intensidad⁷ (IV, D).

2. *Evaluación del perfil de riesgo del paciente para la aparición de efectos adversos con ANOP*

a) Los pacientes con antecedentes de eventos gastrointestinales (úlceras, sangrado, perforación), infección por *Helicobacter pylori*, edad de 60 años o más o uso de múltiples AINEs (incluso el uso conjunto de AINES y aspirina en dosis bajas) o consumo elevado de bebidas alcohólicas y tabaco, tienen un riesgo mayor de presentar efectos adversos gastrointestinales como dispepsia, pirosis, ardor epigástrico, úlceras y sangrado gastrointestinal; además, el riesgo se incrementa entre más factores de riesgo tiene el paciente. En pacientes sin factores, el riesgo anual de complicaciones gastrointestinales es de 0.8 %, con uno es de 2 %, con tres de 10 % y con los cuatro es de 18 %^{15,16} (Ia, A),¹⁷(Ib, A),^{18,19} (Iib, B),²⁰ (III, C).

b) Los pacientes con antecedentes de enfermedad hipertensiva o cardíaca (angina inestable, antecedentes de infarto del miocardio), enfermedad renal o accidente cerebral preexistente tienen un riesgo mayor de desarrollar efectos adversos cardiovasculares durante el tratamiento con AINEs, como agravamiento de hipertensión o de la angina inestable, presencia de edema, infarto del miocardio, accidente cerebral o muerte inesperada²¹⁻²³ (III, C),^{24,25} (Ia, A).

c) Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal, hepática, gota, insuficiencia cardíaca o diabetes preexistente o con disminución de la depuración de creatinina (< 50 mL/minuto) tienen un riesgo mayor de desarrollar efectos adversos renales durante el tratamiento con AINEs, como edema y aumento de peso, aumento de presión arterial, elevación de creatinina, hematuria microscópica, cilindros de células epiteliales y proteinuria; y en casos avanzados, hiponatremia, hiperkalemia, nefritis e insuficiencia renal^{26,27}(III, C),²⁸ (Ib, A).

