



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

COMPARACION DE LOS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL DE LUMIRACOXIB Y DICLOFENACO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ETAPA K/DOQI III EN EL HCSAE DE PEMEX DE ENERO A NOVIEMBRE 2012

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. CARLOS MOLINA CALZADA

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, ENERO 2013



DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOZA LÓPEZ

DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

DR. ALEJANDRO ARCE SALINAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

ASESOR DE LA TESIS

ÍNDICE	2
TÍTULO	3
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	3
MARCO TEÓRICO	3
JUSTIFICACIÓN	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
TIPO DE ESTUDIO	8
DISEÑO	8
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	8
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	9
DEFINICIÓN DE VARIABLES	10
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RECURSOS Y LOGÍSTICA	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	35

I. TITULO

Comparación de los efectos sobre la función renal de lumiracoxib y diclofenaco en pacientes con insuficiencia renal crónica etapa KDOQI III en el HCSAE de PEMEX de enero a noviembre de 2012.

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

No existe información concreta publicada sobre si el uso de lumiracoxib en pacientes con una reserva funcional renal disminuida se asocia a un mayor deterioro de la función renal, en comparación con otros AINE.

III. MARCO TEÓRICO

El lumiracoxib es un fármaco relativamente nuevo perteneciente a los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) del tipo de los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2 o COXIBS) de segunda generación, prescrito para el control del dolor agudo, particularmente en el periodo post - operatorio, y en casos de dolor crónico. Existe una gran cantidad de estudios donde se compara su eficacia y seguridad contra otros AINE, en particular, se cuenta con una gran cantidad de información sobre la toxicidad gastrointestinal y hepática. Sin embargo, aún existe una gran controversia sobre si el uso de este fármaco en pacientes con una reserva funcional renal disminuida se asocia a un mayor deterioro de la función renal, en comparación con otros AINE.

Las prostaglandinas (PGs) juegan un papel importante en diversas funciones de la fisiología renal, siendo las más importantes la homeostasis de los solutos y el mantenimiento de la perfusión renal.

En individuos normales, las PGs no tienen un papel fisiológico en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal. Sin embargo, en casos de reducción del volumen circulante efectivo, las PGs vasodilatadoras son sintetizadas en el riñón para contrarrestar otros agentes vasoconstrictores, manteniendo así la

perfusión renal. La prostaglandina que predominantemente media este efecto es la PGI₂. En casos donde la perfusión renal es fuertemente dependiente de la síntesis de prostaglandinas, la administración de AINE puede causar una disminución abrupta del flujo sanguíneo, lo suficientemente intensa para manifestarse como una lesión renal aguda (LRA), incluso pudiendo llegar a causar necrosis tubular aguda. Los pacientes en los que ocurre más comúnmente la LRA por AINE son aquellos con un volumen circulante efectivo disminuido, en particular, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis e insuficiencia renal. Muchos pacientes mayores tienen disminución concomitante en la función renal, sin embargo, estudios epidemiológicos han demostrado que la edad per se no es un factor de riesgo. En pacientes con riesgo, la LRA se puede desarrollar desde la primera dosis, por lo que se hace imperativa la vigilancia de la función renal a pocos días de haber iniciado la terapia ¹.

Las isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) son las oxigenasas mamíferas mejor estudiadas y entendidas. Las ciclooxigenasas catalizan el primero de los pasos en la biosíntesis de prostaglandinas: catalizan la bis-dioxygenación y subsecuente reducción del ácido araquidónico (AA) a prostaglandinas (PG), teniendo una importancia primordial en el dolor, la fiebre, la inflamación y la carcinogénesis. La expresión constitutiva de COX-1 y la expresión inducible de COX-2, han llevado a la creencia generalizada de que las PGs producidas por la COX-1 son homeostáticas y las producidas por la COX-2 son principalmente patológicas. La diferencia en el patrón de expresión génica proporciona una explicación obvia para la existencia de las dos isoformas de COX, lo que sugiere que la COX-1 proporciona PGs que se requieren para las funciones homeostáticas, incluyendo la cito-protección gástrica y la hemostasia (a través de la agregación plaquetaria), mientras que la COX-2 juega un papel predominante en la formación de PG durante estados patológicos, como la inflamación y la carcinogénesis ^{2,3}.

El rofecoxib y el celecoxib fueron los primeros inhibidores COX-2 selectivos aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del dolor en artritis reumatoide (AR), osteoartritis (OA) y el dolor agudo asociado a procedimientos dentales y dismenorrea primaria ⁴. En estudios comparativos de rofecoxib contra naproxeno, ambos tipos de fármacos demostraron eficacia similar contra el dolor en AR, con una disminución significativa de eventos adversos gastrointestinales como perforación, hemorragia gastrointestinal o enfermedad ulcero-péptica sintomática por el rofecoxib, sugiriendo un efecto cito-protector atribuible a la especificidad de los COXIB ⁵. En contraste, un estudio que comparó celecoxib contra diclofenaco e ibuprofeno no mostró reducción en la incidencia de hemorragia gastrointestinal, perforación u obstrucción gástrica, efecto que se atribuyó en parte a la inhibición de la COX-1 por celecoxib a las dosis utilizadas ⁶.

En vista de lo anterior, la industria buscó desarrollar compuestos con una selectividad mejorada por COX-2, reduciendo la exposición de los pacientes a una inhibición clínicamente significativa de la COX-1. El lumiracoxib, junto con el resto de COXIBs de segunda generación, fue desarrollado con la intención de reducir los efectos adversos inherentes a la inhibición de la síntesis de prostanoïdes sobre la función gastrointestinal, renal, pulmonar y la agregación plaquetaria. El lumiracoxib tiene una afinidad 700 veces mayor por COX-2 que por COX-1, por lo que no inhibe, en dosis de hasta 200 mg 2 veces al día, la síntesis de tromboxanos y, en consecuencia, no interfiere con la actividad de COX-1 y la agregación plaquetaria ⁷. La vida media del fármaco en sangre va de 5,4 a 8,6 horas ⁸.

El potencial nefrotóxico de esta familia de fármacos ha sido tema de varios estudios, sin embargo, existe aún controversia sobre los efectos adversos sobre

el flujo sanguíneo renal y la excreción de sodio, particularmente en adultos mayores ⁹. Un meta-análisis llevado a cabo en 2008, enfocado en desenlaces renales y cardiovasculares secundarios al uso de COX-2, que incluyó 114 estudios clínicos aleatorizados, con controles y cegados, no encontró un perfil de riesgo renal asociado a esta clase de medicamentos. Más aún, identificó 6 poblaciones en las que se estudió el lumiracoxib y la incidencia de edema periférico, hipertensión y falla renal, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa ¹⁰.

Un estudio que comparó rofecoxib contra indometacina en 36 pacientes mayores sanos, con una dieta de >200 mEq de sal al día, encontró una disminución de la TFG con indometacina (magnitud: desde 86,03 ± 26,51 ml/min a 75,52 ± 26,51 ml/min, p < 0,05) mientras que no hubo diferencias en el grupo tratado con rofecoxib (de 90.90 ± 21.48 ml/min; p no significativa) ¹¹.

El impacto que tiene la insuficiencia renal crónica, tanto en etapas tempranas como en fase terminal ha quedado manifiesto en diversos estudios, que han mostrado mayores tasas de morbilidad y mortalidad, así como incremento en la utilización de recursos de la salud, aumento del número de hospitalizaciones y del número de días de estancia intrahospitalaria. Una vez que el paciente alcanza la fase terminal, sus probabilidades de supervivencia disminuyen sustancialmente, llegando a ser de tan sólo 34% a los 5 años ¹². Este hecho subraya la importancia de utilizar fármacos que en la medida de lo posible preserven inalterada la función renal.

