

Conceptos claves sobre antinflamatorios en Cuidados Paliativos.

Conceptos claves sobre antinflamatorios en Cuidados Paliativos

Karla Escalona Albornoz- Médica Internista y Paliativista.
UCP – Hospital San Pablo
MINSAL- DIVAP

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

1. Revisión del concepto del dolor y recomendación terapéutica de la OMS.
2. Mecanismo de acción de los AINES
3. Evidencia del uso de analgésicos no opioides
4. Conclusiones

Hoja de Ruta

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

Dolor

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial.

International Association for the Study of Pain 2020

Actualización de la definición de dolor

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

Dolor

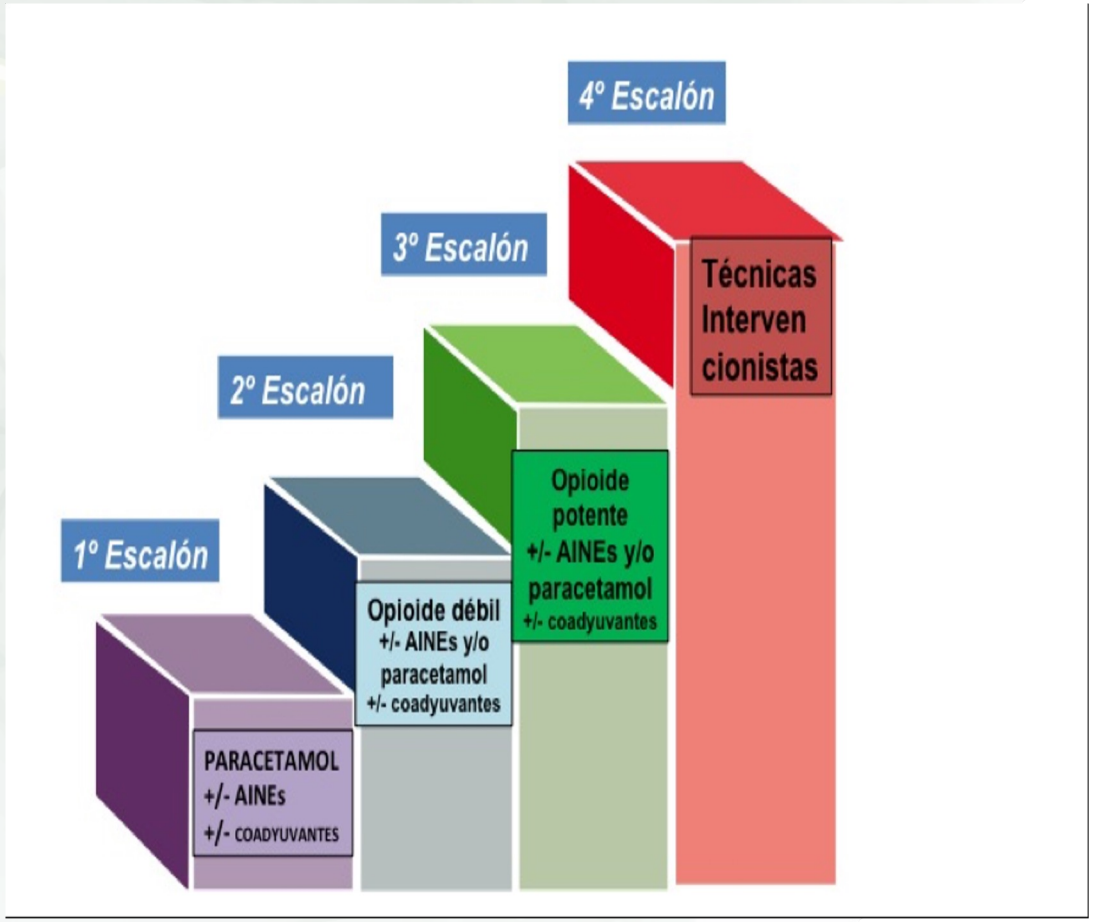
- 80% pacientes con VIH/SIDA
- 60 % pacientes con ECV – EPOC
- 50 – 90% de los pacientes con cáncer[1]
  - 33% - 40% Sobrevivientes del cáncer[2] → Dolor crónico[3]
  - 66% Cáncer avanzado[2] → 55% dolor moderado a severo