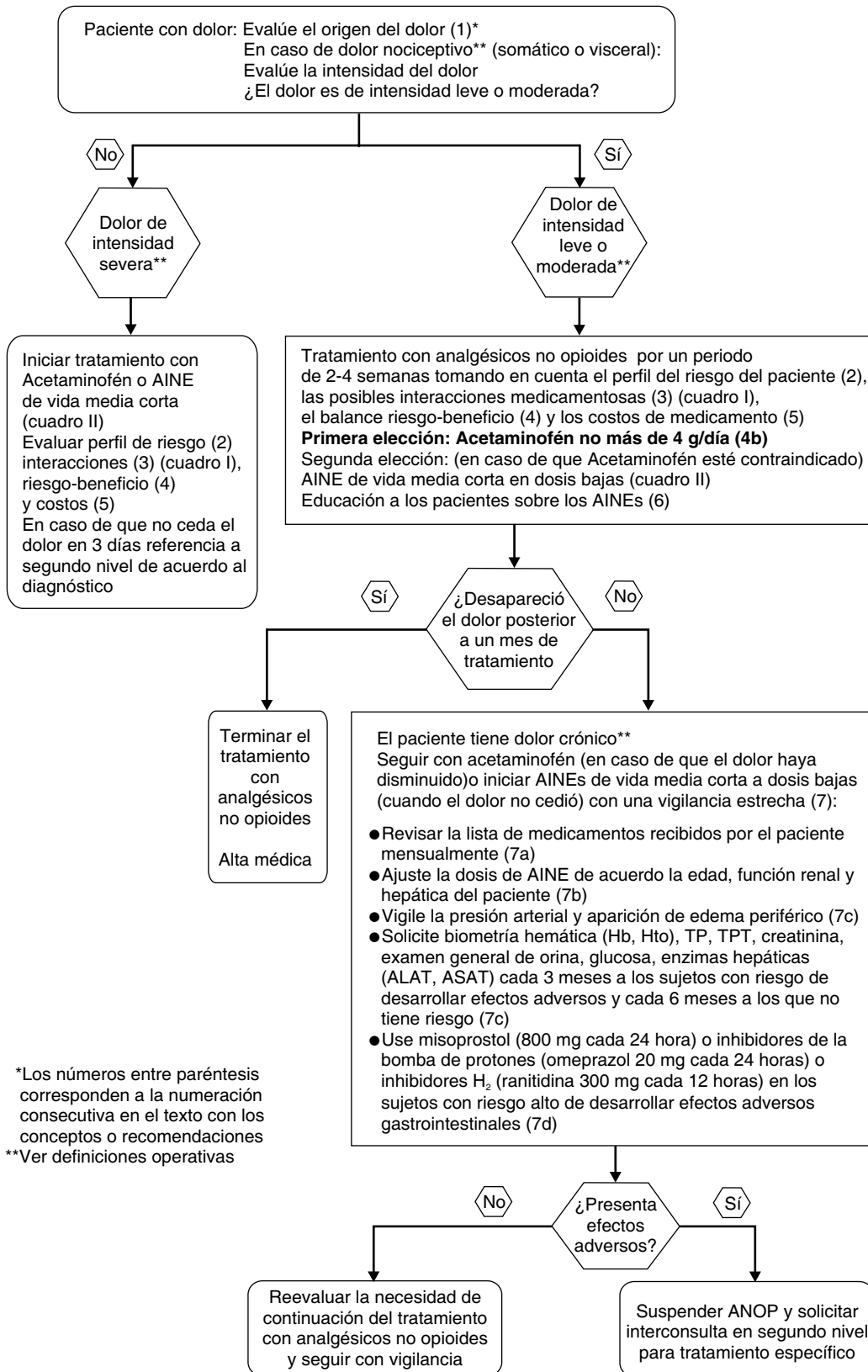
d) Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y consumo concomitante de bebidas alcohólicas tienen un riesgo mayor de desarrollar efectos adversos hepáticos, como aumento de las enzimas hepáticas o cirrosis, sobre todo si consumen acetaminofén, indometacina, aspirina, tolmetina, ketoprofeno, sulindaco, diclofenaco e inhibidores selectivos de COX-2²⁹⁻³¹ (III, C).

e) En las personas asmáticas, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, principalmente no selectivos, pueden provocar ataques agudos de asma, reacciones alérgicas rinooculares, además

*Clasificación de Shekelle P. et al (1999), modificada y utilizada en la elaboración de las Guías clínicas institucionales de 2003 (Rev Med IMSS 2003;41 [Supl]:S2)

Algoritmo
Decisión sobre la prescripción, duración y vigilancia del tratamiento con analgésicos no opioides

Svetlana Vladislavovna
 Doubova et al. Guía
 para utilización de
 analgésicos no opioides



*Los números entre paréntesis corresponden a la numeración consecutiva en el texto con los conceptos o recomendaciones
 **Ver definiciones operativas

de angioedema periorbital y urticaria (alergia cruzada)³² (IIa, B),³³ (III, C). En la mayoría de estos pacientes los inhibidores selectivos de COX-2 son bien tolerados³⁴ (IIb, B)³⁵ (Ia, A).

f) Los adultos mayores tienen un riesgo mayor de presentar cualquiera de los efectos adversos por AINEs debido a los cambios farmacocinéticos y a la frecuente polifarmacia en este grupo³⁶ (III, C). En adultos mayores no se debe usar indometacina, ketorolaco, ácido mefenámico, naproxeno,

piroxicam, oxaprozina, ya que pueden provocar más daño que beneficios³⁷ (IV, D). Además, es inapropiado el uso de AINEs en pacientes geriátricos en las siguientes condiciones: antecedentes de úlcera péptica y los que reciben warfarina, por tiempo prolongado en adultos mayores con enfermedad renal crónica, antecedente de insuficiencia cardíaca o de accidente cerebral^{37,38} (IV, D). g) Las mujeres embarazadas deben evitar el consumo de AINEs al final del embarazo, debido a posible cierre del conducto arterioso³⁹ (Ia, A).