Hasta la fecha, no existen estudios publicados que hayan tenido por objetivo primario comparar los posibles efectos renales de lumiracoxib contra otros AINE clásicos. La disponibilidad de esta información resultaría de gran utilidad para conocer si este fármaco, como representante de los COX-2, representa una alternativa verdaderamente útil en aquellos pacientes que requieren analgesia

por dolor crónico. Es particularmente necesario contar con otras herramientas en este rubro, ya que estudios recientes sobre el control del dolor crónico en pacientes adultos mayores han puesto de manifiesto que las estrategias actuales, que favorecen el uso de analgésicos opioides en esta población, conllevan un riesgo mayor de mortalidad cardiovascular, hemorragia de tubo digestivo, caídas y fracturas, e incluso, de desarrollo de insuficiencia renal aguda, que los COXIBs, lo que lleva a plantear la posibilidad de reducir la utilización de los derivados opioides, en favor de los COXIBs, pudiendo incluso representar una alternativa más segura para la analgesia a largo plazo en el anciano ¹³.

IV. JUSTIFICACIÓN

No se sabe si el uso de lumiracoxib resulta en un deterioro de la función renal en población adulta mayor con lesión renal crónica estable preexistente, comparado contra diclofenaco. Ambos medicamentos son ampliamente usados para el control del dolor crónico y agudo, sin que haya advertencias específicas de su toxicidad renal por los fabricantes o las agencias del gobierno.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se asocia el lumiracoxib a un deterioro en el estado de la función renal en pacientes adultos mayores con insuficiencia renal crónica etapa K/DOQI III (30 a 59 ml/min), en comparación con diclofenaco?

VI. HIPÓTESIS

H0: No existe diferencia en la función renal entre pacientes con falla renal preexistente que utilizan lumiracoxib y aquéllos que utilizan diclofenaco.

H1: Existe una diferencia en el deterioro en la función renal entre pacientes con falla renal preexistente que utilizan lumiracoxib y aquéllos que utilizan diclofenaco.

VII. OBJETIVO GENERAL

Conocer si el uso de lumiracoxib en esta población en particular está asociado a una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), en comparación con el diclofenaco.

VIII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar la magnitud de dicho deterioro, de existir, asociado al uso de lumiracoxib y al uso de diclofenaco.

IX. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de 2 grupos, en un sólo centro de estudio.

X. DISEÑO

a. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

- Pacientes adultos >60 años de edad,
- atendidos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna, y de otros servicios que accedan a participar, principalmente: Traumatología y Ortopedia, Geriatria, Medicina General.
- con insuficiencia renal crónica en etapa K/DOQI III (30 - 59 ml/min, por eTFG),
- que tengan requerimientos de analgesia por dolor articular crónico.

b. CRITERIOS

• INCLUSIÓN

- Pacientes > 60 años,
- con dolor crónico de origen articular, que requiera analgesia

- con daño renal crónico preexistente por cualquier causa, con insuficiencia renal crónica en etapa K/DOQI III (30 - 59 ml/min), documentada mediante depuración de creatinina de 24 hrs,
- que se encuentren en una fase estable de función renal (pe. sin insuficiencia renal aguda / crónica - agudizada)
- sin enfermedad ácido - péptica (EAP) conocida
- que no hayan recibido AINE por lo menos 2 semanas previas al ingreso al estudio
- sin contraindicaciones para recibir AINE
- que hayan firmado el consentimiento informado
- **EXCLUSIÓN**
 - Pacientes con falla renal etapa K/DOQI IV, V o con terapia sustitutiva de la función renal;
 - que tengan hipersensibilidad o alergia conocida a fármacos de esta clase
 - a los que se les administre lumiracoxib actualmente o en las 8 semanas previas al ingreso al estudio
 - Con historia de sangrado digestivo alto (STDA) o sintomatología de EAP
 - Con alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático
 - Con medicamentos antihipertensivos del tipo de los IECA o ARA.
- **ELIMINACIÓN**
 - Retiro del consentimiento informado posteriormente a la inclusión en el estudio,
 - Aparición de sangrado de tracto digestivo (STD) o sintomatología de EAP severa.

c. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Ingresarán al estudio pacientes que cumplan con los criterios arriba mencionados, provenientes de la consulta externa de los diferentes servicios de este hospital, enviados por los respectivos tratantes por necesidad de iniciar un tratamiento analgésico por dolor crónico. Los pacientes serán valorados y

asignados a uno u otro grupo según el método de tabla de números aleatorios. La asignación a los grupos será abierta.

d. DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTE: Fármaco asignado

- Definición operacional: Uso de lumiracoxib (200 - 400 mg máx./día) o diclofenaco (50 - 200 mg máx./día) a dosis terapéuticas establecidas para adultos para control del dolor agudo o crónico.
- Tipo de variable: categórica, nominal, dicotómica.
- Codificación: 1.- lumiracoxib; 2.- diclofenaco.

INDEPENDIENTE: Edad

- Definición operacional: edad del paciente expresada en años enteros cumplidos.
- Tipo de variable: cuantitativa, discreta
- Codificación: [años cumplidos]

INDEPENDIENTE: Género

- Definición operacional: género del paciente
- Tipo de variable: categórica, nominal, dicotómica
- Codificación: 1.- mujer; 2.- hombre

INDEPENDIENTE: Co - morbilidades específicas

- Definición operacional: patologías de base específicas que presenta el paciente.
- Tipo de variable: Categórica, nominal, politómica
- Codificación: 1.- infarto agudo de miocardio; 2.- insuficiencia cardiaca; 3.- enfermedad vascular periférica; 4.- enfermedad vascular cerebral; 5.- demencia; 6.- enfermedad pulmonar crónica; 7.- enfermedad del tejido

conectivo; 8.- enfermedad hepática; 9.-diabetes; 10.- tumor sólido; 11.- leucemia; 12.- linfoma; 13.- VIH/SIDA.

INDEPENDIENTE: Índice de Co - morbilidades

– Definición operacional: patologías de base que presenta el paciente, codificadas según el Índice de Co - morbilidad de Charlson (Charlson y cols., J Chron Dis 1987; 40:373). Representa el grado de afección física o psicológica de un individuo adicional al padecimiento específico por el que es atendido.

– Tipo de variable: Categórica, nominal, ordinal

– Codificación: 1.- bajo (0 puntos); 2.- medio (1 a 2 puntos); 3.- alto (3 a 4 puntos); 4.- muy alto (≥ 5 puntos).

INDEPENDIENTE: Índice de masa corporal

– Definición operacional: representación indizada de la masa corporal en relación con la talla del paciente; indicador del grado de obesidad del paciente.

– Tipo de variable: Categórica, nominal, ordinal

– Codificación: 1.- bajo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$); 2.- normal ($\geq 18,5$ a $24,9 \text{ kg/m}^2$); 3.- sobrepeso ($\geq 25,0$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$); 4.- obesidad grado I ($30,0$ a $34,9 \text{ kg/m}^2$); 5.- obesidad grado II ($35,0$ a $39,9 \text{ kg/m}^2$); 6.- obesidad mórbida ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$).

INDEPENDIENTE: Medicamentos concomitantes

– Definición operacional: medicamentos que el paciente consume simultáneamente a los fármacos en estudio, indicados para las comorbilidades presentes

– Tipo de variable: Categórica, nominal, politómica.