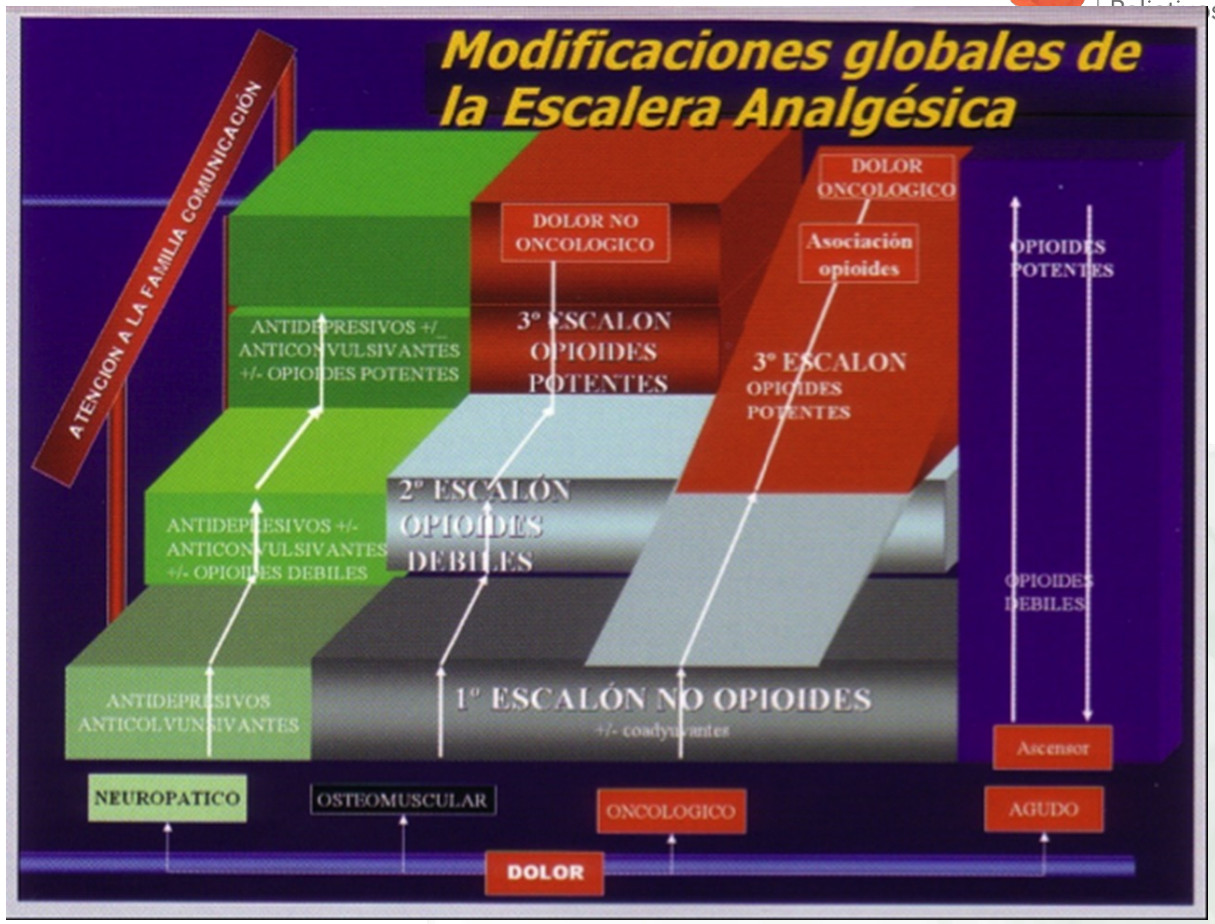
QOL

1.Bruera ED, Portenoy RK: Cancer pain. Assessment and management. 2nd edition; New York: Cambridge University Press 2010
2.Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. Eur J Pain. 2019;23:660–668.
3..Løyland B, Miaskowski C, Paul SM, Dahl E, Rustøen T. The relationship between chronic pain and health-related quality of life in long-term social assistance recipients in Norway. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil 2010;19:1457–1465

Impacto del dolor en Cuidados Paliativos

Sociedad Médica Cuidados Paliativos





Escalera analgésica OMS 1986

Ascensor analgésico

Alivio del dolor:

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

- 71 – 100% con **escala analgésica de la OMS**[4]

  30% pueden permanecer con dolor, tener efectos adversos a drogas o ambos[4]

  - Sub tratados 1/3
    - Inadecuada atención del dolor
    - Inequidad en el acceso a opioides

- Extensa evidencia de efectividad de fármacos opioides.
  - en fármacos no opioides…escasa evidencia de su efectividad.