La historia clínica debe documentar y especificar los posibles efectos adversos durante el tratamiento con ANOP. Estos riesgos deben ser claramente explicados al paciente⁴⁰ (IV, D).

3. *Revisión de la lista de medicamentos (prescritos y automedicados)*. El propósito es identificar las posibles interacciones medicamentosas (cuadro I). Debido a que su unión a proteínas es de 90 %, los ANOP principalmente los AINEs (con excepción de los paraaminofenoles, tales como acetaminofén) presentan interacciones farmacológicas con un gran número de medicamentos que tienen alto grado de unión a proteínas, como hipoglucemiantes, anticoagulantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y anticonvulsivos.

a) Los AINEs disminuyen la eficacia de los medicamentos antihipertensivos, como IECA, beta bloqueadores y los diuréticos de asa y tiazídicos, elevando la presión arterial aproximadamente en 5 mm Hg; por lo que en estos pacientes debe controlarse la presión arterial y la dosis se debe ajustar cuando se combina con AINEs. Estas interacciones son clínicamente importantes debido a que la elevación de presión diastólica en promedio de 5-6 mm Hg durante años puede estar asociada con más de 60 % de aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y de 15 % de accidente cardiovascular²¹ (II, C),²⁴ (Ia, A),^{41,42} (III, C),⁴³ (IIb, B).

b) La terapia concomitante de AINEs con anticoagulantes (warfarina, acenocumarina) o corticosteroides incrementa siete veces el riesgo de sangrado gastrointestinal, lo que convierte esta interacción medicamentosa en una interacción clínicamente importante, por lo que estas combinaciones deben evitarse^{44,45} (Ia, A y IIb, B).

c) El riesgo de nefrotoxicidad aumenta cuando los AINEs se dan en combinación con inhibidores de la ECA, ciclosporina (diclofenaco-ciclosporina) o diuréticos ahorradores de potasio (indometacina-triamterene)⁴⁶⁻⁴⁹ (III, C).

Cuadro I
Interacciones medicamentosas de los antiinflamatorios no esteroideos

Interacción	Efectos	Recomendaciones
AINEs + betabloqueadores + inhibidores de la ECA + diuréticos de asa + diuréticos tiazídicos	Disminución del efecto antihipertensivo y diurético Hiperkalemia o insuficiencia renal aguda	-Aumente la dosis de los antihipertensivos -Vigile la función cardiovascular y presión arterial para identificar elevación de ritmo cardíaco y bradicardia -Solicite examen general de orina y creatinina -Vigile aparición de edema periférico y aumento de peso
AINEs + anticoagulantes + corticosteroides	Incremento en el riesgo de presentar sangrado gastrointestinal	-Evite uso concomitante -Solicite niveles de tiempo de protombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT)
AINEs + inhibidores de ECA + ciclosporina + diuréticos ahorradores de potasio	Aumento en el riesgo de nefrotoxicidad	-Evite su uso concomitante -Solicite examen general de orina y creatinina
AINEs + digoxina + metotrexate + litio	Aumento de niveles plasmáticos de estos medicamentos, que aumentan el riesgo de su toxicidad	-Evite uso concomitante -Disminuya la dosis de estos medicamentos cuando se administren con AINEs -Vigile niveles de creatinina -Vigile los síntomas de la toxicidad de estos medicamentos
AINEs + sulfonilureas	Aumenta el riesgo de hipoglucemia	-Vigile los niveles de glucosa en sangre
AINEs + ketorolaco	Aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal	-Está contraindicado el uso concomitante de ketorolaco con otros AINEs
Ibuprofeno + ácido acetilsalicílico	Disminuye efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico	-No se recomienda su uso concomitante

d) La terapia concomitante de AINEs con litio, metotrexate y digoxina aumenta los niveles plasmáticos de estos medicamentos y su toxicidad. La probabilidad de esta interacción es mayor en adultos mayores y pacientes con alteraciones renales^{46,47,50} (III, C),⁵¹ (Ib, B).