– Codificación: [medicamentos que el paciente consume simultáneamente]

DEPENDIENTE: Tasa de filtración glomerular

– Definición operacional: representación numérica de la función renal, mediante la aclaración de creatinina sérica, expresada ml/min.

– Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

– Codificación: [TFG en ml/min].

e. MATERIAL Y MÉTODOS

Se asignará a los pacientes a 1 de 2 grupos de forma aleatoria, a recibir:

a) lumiracoxib, a dosis analgésica recomendada establecida (200 - 400 mg/día), por un periodo máximo de 10 días, iniciando con 200 mg y pudiendo incrementar la dosis al tercer día si no hay control del dolor;

b) diclofenaco, a las dosis terapéuticas establecidas (100 - 200 mg/día), por un periodo máximo de 10 días, iniciando con 100 mg y pudiendo incrementar la dosis al tercer día si no hay control del dolor;

Las mediciones de la TFG se realizarán al ingreso al estudio y posteriormente al término de su participación a los 10 días desde el inicio. La medición podrá realizarse entre los días 10 y 14 del ingreso al estudio.

Se permitirá el uso de medicamentos de rescate en ambos grupos, que NO pertenezcan al tipo de los AINE, ya sea no-selectivos o COX-2 selectivos (pe. paracetamol, tramadol).

Los desenlaces a considerar serán los siguientes:

PRIMARIO - Magnitud del cambio en la TFG (en ml/min) por depuración de creatinina en orina de 24 hrs, considerando el valor inicial y el valor final al término del estudio.

SECUNDARIO - Mejoría del dolor por EVA.

SECUNDARIO - Incidencia de efectos adversos

SECUNDARIO - Proporción de pacientes en cada grupo que requirieron fármacos analgésicos de rescate.

El tamaño muestral se basa en la estimación de que, para detectar una reducción clínicamente significativa de 15 ml/min en la TFG, con un error alfa de 5% a dos colas, y una potencia de 80%, según la fórmula simplificada de Lehr, se necesitan 35 pacientes en cada grupo (70 pacientes en total), según datos basados en un estudio previo ¹⁴.

El análisis final de los datos (para el desenlace primario) se hará mediante la comparación de la media de reducción de TFG entre ambos grupos, utilizando para ello la prueba t de Student (o la aproximación de Welch, dado el caso). El valor de alfa será de 5%, considerando significancia estadística con $\alpha \leq 0,05$. El análisis de los datos se hará según la estrategia de intención-a-tratar.

XI. RECURSOS Y LOGÍSTICA

Los fármacos del estudio se encuentran disponibles dentro del cuadro básico de esta institución, y serán administrados de acuerdo con la indicación aprobada de dolor agudo a pacientes con requerimientos reales de analgesia, por lo que no se incurrirá en gastos adicionales por adquisición de los fármacos.

Adicionalmente, se necesitarán estudios de laboratorio, específicamente, determinaciones de azoados, urea, creatinina y electrolitos séricos, así como una depuración de creatinina en orina de 24 hrs por cada paciente estudiado, para conocer el estado de su función renal, previo y posterior al periodo de administración de los fármacos.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio analítico y de carácter experimental, por lo que cada participante participará en una consulta informativa, donde se le explicará el propósito del estudio, la naturaleza de la intervención con uno u otro fármaco, los efectos deseados y las posibles reacciones adversas. Acordemente, cada paciente firmará un consentimiento informado, autorizando su participación en el estudio (ver ANEXO). El tratamiento subsecuente al término del estudio será continuado por el servicio de referencia, si así se le considera pertinente.

XIII. RESULTADOS

a. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se han incluido en el presente análisis 28 pacientes, de los cuáles, 9 hombres y 19 mujeres, con edades comprendidas entre los 60 y 89 años de edad. Predominaron los pacientes con ocupación dedicada al hogar, con escolaridad de nivel primaria o inferior en su mayoría (tabla 1). Sin embargo, 1 paciente fue excluido del análisis final, debido a que no completó el estudio debido a la falta de apego y administración errática del tratamiento asignado, además de no cumplir con la segunda fase de análisis de laboratorio. Los datos correspondientes a las variables demográficas (incluyendo el caso señalado) se resumen en la tabla 1. Las variables nominales se analizaron mediante la prueba de χ^2 , y las continuas mediante la t de Student. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la composición de ambos grupos.

La edad promedio de la muestra fue de 74,57 años. La diferencia de edades entre los grupos de diclofenaco y lumiracoxib fue de 7,31 años más en el grupo de lumiracoxib.

Variable	n = 28 (%)	Grupo Lumiracoxib (n = 12)	Grupo Diclofenaco (n = 16)	p
Sexo				
Hombres	9 (32%)	4	5	NS*
Mujeres	19 (68%)	8	11	
Edad				
60-65	8 (29%)	2	6	NS*
66-70	3 (11%)	1	2	
71-75	3 (11%)	2	1	
76-80	5 (18%)	2	3	
>80	9 (32%)	6	3	
Edad promedio	74,57 años	78,75 años	71,44 años	NS
Ocupación				
Jubilados	11 (39,3%)	4	7	NS*
Hogar	14 (50%)	6	8	
Otros	3 (10,8%)	2	1	
Escolaridad				
Superior	3 (10,71%)	1	2	NS*
Media superior	6 (21,4%)	2	4	
Secundaria	6 (21,4%)	3	3	
Primaria o inferior	13 (46,4%)	6	7	

* para todas las comparaciones

Tabla 1. Características basales (demográficas)

Variable	Total (n = 28)	Grupo Lumiracoxib (n = 12)	Grupo Diclofenaco (n = 16)	p
Co - morbilidades				
Puntaje Charlson (pts)	2,385	2,5	2,27	NS
Clase Charlson:				
I (0 pts)	3 (10,7%)	0	3	NS*
II (1 a 2 pts)	8 (28,6%)	3	5	
III (3 a 4 pts)	17 (60,7%)	9	8	
IV (5 o más)	0	0	0	
Antropométricas				
Peso promedio (kg)	68,32	63,58	71,87	NS
Talla promedio (m)	1,60	1,62	1,58	NS
IMC promedio (kg/m ²)	27,19	25,07	28,78	NS
Clasificación IMC:				
1 (< 18,5)	0	0	0	NS*
2 (18,6 a 24,9)	12 (42,9%)	8	4	
3 (25 a 29,9)	10 (35,7%)	3	7	
4 (30 a 34,9)	5 (17,9%)	1	4	
5 (35 a 39,9)	0	0	0	
6 (40 o más)	1 (3,6%)	0	1	
EVA inicial (mm)	65	60	70	NS
Laboratoriales				
Cr (mg/dl)	0,9935	0,994	0,993	NS
TGO (U/l)	29,91	24,42	29,40	NS
TGP (U/l)	24,125	20,92	27,33	NS
BT (mg/dl)	0,664	0,6367	0,6914	NS
FA (U/l)	87,71	88,75	86,67	NS
DHL (U/l)	364,375	364,40	364,35	NS
Na (mmol/l)	142,305	141,00	143,61	NS
K (mmol/l)	4,545	4,63	4,46	NS
Cl (mmol/l)	106,115	105,00	107,23	NS
Excr. Alb 24 hrs (mg)	27,715	35,67	19,76	NS
Excr. Cr 24 hrs (mg)	75,05	82,50	67,60	NS
TFG (ml/min)	67,46	68,19	66,73	NS