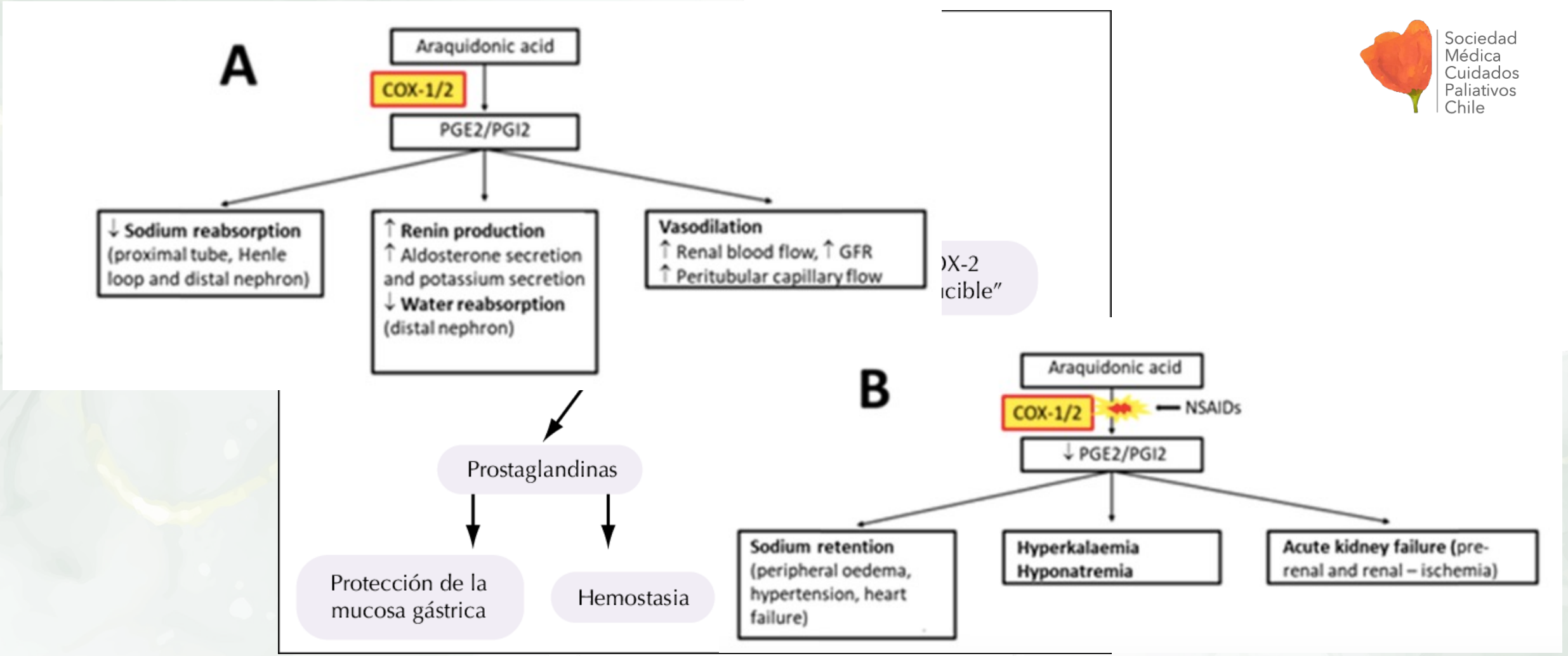
4. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S: Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and eUology. Pain 2001; 93: 247–57

¿ Respuesta analgésica suficiente?