e) La terapia concomitante de AINEs con sulfonilureas aumenta el riesgo de hipoglucemia, debido a inhibición del metabolismo y desplazamiento de su unión con proteínas de estos hipoglucemiantes⁵² (Ib, B).

f) El riesgo de sangrado gastrointestinal aumenta significativamente cuando los AINEs se dan en combinación con ketorolaco⁵³ (IIa, B).

g) La terapia concomitante de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno disminuye el efecto cardioprotector de aspirina⁵⁴ (Ib, A).

4. *Evaluación de riesgo-beneficio y la toma de decisión.* Los ANOP son medicamentos que tienen únicamente acción sintomática (analgésica y antiinflamatoria) y no modifican la fisiopatología de las enfermedades como la osteoartritis, artritis reumatoide, etcétera^{55,56} (III, C).

a) No hay diferencias importantes en la eficacia clínica entre los ANOP en el manejo del dolor relacionado con varios padecimientos⁵⁷⁻⁶⁶ (Ia, A). Se ha encontrado que tienen un techo analgésico, por lo que después de alcanzar la dosis terapéutica máxima no es posible aumentar su efecto^{67,68} (III, C); sin embargo, se ha identificado que los ANOP tienen diferencias respecto a su toxicidad y el riesgo aumenta con dosis altas^{24,69,70} (Ia, A),⁷¹ (Ib, B).

b) Se recomienda iniciar tratamiento con ANOP en pacientes con dolor leve o moderado de origen nociceptivo⁷² (IV, D). Existe evidencia para recomendar acetaminofén como analgésico de primera elección en el manejo del dolor nociceptivo; el acetaminofén a dosis bajas ha demostrado ser seguro, pero deberá vigilarse su potencial toxicidad hepática.^{59,66,69} (Ia, A). La dosis máxima a usar es no mayor de 4 g/día⁴⁸ (IV, D).

c) Cuando el acetaminofén no controla el dolor suficientemente o está contraindicado (enfermedad hepática, alcoholismo, alergia a este medicamento) se recomienda prescribir el AINE menos tóxico (IV, C). Se ha encontrado que los AINEs de vida media intermedia y prolongada (≥ 4 horas) tienen un riesgo mayor para desarrollar efectos adversos que aquellos con vida media corta (< 4 horas)^{17,42,73-75} (III, C), por lo

Cuadro II
Vida media y dosis de los analgésicos no opioides

	Dosis mínima	Dosis máxima
AINEs de vida media corta (< 4 horas)		
Acetaminofén*	2000 mg/día en 4 dosis	4000 mg/día en 4 dosis
Ácido tiaprofénico	300 mg/día en 2 dosis	600 mg/día en 2 dosis
Diclofenaco potásico	50-100 mg/día en 2-3 dosis	200 mg/día en 2-3 dosis
Ibuprofeno	600-1200 mg/día en 3-4 dosis	2400 mg/día en 3-4 dosis
Ketoprofeno*	800 mg/día en 3 dosis No por más de 10 días	1200 mg/día en 3 dosis No por más de 10 días
Metamizol (dipirona)	1500 mg en 3 dosis	3-4 g/día. No por periodos prolongados
Tolmetina	1200 mg/día en 3 dosis	1800 mg/día en 3 dosis
AINEs de vida media intermedia y prolongada (≥ 4 horas)		
Ácido acetilsalicílico	1300 mg/día en 3-4 dosis	2600 mg/día en 3-4 dosis
Celecoxib*	100-200 mg/día en 2 dosis	400 mg/día en 2 dosis
Diclofenaco sódico (retard)	100 mg/día en 1 o 2 dosis	200 mg/día en 1 o 2 dosis
Etoricoxib*	60-90 mg/día en 1 dosis	120 mg/día en 1 dosis No por más de 7-14 días
Etodolaco	600 mg/día en 3 dosis	1000-1200 mg/día en 3 dosis
Indometacin	25-50 mg/día en 2-3 dosis	150 mg/día en 2-3 dosis
Ketorolaco*	10 mg/día en 3-4 dosis No por más de 7 días	40 mg/día en 3-4 dosis No por más de 5 días
Lumiracoxib	100 mg/día en 1 dosis	400 mg/día en una dosis
Meloxicam	7.5 mg/día en 1 dosis	15 mg/día en 1 dosis
Naproxeno	250 mg/día en 2-3 dosis No por más de 10 días o por más de 6 meses en casos crónicos	1000 mg/día en 2-3 dosis No por más de 10 días o por más de 6 meses en casos crónicos
Piroxicam	20 mg/día en una dosis o en 2 dosis	40 mg/día en 2 dosis No por más de 7 días
Sulindaco*	200 mg/día en 2 dosis No por más de 7 a 10 días	400 mg/día en 2 dosis No por más de 7 días
Tenoxicam	20 mg/día en 1 dosis	40 mg/día en 1 dosis No por más de 2 días