* para todas las comparaciones

Tabla 2. Características basales (antropométricas y clínicas)

Co - morbilidades	Total (n = 28)	Grupo Lumiracoxib	Grupo Diclofenaco
IAM	5 (17,9%)	0	5
ICC	6 (21,4%)	4	2
Insuficiencia vascular	12 (42,9%)	5	7
EVC	4 (14,3%)	2	2
Demencia	0	0	0
Enfermedad pulmonar	1 (3,6%)	0	1
Enf. del tejido conectivo	0	0	0
Enf. ulcerosa	2 (7,1%)	2	0
Enfermedad hepática	1 (3,6%)	0	1
Diabetes	17 (60,7%)	7	10
Hemiplejia	1 (3,6%)	0	1
Enfermedad renal moderada	2 (7,1%)	2	0
Diabetes c/ daño órgano blanco	4 (14,3%)	3	1
Tumor sólido	1 (3,6%)	0	1
Leucemia	0	0	0
Linfoma	0	0	0
VIH/SIDA	0	0	0

Tabla 3. Co - morbilidades específicas

El peso promedio de los pacientes fue de 68,32 kg con un IMC de 27,19 kg/m² SC. Predominaron pacientes con peso adecuado (IMC entre 18,6 y 24,9 kg/m² SC), pero la proporción de pacientes con sobrepeso también fue elevada (35,7%). El IMC promedio fue discretamente mayor en el grupo de diclofenaco, con una diferencia de 3,71 kg/m² SC (tabla 2).

Respecto a las co - morbilidades, predominaron pacientes con diabetes en un 60,7% de la muestra, así como pacientes con insuficiencia vascular en un 42,9%. Otras co - morbilidades esperables dentro de este rango de edad y dentro del espectro de daño endotelial vascular y derivadas, como antecedente de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad vascular cerebral, estuvieron presentes en 17,9% , 21,4% y 14,3% de la muestra, respectivamente (tabla 3).

b. PRUEBA DE BONDAD DE AJUSTE

Para determinar si la magnitud de la diferencia entre las mediciones inicial y final de la tasa de filtración glomerular (TFG) debe ser analizada por un método paramétrico o no - paramétrico, es necesario primero establecer si la variable correspondiente se distribuye de forma normal.

Para ello, se calculó primero la diferencia entre el valor inicial y el final de la TFG, generando una nueva variable, con las mismas unidades y escala de medición (Δ TFG, ml/min). De esta forma, los valores positivos representan la magnitud del descenso en la TFG, mientras que los valores negativos representan un aumento en la TFG. Se incluyeron los datos correspondientes a 27 pacientes. La media en la diferencia de TFG inicial-final fue de 4.87 ml/min, con un intervalo de confianza de 95% de IC95% = [-6.80 - 16.54], con una desviación estándar de 30.09 (tabla 4).

			Estadístico	Error estándar
Magnitud del cambio en TFG	Media		4.865714	5.688068
	Intervalo de confianza al 95%	Límite superior	-6.805237	
		Límite inferior	16.536666	
	Mediana		3.000000	
	Varianza		905.915285	
	Desviación estándar		30.098427	

Tabla 4. Magnitud del cambio en TFG (ΔTFG)

Debido a que la muestra contiene menos de 50 casos, se realizó la prueba de Shapiro-Wilk de bondad de ajuste (tabla 5), encontrando que, con un estadístico de 0.98 y un valor α de 0.865, no se puede rechazar la hipótesis de la prueba de que los datos se distribuyen de forma normal (figura 1). Por lo tanto, se pueden analizar de forma confiable mediante las pruebas paramétricas especificadas con anterioridad (t de Student).

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p
Magnitud del cambio en TFG (ΔTFG)	0.981	28	0.865

Tabla 5. Prueba de bondad de ajuste (normalidad) de Shapiro-Wilk

Adicionalmente se trazó el gráfico de cuantiles (Q-Q), para determinar la correlación entre los valores esperados y los observados alrededor de la media (0), donde se observa que los valores observados efectivamente se distribuyen a lo largo de la línea de tendencia normal (figura 2).

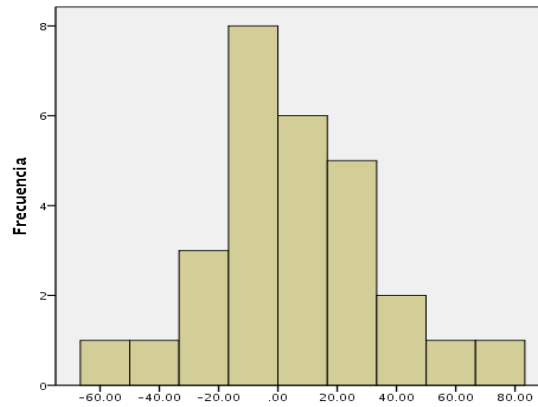


Figura 1. Histograma de frecuencias (magnitud del cambio en TFG, Δ TFG)

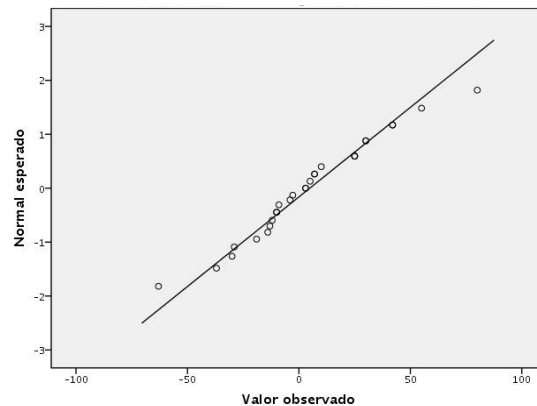


Figura 2. Gráfico Q-Q de normalidad

c. MAGNITUD DEL CAMBIO EN TFG EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

Para conocer si hubo una diferencia en la TFG debido a los tratamientos administrados, se analizó la diferencia entre valores iniciales y finales de cada muestra, mediante la prueba t de Student para muestras independientes, según el grupo de tratamiento asignado. Las variables a correlacionar fueron la diferencia en la TFG (Δ TFG) y el grupo asignado. Se incluyeron en este análisis las muestras de 27 pacientes, 12 correspondiente al grupo de lumiracoxib y 15

al grupo de diclofenaco. En promedio, los pacientes en el grupo de lumiracoxib presentaron un descenso de 18.020 ml/min (\pm EE 4.464) y los pacientes en el grupo de diclofenaco un aumento de -10.667 ml/min (\pm EE 7.067), con un estadístico $t = 3.233$ y un valor (a 2 colas) $\alpha = 0,003$ (estadísticamente significativo). La diferencia de medias entre ambos grupos es de 28.689 ml/min con un IC95% = [10.414 - 46.959] (tabla 6).

	t (estadístico)	G.L.	p (2 colas)	Diferencia de medias	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Magnitud del cambio en TFG	3.233	25	0,003	28.686667	8.872195	10.41404	46.95929

Tabla 6. Prueba T para muestras independientes: diferencia entre ambos grupos, post - tratamiento

d. CAMBIO EN TFG ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

Se realizaron 2 pruebas por separado (una para cada grupo de tratamiento) para conocer si el cambio observado en la diferencia de TFG (Δ TFG) encontrado en el análisis arriba mencionado es atribuible al tratamiento administrado. Para el análisis se emplearon los valores absolutos de TFG iniciales y finales de cada grupo. En el grupo de diclofenaco ($n = 15$), se verificó un aumento promedio de -10,67 ml/min (\pm IC95% = [-25.825 - 4.491]) posterior al tratamiento, el cual no es estadísticamente significativo ($\alpha = 0,153$). En contraste, en el grupo de lumiracoxib ($n = 12$), se confirmó un descenso promedio de 18,02 ml/min (\pm IC95% = [8.196 - 27,844]) posterior al tratamiento, mismo que sí es estadísticamente significativo ($\alpha = 0,002$) (tabla 7 y figura 3).