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

ANTINFLAMATORIOS





Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

5. Ribeiro, H., Rodrigues, I., Napoleão, L., Lira, L., Marques, D., Veríssimo, M., Andrade, J. P., & Dourado, M. (2022). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *150*, 112958. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112958

i-Cox 1-2 tienen un alto impacto CV, GI y Renal.

i-Cox1

- AAS
  - Antiplaquetario
  - EA: cutáneo +++, sangrado, GI, pulmonar y hematológico

i-Cox2 altamente selectivo

- Celecoxib, etoricoxib
  - Inflamación
    - EA: : GI, sangrado, pulmonar, hematológico, CV (+++)

i.Cox1, i-Cox2

- Piroxicam, indometacina, Diclofenaco, Ibuprofeno
  - Antiinflamatorio
    - EA: GI, sangrado, pulmonar, hematológico, cutáneo ++

i-Cox 2 selectivo

- Meloxicam, naproxeno
  - Inflamación
    - EA: GI, sangrado, pulmonar, hematológico, CV (+)

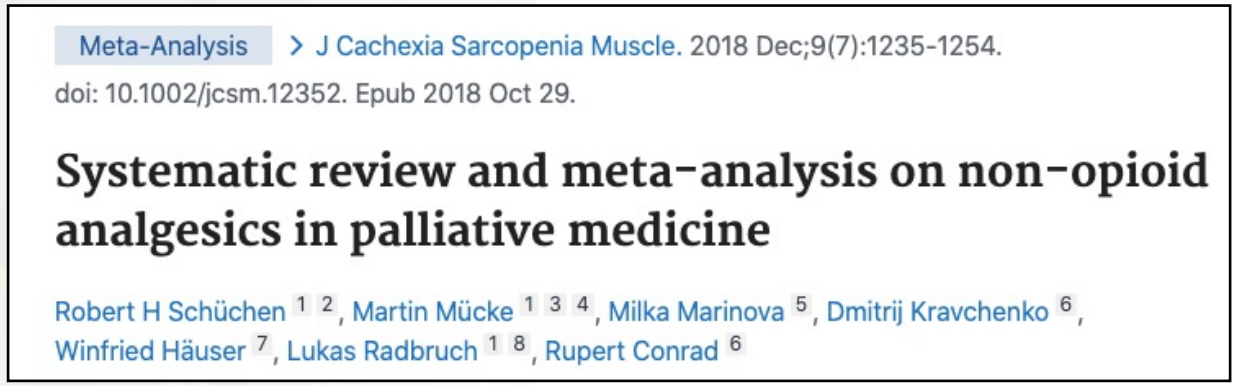
Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

5. Ribeiro, H., Rodrigues, I., Napoleão, L., Lira, L., Marques, D., Veríssimo, M., Andrade, J. P., & Dourado, M. (2022). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *150*, 112958. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112958

Alta variabilidad de Efectos adversos (EA) según bloqueo COX

AINES

- RS fármacos no opioides en dolor oncológico: 1994[6], 2005[7] y 2017[8]
  - Evidencia insuficiente para desaconsejar o recomendar.



9

6. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of non- steroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1994;12:2756–2765.
7. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2005; Issue 2:Art. No.: CD005180. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD005180.
8. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for can- cer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;Issue 7:Art. No.: CD012638. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858. CD012638.pub2.
9. Schüchen, R. H., Mücke, M., Marinova, M., Kravchenko, D., Häuser, W., Radbruch, L., & Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, *9*(7), 1235–1254. https://doi.org/10.1002/jcsm.12352

Escasa investigación de AINES en CP

Meta-Analysis > J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Dec;9(7):1235-1254.
doi: 10.1002/jcsm.12352. Epub 2018 Oct 29.

Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine

Robert H Schüchen [1 2], Martin Mücke [1 3 4], Milka Marinova [5], Dmitrij Kravchenko [6], Winfried Häuser [7], Lukas Radbruch [1 8], Rupert Conrad [6]

Table 1 Inclusion criteria

Study design
Randomized-controlled trials
Double blinded
Non-opioid analgesics at any dose, using any application route (oral, intravenous, intramuscular, and as suppository)

Participants
Adult participants, >18 years
In palliative and supportive care settings
Diagnosed with any advanced or end-stage medical disease (e.g. cancer, HIV, heart disease, liver disease, and lung disease)