* Requiere ajustar dosis en pacientes con función renal o hepática alterada

** Las dosis que se indican son por vía oral

** Construida por los autores basando en los datos de Thomson MICROMEDEX 2006 y Martindale. The complete drug reference. 34th edition. London, England: Pharmaceutical Press; 2004

Por su valioso apoyo en la evaluación externa de la guía, los autores agradecen al Dr. Antonio Fraga Mouret, jefe del Servicio de Reumatología, a la Dra. María G. Campos Lara, jefa de la Unidad de Farmacología, a la Dra. María Eugenia Galván Plata, del Servicio de Medicina Interna; los tres adscritos al Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del IMSS. Así como a la Dra. María Luisa Peralta Pedrero, de la Unidad de Investigación Epidemiológica y Servicios de Salud, y al Dr. Ernesto García Landeta, de la UMF 10

que se recomienda, como segunda elección la prescripción de un AINE de corta duración en la mínima dosis terapéutica (IV, D) (cuadro II). El ibuprofeno en dosis bajas parece tener mejor tolerancia gástrica que otros AINEs^{69,70} (Ia, A).

d) La excepción es dipirona (metamizol), que a pesar de tener una vida media corta no debe utilizarse como fármaco de primera elección debido al riesgo mayor de provocar efectos adversos hematológicos como agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica⁷⁶⁻⁷⁸ (III, C), por lo que en algunos países fue retirado.⁷⁹

e) A los pacientes de cualquier edad con un riesgo mayor de presentar efectos adversos gastrointestinales o cuando está contraindicado o es inefectivo el acetaminofén, se puede recomendar el uso de AINEs del grupo de inhibidores selectivos de COX-2^{80,81} (IV, D) que en general tienen mejor tolerancia gástrica a corto plazo (≤ 6 meses); sin embargo, a largo plazo o cuando se usan en forma conjunta con dosis cardioprotectoras de aspirina (< 300 mg/día), los efectos gastrointestinales no son diferentes⁸² (Ia, A). Además, la evidencia sugiere que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar efectos cardiovasculares severos (infarto del miocardio), sobre todo con aumento de la dosis, por lo que estos medicamentos están contraindicados en quienes se ha identificado riesgo de presentar efectos adversos cardiovasculares⁸³⁻⁸⁵ (Ia, A).

f) Respecto a los antiinflamatorios de aplicación tópica, su mayor eficacia es en las primeras dos semanas de uso en caso de dolor provocado por osteoartritis. Los estudios aleatorizados controlados en este tipo de pacientes no han mostrado ninguna superioridad comparados con placebo cuando se utilizan a largo plazo⁸⁶ (Ia, A).

5. *Evaluación de los costos.* Se ha encontrado diferencia significativa en los costos de los diferentes ANOP. Sin embargo, no existe evidencia de que las preparaciones farmacéuticas más caras tengan mayor eficacia^{87,88} (III, C).