	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%		t (estadístico)	G.L.	p (2 colas)
				Inferior	Superior			
TFG Diclofenaco	-10.6667	27.3722	7.0675	-25.8249	4.4916	-1.509261	14	0,153
TFG Lumiracoxib	18.0200	15.4625	4.4636	8.1956	27.8444	4.037069	11	0,002

Tabla 7. Prueba T para muestras pareadas: TFG, antes y después del tratamiento.

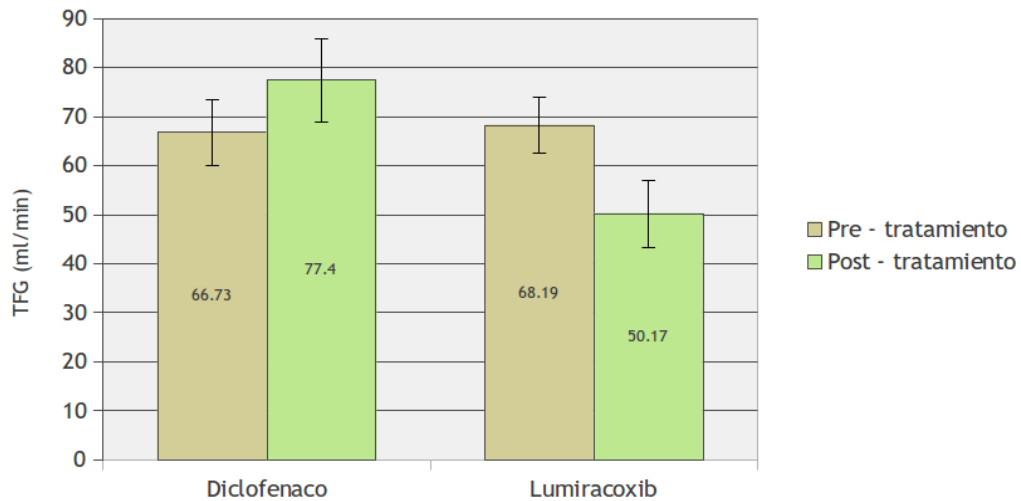


Figura 3. Prueba T para muestras pareadas: TFG, antes y después del tratamiento.

e. ANÁLISIS SECUNDARIO - ANÁLISIS MULTIVARIADO

Una vez establecido el efecto que tiene el uso de uno u otro tratamiento sobre la TFG, es deseable conocer si alguna de las demás variables estudiadas influyen de manera significativa, la dirección de dicha influencia, y su contribución relativa.

Como parte del objetivo secundario, se llevó a cabo un análisis multivariado para determinar cuál de las características de los pacientes incluidos en el estudio pudiera tener una mayor contribución al resultado observado en el cambio en la magnitud de la TFG. Las siguientes variables independientes fueron consideradas para la inclusión en este análisis

- edad
- puntaje obtenido en el Índice de Co - morbilidades de Charlson
- índice de masa corporal
- número de medicamentos concomitantes
- creatinina inicial
- grupo de tratamiento asignado

Estas variables fueron seleccionadas debido a la relación biológicamente plausible (ie. *face validity*) entre ellas y la TFG en un paciente dado. Cabe señalar que los modelos multivariados no admiten la introducción de variables directamente relacionadas con la variable dependiente, que se podrían suponer como determinantes de la magnitud del cambio, ya que de lo contrario se introducen sesgos de co - linealidad. Es por ello que no se consideraron las variables TFG al inicio del tratamiento, o etapa K/DOQI inicial o final.

Como primer paso, se realizaron pruebas de contraste para determinar si existió una diferencia significativa en cada una de estas variables (*edad, puntaje de Charlson, IMC, número de medicamentos, Cr inicial*) entre el grupo donde hubo

descenso de la TFG y el grupo donde no. Este análisis se realizó mediante la prueba de U de Mann - Whitney, debido a que se trata de variables numéricas (continuas u ordinales) distribuidas de forma no - normal. Se generó una variable binomial (*cambio*, ie. una variable dicotómica) adicional para agrupar los casos en aquéllos donde hubo descenso y aquéllos donde no, utilizando como valor de corte la media de la diferencia de medias de ambos grupos ($28.69 / 2 = 14,34$ ml/min) (tabla 8). Los resultados de las pruebas U de Mann - Whitney encontrados se sintetizan en la tabla 9.

n = 27	Casos con descenso	Casos sin descenso
Frecuencia	8	19
Porcentaje	29,6%	70,4%
Variables		
Edad (años)	78,63	73,37
IMC (kg/m ²)	24,86	27,89
Puntaje de Charlson	2,63	2,26
Cr inicial (mg/dl)	0,93	1,02
Número de medicamentos	3,38	3,11
Grupo de tratamiento asignado		
Lumiracoxib	6	6
Diclofenaco	2	13

Tabla 8. Resumen de casos con descenso de la TFG (ΔTFG) $>14,34$ ml/min.

Además de la esperada diferencia producida por el grupo de tratamiento, se observa que existe una diferencia entre grupos con respecto al IMC (diferencia de medias = $3,03$ kg/m²), que resultó estadísticamente significativa ($\alpha = 0,038$). El resto de las variables no mostró diferencias significativas entre grupos.

Variable	U (estadístico)	p (2 colas)
Edad	52,50	0,211 (NS)
IMC	37,00	0,038
Puntaje Charlson	65,50	0,552 (NS)
Cr inicial	69,50	0,729 (NS)
Número de medicamentos	68,50	0,687 (NS)
Grupo de tratamiento**	4,299	0,038

** Este resultado corresponde a la prueba de χ^2 .

Tabla 9. Resultados de análisis U de Mann - Whitney para las variables seleccionadas.

A continuación, se generó un modelo de regresión logística multivariado (por el método por inclusión secuencial de variables hacia adelante [*forward*]), en el cual se introdujeron las variables *edad*, *IMC* y *grupo* y la variable dependiente (*cambio*). Este modelo mostró un coeficiente de regresión $r^2 = 0,214$ lo que indica que la correlación de este modelo es sólo moderadamente adecuada, con un coeficiente de correlación $B = -0,865$; $OR = 0,421$ y $p = 0,040$. Se obtuvieron los coeficientes de correlación (B) y los correspondientes valores de significancia (p) para cada variable (tabla 10):

Variable	B	OR	IC _{95%}	p
Grupo	-1,872	0,154	0,024 - 0,998	0,05
Edad	n/d**	-	-	0,509
IMC	n/d**	-	-	0,289

** Se muestran los valores para las variables estadísticamente significativas

Tabla 10. Coeficiente de correlación, razón de momios y valor p para las variables del modelo multivariado.