RS
- PUBMED, MEDLINE, PSycINFO, EMBASE
- 5991 estudios → 43 incluidos (n: 2925 pacientes)
- Sólo dolor oncológico
- 25% estudios de dosis única (max. → 6 semanas)

9. Schüchen, R. H., Mücke, M., Marinova, M., Kravchenko, D., Häuser, W., Radbruch, L., & Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 9(7), 1235–1254. https://doi.org/10.1002/jcsm.12352

RS analgésicos no opioides

PARACETAMOL

- PCT vs Placebo--> NS en reducción del dolor
- PCT + Opioide débil: 2 estudios
  - Preparados combinados
  - Codeína vs preparado combinado
- PCT + Opioide fuerte vs Opioide fuerte + Placebo→ sin diferencia en dolor

Table 2 Characteristics of included studies

Opioid + acetaminophen					
Study	Design	No.	Drugs compared	Result	Adverse events
Axelsson and Borup[20]	MD 7 days, X	42	Morphine + APAP (1000 mg) p.o. Morphine + placebo	No difference ($P = 0.22$)	Ø
Chary *et al.*[24]	MD 4 days, P	24	Codeine (100/200/300 mg) p.o. Codeine + APAP (60 + 600 mg) p.o.	Pain relief in all treatments; C 300 superior to C 100	More side effects under higher codeine dosage ($P = 0.14$)
Cubero and del Giglio[25]	MD 7 days, P	50	Methadone + APAP (750 mg) p.o. Methadone + placebo	No difference ($P = 0.57$)	No difference
Israel *et al.*[30]	MD 5 days, X	31	'Strong' opioid + APAP (1000 mg) p.o. 'Strong' opioid + placebo	No difference ($P = 0.6$)	No difference
Stambaugh[48]	SD, X	29	Butorphanol + APAP (4/650 mg) p.o. APAP (650 mg) p.o. Butorphanol (4 mg) p.o. Placebo	Sig. pain relief only in B + APAP ($P < 0.05$); B + APAP superior to APAP ($P < 0.05$)	Fewer side effects (sedation) with APAP
Stockler *et al.*[53]	MD 2 days, X	34	'Strong' opioid + APAP (1000 mg) p.o. 'Strong' opioid + placebo	Higher pain relief with APAP (in one pain scale); (VNS: $P = 0.03$)/(VAS: $P = 0.09$)	No difference
Tasmacioglu *et al.*[56]	MD 1 day, P	43	Morphine (PCA) + APAP (1000 mg) i.v. Morphine (PCA) + placebo	No difference in pain ($P > 0.05$) or morphine consumption ($P = 0.95$)	No difference

9. Schüchen, R. H., Mücke, M., Marinova, M., Kravchenko, D., Häuser, W., Radbruch, L., & Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, *9*(7), 1235–1254. https://doi.org/10.1002/jcsm.12352

Evidencia limitada para el uso de PCT en dolor oncológico

METAMIZOL

- Ampliamente usado en dolor post qx.[10]
- Eliminado de EEUU y Londres por agranulositosis
  - RAM 1,1 caso x 1 mil después de 1 semana de tratamiento[11]
- Dipirona 1 y 2 g cada 8 h x 7 días → reducción del dolor basal (S)
- Dipirona 2 g cada 8 h = Morfina 10 mg cada 4 h
- Dipirona 500 mg cada 6 h + Morfina 10 mg cada 4 vs Morfina sola → (p >0,001)

Dipyrone					
Study	Design	No.	Drugs compared	Result	Adverse events
Duarte Souza *et al.*[27]	MD 2 days, X	34	Morphine + dipyrone (500 mg) p.o. Morphine + placebo	Higher pain relief with dipyrone ($P < 0.001$)	No difference
Rodriguez *et al.*[43]	MD 7 days, P	121	Dipyrone (1000 mg) p.o. Dipyrone (2000 mg) p.o. Morphine (10 mg) p.o.	Pain relief (all $P < 0.001$); higher pain relief with D2g and M than D1g; no difference between D2g and M	Lower rate of side effects with D (not significant)

10. Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA. Nonopioid analgesics for postoperative pain management. Curr Opin Anaesthesiol 2014;27:513–519.
11. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. Metamizole: a re- view profile of a well-known "forgotten" drug. Part II: clinical profile. Biotechnol Biotechnol Equip 2013;27:3605–3619.