6. *Educación a los pacientes y sus familiares sobre ANOP.* Con el propósito de reducir la automedicación y mejorar la identificación de los efectos adversos por los pacientes, es necesario proporcionarles educación acerca de los riesgos y beneficios de los ANOP⁸⁹ (IV, D). Además, al prescribir estos medicamentos se recomienda proporcionar al paciente una receta de información con las instrucciones claras y prácticas sobre la dosis, hora-

rio, la duración del tratamiento, especificando su relación con la ingesta de alimentos (IV, C).

7. *Manejo y vigilancia de los pacientes con prescripción de los ANOP para dolor crónico.*

a) A los pacientes que requieren tomar ANOP en forma crónica se recomienda cada mes realizar la revisión de los medicamentos prescritos y automedicados, con el propósito de reevaluar lo siguiente⁹⁰ (IV, C): si la prescripción de los ANOP y la dosis sigue estando indicada o debe ser suspendida o modificada; si existe duplicación en el tratamiento, por distintos nombres comerciales o presentaciones combinadas; si hay interacciones medicamento-enfermedad y medicamentosas clínicamente importantes en la lista de fármacos que está recibiendo el paciente.

b) Se recomienda ajustar la dosis de ANOP de acuerdo a la comorbilidad y edad:

- En pacientes con enfermedades múltiples o renales se debe evaluar la función renal con la fórmula de Cockcroft-Gault ($CL_{Cr} = [140 - \text{edad} (\text{años})] \times \text{peso} (\text{kg}) / [72 \times \text{niveles de creatinina sérica} (\text{mg/dL})] \{ \times 0.85 \text{ en mujeres} \}$).⁹¹ Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disminución de la depuración de creatinina,⁹² debido a que en ellos se prolonga la vida media de los ANOP que se eliminan por vía renal. Por ejemplo, la dosis adecuada de ketoprofeno es 75-100 mg/día en los pacientes con depuración de creatinina menor de 20 mL/minuto⁹³ (IIb, B).

- La dosis de acetaminofén en los pacientes con función renal o hepática alterada o antecedente de alcoholismo debe reducirse en 50-75 %⁹⁴ (IV, C).

- La dosis de celecoxib en los pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse 50 %⁹⁵ (IV, D); la de etoricoxib es de 60 mg en días alternos⁹⁶ (IIb, B).

c) A todos los pacientes que están recibiendo ANOP en forma crónica se debe vigilar la presión arterial para identificar elevación y aparición de edema periférico. Se deben solicitar los siguientes estudios cada tres meses a los sujetos con riesgo de desarrollar efectos adversos y cada seis meses a los que no tienen este riesgo^{80,97} (IV, D):

- Biometría hemática, a fin de detectar sangrado gastrointestinal, y en caso de hemoglobina o hematócrito bajo, sangre oculta en heces y valorar el envío a evaluación endoscópica (IV, D).

- En los pacientes que reciben AINEs junto con anticoagulantes o corticosteroides, solicitar tiempo de protombina y tiempo parcial de trombolastina (TPT) (IV, D).

- Examen general de orina y creatinina, con el propósito de detectar efectos adversos renales (IV, D).
- Enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa (ALAT), asparato aminotransferasa (ASAT) (IV, D).
- Vigilancia de los niveles de glucemia cuando los AINEs se utilizan con hipoglucemiantes (IV, D).
- Niveles de potasio cuando se combinan los AINEs con diuréticos tiazídicos o con inhibidores de la ECA (IV, D).

d) La evidencia apoya el uso profiláctico o simultáneo de misoprostol (800 µg/24 horas), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 20 mg/24 horas) o de doble dosis de inhibidores H₂ como ranitidina (300 mg/12 horas) en los sujetos con riesgo alto de efectos adversos gastrointestinales durante el tratamiento con AINEs⁹⁸ (Ia, A). En ellos se recomienda evitar la terapia con anticoagulantes y corticosteroides⁸⁰ (Ia, A).