De forma interesante cabe destacar que ninguno de los coeficientes individuales fue superior al coeficiente del modelo completo. De esta forma, se corrobora la observación que la variable que más contribuye al descenso en la TFG,

independientemente de las demás consideradas en este modelo, es el grupo de tratamiento asignado, favoreciendo al grupo de diclofenaco, como se observó en el análisis primario ($OR = 0,154 \pm IC_{95\%} = [0,024 - 0,998]$; $p = 0,05$).

e. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS (EVA)

Como indicador de la efectividad de tratamiento, se calcularon las diferencias entre el valor EVA inicial y el final por cada caso. Se observó en promedio de toda la muestra un descenso de 1,78 puntos ($\pm 2,82$), equivalente a una mejoría en la escala de dolor. En promedio, el grupo de lumiracoxib mostró un cambio en EVA de 2,25 puntos ($\pm 2,59$), mientras que el grupo de diclofenaco mostró un cambio en EVA de 1,4 ($\pm 3,01$) (diferencia de medias = 1,825 ; $p = 0,425$), la cual fue no significativa por la prueba de U de Mann - Whitney.

f. EVENTOS ADVERSOS

Durante el periodo de estudio, no se reportaron efectos adversos significativos (grado III o IV). Los únicos eventos adversos reportados fueron epigastralgia (3 pacientes), dolor abdominal difuso (1 paciente) y edema de miembros pélvicos, náusea y pirosis (1 paciente cada uno). Todos estos efectos se encuentran en relación con el mecanismo farmacodinámico de los medicamentos estudiados. Los efectos adversos se presentaron en un total de 5 pacientes (18,52%), de los cuales, el 100% se presentó en el grupo de tratamiento con diclofenaco. No hubo ningún evento de sangrado de tubo digestivo.

Respecto a los cambios en la función renal, ninguno de los pacientes requirió intervenciones renales específicas (pe. uso de terapias de sustitución de la función renal).

Ninguno de los pacientes presentó cambios de las pruebas de funcionamiento hepático respecto a su basal al término del periodo de estudio.

No hubo ninguna muerte en la muestra durante el periodo de estudio.

XIV. DISCUSIÓN

Los resultados del presente análisis demuestran que existe una diferencia significativa entre el uso de diclofenaco o lumiracoxib a dosis terapéuticas establecidas por un periodo de 10 días, respecto a la función renal cuando se consideran los cambios en la tasa de filtración glomerular. Más aún, según los resultados encontrados, parece más seguro a este respecto el empleo de diclofenaco en este grupo de pacientes, cuando se realiza por periodos de tiempo relativamente cortos, como en el presente estudio.

Es probable que los cambios en la tasa de filtración glomerular reportados en estudios previos tengan una mayor relación con el periodo de tiempo que se administraron, apareciendo estos efectos cuando se han consumido estos fármacos por periodos de tiempo más prolongados. Sin embargo, la observación de que el diclofenaco es seguro se encuentra acorde con algunas series de efectos adversos renales de AINES, que reportan que el riesgo de nefrotoxicidad es sumamente bajo en adultos, en el rango de $<1\%$ ¹⁵.

A pesar de que la población de mayor riesgo se considera la población geriátrica justamente, y que el factor de riesgo más importante es precisamente la presencia de nefropatía previa al tratamiento, este hecho no pudo ser corroborado en la muestra presente. En cambio, es especialmente importante la selección del medicamento, ya que parece ser el principal factor asociado con el descenso de la TFG, independientemente de la edad, las comorbilidades, el número de fármacos concomitantes, o el índice de masa corporal. Es probable, sin embargo, que otros factores ya reconocidos, como hipovolemia, el uso concomitante de diuréticos, o la excreción renal de sodio jueguen igualmente importante que únicamente la administración del fármaco.

Algunos avances recientes en ciencia básica sugieren la posibilidad de que el metabolismo de los AINES sea altamente variable entre individuos aparentemente semejantes. Se ha sugerido que niveles variables de actividad de enzimas como la cinasa de glucógeno-sintasa 3B (GSK3B) podría ser un factor determinante en el desarrollo de falla renal aguda, necrosis tubular e inducción de apoptosis, independientemente de la síntesis de ciclooxigenasa 2 o prostaglandina E2. Algunos modelos en ratones han mostrado que, cuando se inhibe esta enzima, se suprime la necrosis y apoptosis en células epiteliales tubulares que han sido estimuladas con diclofenaco, y que la sobre-expresión de la proteína se asocia a un aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial, con un aumento subsecuente de la cito-toxicidad ¹⁶.

Los resultados obtenidos difieren francamente de los obtenidos en otros estudios en los que la administración de inhibidores selectivos de COX-2 por periodos de tiempo breves no alteraron los niveles de creatinina plasmática, la tasa de filtración glomerular o los niveles de tensión arterial, en grupos de pacientes con dietas altas y bajas en sodio ¹⁷.

Asimismo, los resultados también difieren de los de otros estudios en los que se han comparado los efectos renales de múltiples tipos de AINES e inhibidores selectivos de COX-2, encontrando que en sujetos adultos mayores con una dieta normo-sódica, los efectos de los inhibidores de COX-2 no difirieron de aquellos de los AINES convencionales, en tanto que la función renal, niveles de TA sistólica y diastólica, depuración de creatinina, o cambios en el peso permanecieron iguales en ambos grupos ¹⁸.

En el presente estudio, no se realizó una intervención en el nivel de ingesta de sodio de los pacientes, debido a que se pretendió en lo posible acercarse a una situación en la que los pacientes no monitorizan de forma rutinaria los niveles de sodio que ingieren. Algunos estudios han tenido por hipótesis que

probablemente los cambios iniciales en la función renal inducidos por los inhibidores selectivos de COX-2 sean precisamente cambios en la excreción renal de electrolitos. Sin embargo, hasta la fecha, existe controversia sobre si esto tiene un papel que repercuta realmente en la situación clínica de los pacientes, más allá de cambios transitorios en los valores de TA, que se revierten una vez que se suspende el fármaco ¹⁹.

Es importante destacar que en presente estudio no se incluyeron pacientes con tratamientos a base de IECAs o ARAs, debido a la posible interacción entre estos grupos de fármacos y los AINEs o inhibidores de COX-2, por sus mecanismos farmacodinámicos. De hecho, estudios previos han señalado que el uso concomitante de lisinopril y diclofenaco resulta deletéreo, causando incrementos significativos en los niveles de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre y reducción de la tasa de filtración glomerular. Más aún, los efectos benéficos de control de la TA y mejoría en la resistencia a insulina se vieron completamente anulados en el grupo de pacientes que recibió ambos fármacos²⁰.

A pesar de que los efectos adversos observados en el presente estudio fueron escasos, las características de los mismos concuerdan con el perfil de toxicidad reportado de ambos fármacos, en particular los de diclofenaco ²¹. En esta muestra, el perfil farmacodinámico del lumiracoxib parece concordar con lo sustentado para la familia de inhibidores selectivos de la COX-2, pudiendo ser este el mecanismo responsable de que no se presentaran eventos relacionados con la inhibición de la síntesis de ciclooxigenasas a nivel gástrico.

Se presentaron porcentualmente más efectos adversos de tipo gastrointestinal, como epigastralgia y dolor abdominal difuso en el grupo de diclofenaco. En concordancia con lo reportado a nivel internacional, ninguno de los eventos

llevó a la suspensión del tratamiento. El edema de extremidades fue un evento raro en esta muestra, pero verificable.