Evidencia contundente para el uso de Metamizol

AINES

Monoterapia

- 26 estudios (2252) con dolor oncológico: AINES vs placebo u otro analgésico
  - Diclofenaco (100 – 200 mg/d) → efecto analgésico S
  - Naproxeno: dosis única de 500 mg vs Placebo → efecto analgésico S
  - Ketorolaco (10 mg vo y 10 – 90 mg im) vs placebo → efecto analgésico S
- Sin superioridad significativa ningún AINE

Various NSAIDs					
Study	Design	No.	Drugs compared	Result	Adverse events
Bergmann *et al.*[21]	SD, X	43	Naproxen (500 mg) p.o. Placebo	Higher pain relief with naproxen ($P = 0.001$)	None
Levick *et al.*[33]	MD 3 days, P	143	Naproxen (550 mg) p.o. Naproxen (275 mg) p.o. (initial all 550 mg)	Higher pain relief with 550 mg (for 'responders' $P = 0.05$)	No difference; mild, primarily gastrointestinal
Minotti *et al.*[37]	SD, P	180	Ketorolac (10 mg) i.m. Ketorolac (30 mg) i.m.	Pain relief in all treatments; no difference	No difference (minor side effects)

9. Schüchen, R. H., Mücke, M., Marinova, M., Kravchenko, D., Häuser, W., Radbruch, L., & Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, *9*(7), 1235–1254. https://doi.org/10.1002/jcsm.12352

Uso de AINES por tiempo reducido con resultado favorable

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

i-COX2

- Celecoxib vs Diclofenaco → NS efecto analgésico

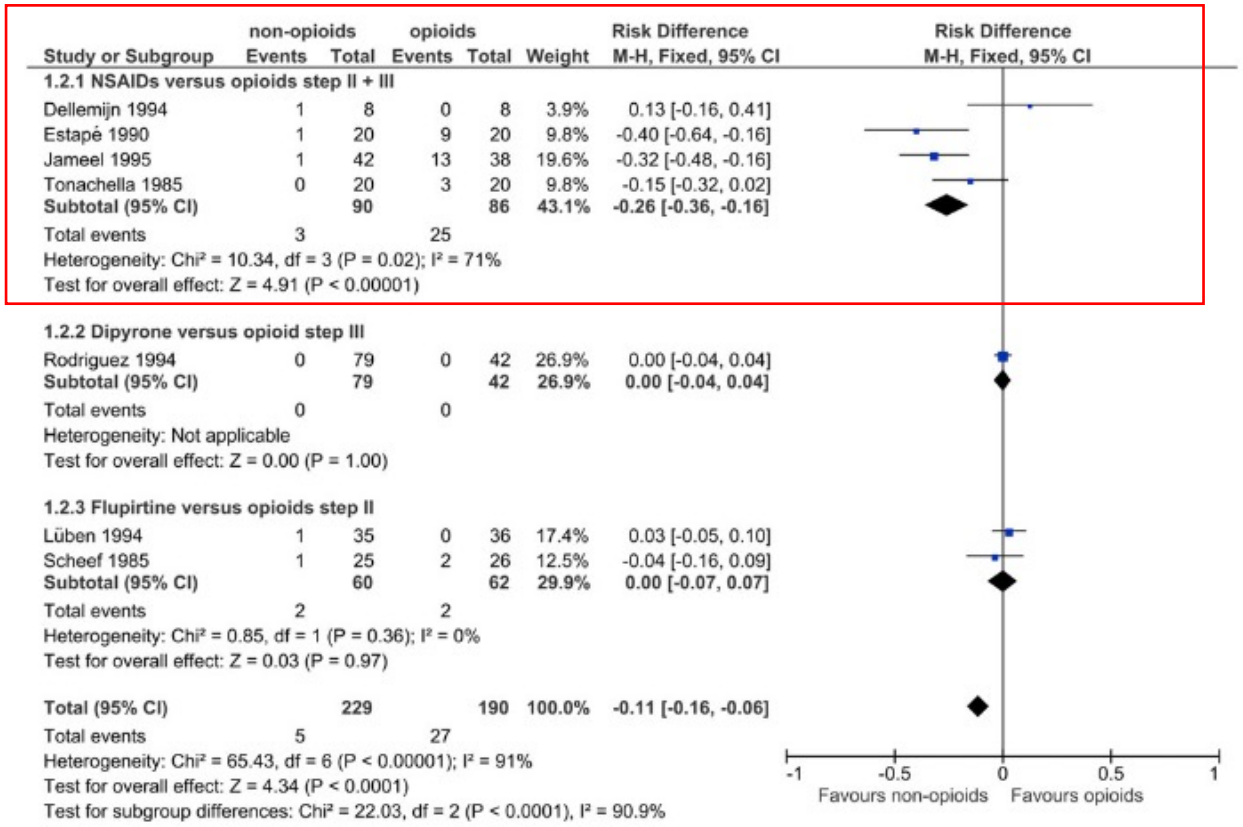
Mohammadinejad *et al.*[41]	MD 6 weeks, P	56	Celecoxib 200 mg b.i.d. Diclofenac 50 mg b.i.d.	Pain relief in both treatments; no difference	Mainly abdominal symptoms/gastric discomfort