Referencias

1. Keys J, Beardon PH, Lau C, Lang CC, McDevitt DG. General practitioners' use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Tayside and Fife regions. *J R Soc Med* 1992;85:442-445.
2. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-1116.
3. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly. Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001;286:2823-2829.
4. Glazier RH, Dalby DM, Badley EM, Hawker GA, Bell MJ, Buchbinder R, Lineker SC. Management of common musculoskeletal problems: a survey of Ontario primary care physicians. *CMAJ* 1998;158:1037-1040.
5. Anderson GM, Beers MH, Kerluke K. Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. *J Eval Clin Pract* 1997;3:283-294.
6. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Second edition. Seattle: IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press; 1994.
7. AGP panel on chronic pain in older persons. The management of chronic pain in older persons. American Geriatrics society. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:635-651.
8. Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral and neural mechanisms of nociception. En: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. Third edition. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 13-44.
9. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En: Bonica JJ, editor. The management of pain. Second edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 18-27.
10. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1988;18:1007-1019.
11. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4:407-414.
12. Banos JE, Bosch F, Canellas M, Bassols A, Ortega F, Bigorra J. Acceptability of visual analogue scales in the clinical setting: a comparison with verbal rating scales in postoperative pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989;11:123-127.
13. Brevik EK, Bjornsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain* 2000;16:22-28.
14. Shekelle P, Woolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-595.
15. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796.
16. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
17. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;105:1078-1088.
18. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2218-24.
19. Mellemkjaer L, Blot WJ, Sorensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL, Olsen JH. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:173-181.
20. García-Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:769-772.
21. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997; 17:277-289.

22. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: An underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160: 777-784.
23. Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004;44:140-145.
24. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
25. National Institutes of Health, NIH Office of Communications and Public Liaison. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs suspended in large Alzheimer's disease prevention trial. Disponible en <http://www.nih.gov/news/or/dec2004/od-20.htm>
26. Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:85-90.
27. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects on anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643-652.
28. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam and sulindac in patients with asymptomatic renal failure: a prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 1990;112:568-576.
29. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005;28:227-240.
30. Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med* 1998;105:17S-21S.
31. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003;7:401-413.
32. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:678-685.
33. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 913-21.
34. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angio-edema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95: 154-158.
35. West PM, Fernández C. Safety of COX-2 inhibitors in asthma patients with aspirin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2003;37:1497-501.
36. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-263.
37. McLeod PJ, Huang AR, Tambllyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997;156:385-391.
38. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163: 2716-2724.
39. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824-829.
40. Takahiro H, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, Kamberg CJ, MacLean CH, Young RT, Adams J, Reuben DB, Avorn J, Wenger NS. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004;140:714-720.
41. Chennavasin P, Seiwel R, Brater DC. Pharmacokinetic and dynamic analysis of the indomethacin-furosemide interaction in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:77-81.
42. Sturmer T, Erb A, Keller F, Günter KP, Brenner H. Determinants of impaired renal function with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of half-life and other medications. *Am J Med* 2001;111:521-527.
43. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-1112.
44. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-740.
45. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-1670.
46. Kovarik JM, Mueller EA, Gerbeau C, T et al. Cyclosporine and non-steroidal antiinflammatory drugs: exploring potential drug interactions and their implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 1997;37:336-343.