De especial importancia resulta el hecho que, de los factores incluidos en el análisis univariado para determinar los factores de mayor riesgo para el descenso de la TFG, el que tuvo un coeficiente de correlación más elevado fue un índice de masa corporal elevado, incluso con significancia por encima de otros factores como el puntaje obtenido según el índice de comorbilidades de Charlson. A pesar de que el factor no tuvo un valor p significativo en el modelo multivariado, es probable que en una muestra mayor la tendencia observada pudiera alcanzar una significancia. Esto resalta el hecho de que, probablemente los factores relacionados con el síndrome metabólico, de los cuales el IMC es parte, según la definición vigente de la OMS, sean de suma importancia no sólo a nivel cardiovascular, como está ampliamente reconocido, sino también a nivel renal. Es necesario que la comunidad médica y científica preste aún mayor importancia a estos factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, la alimentación y la actividad física, y que se investiguen las repercusiones que estas variables tienen a nivel de aparatos y sistemas diferentes a las cardiovasculares, y que acordemente se realicen mayores investigaciones y estudios para determinar sus efectos a diversos niveles.

XV. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio muestran que existe evidencia que muestra que lumiracoxib causa un descenso de la función renal, reflejado en la tasa de filtración glomerular al término de un periodo de tratamiento de hasta 10 días, en comparación con diclofenaco. El uso de lumiracoxib se asocia a una reducción media de la TFG de hasta 18,02 ml/min ($\pm IC_{95\%} = [8.196 - 27,844]$; $p = 0,002$) en comparación con diclofenaco, con una OR = 0,154 ($\pm IC_{95\%} = [0,024 - 0,998]$; $p = 0,05$) a favor del diclofenaco, cuando se utilizan a dosis terapéuticas por hasta un periodo de 10 días. Los efectos adversos de ambos

tratamientos, cuando se administran a las dosis terapéuticas establecidas, son raros, y mayoritariamente corresponden a efectos gastrointestinales leves, como epigastralgia o dolor abdominal difuso, y concuerdan con lo reportado en estudios publicados con anterioridad.

Es probable que existan otros factores de riesgo inherentes a los sujetos de estudio que pudieran tener un efecto mayor sobre la alteración de la tasa de filtración glomerular, más allá de la administración de uno u otro medicamento. Existe una tendencia estadística que lleva a pensar que uno de los factores de riesgo más importantes para el descenso de la TFG asociado a la administración de AINEs o inhibidores de COX-2 es el índice de masa corporal (IMC). El médico clínico debe considerar en la medida de lo posible estos y otros factores de riesgo antes de considerar indicar tratamiento con estos fármacos a pacientes en edad geriátrica. Los factores de riesgo asociados al descenso de la TFG probablemente sean los mismos clásicamente relacionados con la morbilidad cardiovascular y el síndrome metabólico. Se requieren estudios expresamente diseñados con este propósito para determinar la relación entre dichos factores de riesgo y el descenso en la TFG asociado a la administración de AINEs o inhibidores de COX-2 en población geriátrica.

Resulta indispensable el uso juicioso de AINEs e inhibidores de COX-2 en la población geriátrica, ya que se trata de fármacos útiles, a pesar del riesgo renal que conllevan. Su administración razonada puede contribuir a reducir sustancialmente la incidencia de efectos adversos relacionados con la administración de este tipo de fármacos en una población especialmente vulnerable. La selección adecuada de los pacientes resulta crucial en este sentido, ya que, aunque existe un alta variabilidad en la susceptibilidad individual a los efectos de los fármacos, y que esta puede estar condicionada por factores tanto conocidos como desconocidos, moleculares o clínicos, el clínico debe prestar atención a los factores de riesgo conocidos, el uso

concomitante de otros fármacos, el umbral de tiempo que se planea administrar el tratamiento, y la forma en la que se llevará a cabo el seguimiento periódico del paciente. El clínico debe ser consciente de las posibles repercusiones en la función renal del uso prolongado de estas terapias, y realizar una vigilancia intencionada de la función renal, con el fin de evitar una mayor morbilidad a los pacientes.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. Am J Med. 1999 Dec 13;107(6A):65S-70S.
2. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl:S29-34.
3. Ballou LR, Wang BWE. “Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs” en Firestein GS, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed, Saunders, 2008.
4. Tacconelli S, Capone ML, Patrignani P. Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. Curr Pharm Des. 2004;10(6):589-601.
5. Bombardier et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
7. Stichtenoth DO, Frölich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? Drugs. 2003;63(1):33-45.
8. Mangold JB, Gu H, Rodriguez LC, et al. Pharmacokinetics and metabolism of lumiracoxib in healthy male subjects. Drug Metab Dispos. 2004 May;32(5):566-71.
9. Stichtenoth DO, Frölich JC. COX-2 and the kidneys. Curr Pharm Des. 2000 Nov;6(17):1737-53.
10. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2006 Oct 4;296(13):1619-32.

11. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, et al. Effects of Specific Inhibition of Cyclooxygenase-2 on Sodium Balance, Hemodynamics, and Vasoactive Eicosanoids. J Pharmacol Exp Ther. 1999 May;289(2):735-41.
12. United States Renal Data System 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009.
13. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The Comparative Safety of Analgesics in Older Adults With Arthritis. Arch Intern Med. 2010 Dec 13;170(22):1968-76.
14. Op. Cit.
15. Musu M, Finco G, Antonucci R, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Dec;15(12):1461-72.
16. Bao H, Ge Y, Zhuang S, Dworkin LD, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β prevents NSAID-induced acute kidney injury. Kidney Int. 2012 Apr;81(7):662-73.
17. Wenner MM, Edwards DG, Ray CA, et al. Celecoxib does not alter cardiovascular and renal function during dietary salt loading. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2011 Aug; 38(8):543-9.
18. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. Clin Pharmacol Ther. 2002 Jul;72(1):50-61.
19. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf. 2009 Nov;8(6):669-81.
20. Goswami SK, Jain S, Chudasama H, Santani D. Potential pharmacodynamic drug-drug interaction between concomitantly administered lisinopril and diclofenac sodium: a call for appropriate management in hypertensive osteoarthritic patients. Drug Metabol Drug Interact. 2011;26(3):127-37.
21. Appel GB. COX-2 inhibitors and the kidney. Clin Exp Rheumatol. 2001 Nov-Dec;19(6 Suppl 25):S37-40.



XVII. ANEXOS

- 1.- Hoja de recolección de datos
- 2.- Consentimiento informado



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ver 1.1

Estudio Comparación de los Efectos Sobre la Función Renal de Lumiracoxib y Diclofenaco en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Etapa K/DOQI III en el HCSAE de PEMEX.

I - FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1.1 Nombre: _____ 1.2 Ficha: _____ 1.3 Edad: _____ 1.4 Sexo: - Hombre
1.5 Estado civil: _____ 1.6 Ocupación: _____ - Mujer
1.7 Escolaridad: _____ 1.8 Lugar de origen: _____ 1.9 Residencia: _____
1.10 Fecha: _____ 1.11 Teléfono(s) de contacto: _____

II - CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN (SCREENING)

2.1 Dolor crónico de origen articular: - Sí 2.2 ¿Ha recibido AINE en las últimas 2 semanas?: - Sí
 - No - No

2.3 ¿Tiene antecedentes de EAP (gastritis / STD / úlceras)?: - Sí
 - No

2.4 ¿Tiene contraindicaciones para recibir AINE? (ALERGIA a sulfas, aspirina, otros AINEs / trombocitopenia / diátesis hemorrágica / hemofilias / cirugía reciente / antecedente de IAM / bypass coronario reciente / antecedente de EVC / enfermedad inflamatoria intestinal / hiperkalemia conocida / insuficiencia hepática Child B o C): - Sí
 - No

2.5 Creatinina sérica: _____ 2.6 e-TFG (Cockcroft-Gault): _____ 2.7 K/DOQI estimado: / / / /

2.8 ¿Ha recibido lumiracoxib en las últimas 8 semanas?: - Sí 2.9 ¿Tiene alteraciones de las PFH?: - Sí
 - No - No

2.10 ¿Utiliza medicamentos antihipertensivos del tipo IECA o ARA?: - Sí
 - No

SI EL PACIENTE ES CANDIDATO, SEGÚN EL CASILLERO DE ARRIBA, CONTINUAR LLENANDO.