Hoja de Ruta

AINES VS OPIOIDES

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

Figure 3 Analysis 1.2. Non-opioids vs. opioids: withdrawals due to adverse events. CI, confidence interval; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.



AINES y opioides alivian el dolor agudo.

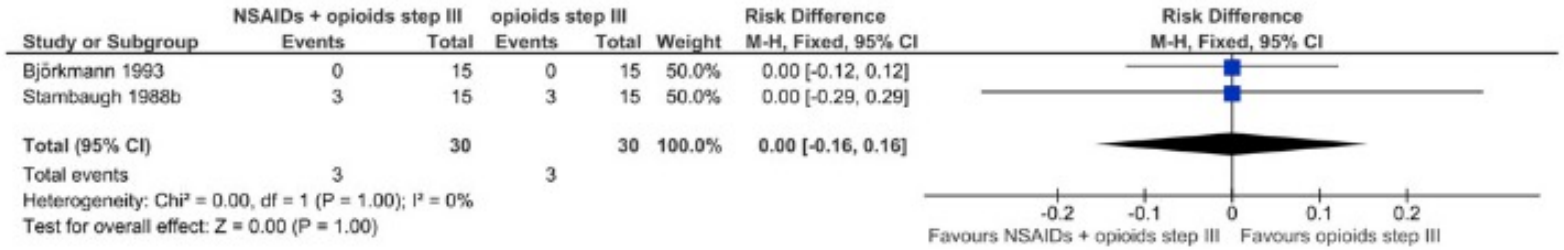
AINES + OPIOIDES FUERTES

AINE + Opioide Fuerte vs Opioide fuerte +

Figure 7 Opioids step III + NSAID vs. opioids step III + placebo: withdrawals due to inadequate pain relief. CI, confidence interval; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Figure 8 Opioids step III + NSAID vs. opioids step III + placebo: withdrawals due to adverse events. CI, confidence interval; NSAIDs, non-steroidal anti-

Figure 9 Opioids step III + NSAID vs. opioids step III + placebo: number of persons with adverse event. CI, confidence interval; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.



Podría tener mayor beneficio analgésico al sumar AINES + Opioides.

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

CONCLUSIONES

- El alivio del dolor tiene un alto impacto en la calidad de vida de las personas que lo padecen
- La recomendación analgésica de la OMS ha demostrado eficacia pero aun con bajo nivel de evidencia de respaldo de fármacos no opioides
- RS previas no habían describen insuficiente la evidencia para recomendar el uso de analgésicos no opioides.
- La RS y MA revisado, analiza analgesia no opioide en población oncológica paliativa con resultados favorables para su uso.
- Dentro de las limitantes de esta revisión son el corto tiempo de uso de los analgésicos estudiados, lo cual no es concordante con la realidad de la mayoría de nuestros pacientes que requieren manejo analgésico de manera permanente.
- Respecto a las recomendaciones de la OMS sobre el primer escalón analgésico, la evidencia demuestra resultados desfavorables para el uso de Paracetamol, mientras que el Metamizol podría tener un rol significativo en en el manejo analgésico leve y moderado.



GRACIAS





Sociedad
Médica
Cuidados
Paliativos
Chile