47. Thomson MICROMEDEX 2006.
48. Martindale. The complete drug reference. 34th ed. London, England:Pharmaceutical Press;2004.
49. Favre L, Glasson P, Riondel A, Vallotton MB. Interaction of diuretics and non-steroidal antiinflammatory drugs in man. *Clin Sci* 1983; 64:407-415.
50. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994;28:462-485.
51. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:76-84.
52. Kubacka RT, Antal EJ, Juhl RP, Welshman IR. Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. *Ann Pharmacother* 1996;30:20-26.
53. Product Information: Toradol(R), ketorolac tromethamine. Nuttley, NJ: Roche Laboratories; 1996.
54. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345:1809-1817.
55. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196-1206.
56. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-346.
57. Edwards JE, Oldman A, Smith L, Collins SL, Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral aspirin for acute pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;1.
58. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE. Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;1.
59. Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1.
60. Wienecke T, Gotzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1.
61. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 1.
62. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;1.
63. Van Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;1.
64. Watson M, Brookes ST, Faulkner A, Kirwan J. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996;1.
65. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;1.
66. Towheed TE, Hochberg MC, Shea BJ, Wells G. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997; 1.
67. Walker JS. NSAID an update on their analgesic effects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:855-860.
68. Puhlmann U, Schäfer D, Ziemann C. ?Update on COX-2 inhibitor patents with a focus on optimized formulation and therapeutic scope of drug combinations making use of COX-2 inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2006;16:403-430.
69. Lewis SC, Langman MJS, Laporte JR, Matthews JNS, Raulins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320-326.
70. Henry D, Lim LL, Lim LL, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-1566.
71. García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-576.
72. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1970-1873.
73. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: An underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777-784.

74. Furst DE. Clinical significance of long versus short serum half-lives in NSAIDs. In: Famaey JP, Paulus HE, editors. Therapeutic applications of NSAIDs: subpopulations and new formulations. Oxford: Oxford University Press; 1998:359-383.
75. Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:85-90.
76. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, Stricker BH. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1999;159:369-374.
77. Backstrom M, Hagg S, Mjorndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:239-245.
78. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;165:869-874.
79. FDA Compliance Policy Guide. Sec. 460.200 Pharmacy Compounding. Disponible en <http://www.pharmwatch.org/comp/cpg.shtml>
80. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005;111:1713-1716.
81. American Academy of Orthopaedic Surgeons. AAOS clinical practice guideline on osteoarthritis of the knee. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2003. 17 p. Disponible en <http://www.guidelines.gov>
82. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;1.
83. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006;99:132-140.
84. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-2029.
85. Nielsen OH, Ainsworth M, Csillag C, Rask-Madsen J. Systematic review: coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs or no cyclooxygenase inhibitors in gastroenterological high-risk patients? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:27-33.
86. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004;329:1-6.
87. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL, Chalmers TC. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154:157-163.
88. Gotzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Controlled Clin Trials* 1989;10:31-56.
89. WHO. Essential drugs and medications policy. EDM-18 Public education in drug use: a growing need. Primary Care Electronic Library 2005. Disponible en <http://www.who.int/medicines/information/infmonitor.html>
90. Hogan DB. Revisiting the O complex: urinary incontinence, delirium and polypharmacy in elderly patients. *Can Med Assoc J* 1997;157:1071-1077.
91. Drug Information Branch, Center for Drug Evaluation and Research: Guidance for Industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling, 1998. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
92. Fang LS. Management of the patient with chronic renal failure. En: Goroll AH, Mulley AG, editors. Primary care medicine. Philadelphia: Lippincott; 2000.
93. Skeith KJ, Dasgupta M, Lange R, Jamali F. The influence of renal function on the pharmacokinetics of unchanged and acyl-glucuro conjugated ketoprofen enantiomers after 50 and 100 mg racemic ketoprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:163-169.
94. AGS Panel on persistent pain in older persons. The management of persistent pain in older persons. *JAGS* 2002;50:S205-224.
95. Food and Drug Administration. New drug application #20998: clinical pharmacology/bio pharmaceutics review section celecoxib. Bethesda: FDA; 1998.
96. Agrawal NG, Rose MJ, Matthews CZ, Woolf EJ, Porras AG, Geer LA, Larson PJ, Cote J, Dilzer SC, Lassetter KC, Alam I, Petty KJ, Gottesdiener KM. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1136-1148.
97. Ruoff G. Management of pain in patients with multiple health problems: a guide for the practicing physician. *Am J Med* 1998;105:53-60.
98. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;1. 