III - COMORBILIDADES ESPECÍFICAS / INDICE DE CHARLSON

3.1 - Infarto agudo de miocardio:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	} 1 punto c/u
3.2 - Insuficiencia cardíaca congestiva:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.3 - Insuficiencia vascular periférica:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.4 - Enfermedad cerebrovascular:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.5 - Demencia:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.6 - Enfermedad pulmonar crónica:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.7 - Enfermedad del tejido conectivo:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.8 - Enfermedad ulcerosa:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.9 - Enfermedad hepática leve:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.10 - Diabetes:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.11 - Hemiplejía:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	} 2 puntos c/u
3.12 - Enfermedad renal moderada o severa:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.13 - Diabetes CON daño a órgano blanco:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.14 - Tumor:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.15 - Leucemia:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	} 3 puntos c/u
3.16 - Linfoma:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.17 - Enfermedad hepática moderada / severa:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	} 6 puntos c/u
3.18 - Tumor sólido metastásico:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	
3.19 - VIH / SIDA:	<input type="radio"/> - Sí	<input type="radio"/> - No	

3.20 - Puntaje del Índice de Comorbilidades de Charlson: _____ puntos

3.21 - Clase ponderada de comorbilidad: 0 pts → / 1 - 2 pts → / 3 - 4 pts → / ≥ 5 pts →

IV - ANTROPOMÉTRICOS

4.1 - Peso: _____ kg 4.2 - Talla: _____ mts 4.3 - IMC: _____
4.4 - Clasificación: IMC <18,5 → / 18,6 a 24,9 → / 25 a 29,9 → / 30 a 34,9 → / 35 a 39,9 → / ≥ 40 →

V - MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

Anotar en cada espacio el medicamento, dosis y frecuencia, de ser posible.

5.1 - _____	5.6 - _____
5.2 - _____	5.7 - _____
5.3 - _____	5.8 - _____
5.4 - _____	5.9 - _____
5.5 - _____	5.10 - _____

VI - EVALUACIÓN SUBJETIVA DEL DOLOR ANTES DEL TRATAMIENTO (EVA)

6.1 -

VII - FUNCIÓN RENAL Y PARACLÍNICOS INICIALES

7.1 - Fecha de análisis: _____

7.2 - Urea: _____ 7.3 - BUN: _____ 7.4 - Cr: _____ 7.5 - TGO: _____ 7.6 - TGP: _____

7.7 - BT: _____ 7.8 - BD: _____ 7.9 - BI: _____ 7.10 - FA: _____ 7.11 - DHL: _____

7.12 - Na: _____ 7.13 - K: _____ 7.14 - Cl: _____

7.15 - Albúmina en orina de 24 hrs: _____ 7.16 - Creatinina en orina de 24 hrs: _____ 7.17 - Volumen: _____

7.18 - Tasa de filtración glomerular: _____ 7.19 - Etapa K/DOQI: (1) / (2) / (3) / (4) / (5)

EN ESTE PUNTO SE DEBE LLEVAR A CABO LA ALEATORIZACIÓN DEL PACIENTE.

VIII.- GRUPO ASIGNADO

8.1 - Grupo de tratamiento asignado: (1) - Lumiracoxib 8.2 - Código QR / Folio: _____

(2) - Diclofenaco

pegar código QR aquí

IX - EVALUACIÓN SUBJETIVA DEL DOLOR DESPUÉS DEL TRATAMIENTO (EVA)

9.1 -

X - FUNCIÓN RENAL Y PARACLÍNICOS FINALES

10.1 - Fecha de análisis: _____

10.2 - Urea: _____ 10.3 - BUN: _____ 10.4 - Cr: _____ 10.5 - TGO: _____ 10.6 - TGP: _____

10.7 - BT: _____ 10.8 - BD: _____ 10.9 - BI: _____ 10.10 - FA: _____ 10.11 - DHL: _____

10.12 - Na: _____ 10.13 - K: _____ 10.14 - Cl: _____

10.15 - Albúmina en orina de 24 hrs: _____ 10.16 - Creatinina en orina de 24 hrs: _____ 10.17 - Volumen: _____

10.18 - Tasa de filtración glomerular: _____ 10.19 - Etapa K/DOQI: (1) / (2) / (3) / (4) / (5)

XI - INFORMACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO ADMINISTRADO

11.1 - Fecha de INICIO del tx: _____ 11.2 - Fecha de TÉRMINO del tx: _____ 11.3 - # días c/ tx: _____

11.4 - ¿Requirió aumento de dosis?: (1) - SÍ 11.5 - En caso afirmativo, anotar dosis máx o final / # días: _____

(2) - NO

11.6 - ¿Completó el estudio? (# de días, apego al tratamiento, laboratorios completos, otras eventualidades): (1) - SÍ (2) - NO

11.7 - En caso negativo, anotar el motivo: _____

11.8 - ¿Presentó efectos adversos de cualquier tipo?: (1) - SÍ (2) - NO

11.9 - En caso afirmativo, anotarlos: _____

11.10 - ¿Utilizó med. de rescate?: (1) - SÍ (2) - NO 11.11 . En caso afirmativo, anotar: _____

XII - OBSERVACIONES

Anotar aquí cualquier observación / desviación del protocolo que se llegara a identificar.



Nombre del Paciente: _____ de ____ años de edad.
y domicilio en: _____ y No. de Ficha: _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de ____ años de edad.
Con domicilio en: _____
En calidad de: _____

DECLARO

Que el doctor: CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS F - 233684

Me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO CLÍNICO " COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL DE LUMIRACOXIB Y DICLOFENACO EN PACIENTES K/DOQI III EN EL HCSAE DE PEMEX

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en: ADMINISTRACIÓN DE DICLOFENACO O LUMIRACOXIB se encuentran:

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, URTICARIA, PRURITO, EXANTEMAS, ANGIOEDEMA, ANAFILAXIA, CEFALEA, MAREOS, INSOMNIO, SOMNOLENCIA, CONFUSIÓN, COMA, DOLOR ABDOMINAL, GASTRITIS, NÁUSEA, VÓMITO, CONSTIPACIÓN, DIARREA, ÚLCERA PÉPTICA, PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL, HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL, PANCREATITIS, DEBILIDAD, VISIÓN BORRROSA, ANEMIA, AGRANULOCITOSIS, SANGRADO, ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA, HEPATITIS, FALLA HEPÁTICA (REVERSIBLE O IRREVERSIBLE), ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN RENAL, FALLA RENAL (REVERSIBLE O IRREVERSIBLE), PALPITACIONES, ARRITMIAS, TAQUICARDIA, FIBRILACIÓN AURICULAR O VENTRICULAR, SÍNCOPE, COLAPSO, PARO CARDIORRESPIRATORIO E INCLUSO LA MUERTE.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Doy la autorización al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, atendiendo al principio de libertad prescriptiva.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Del mismo modo designo a _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico

Y en tales condiciones

CONSENTIMIENTO

En que se me realice: _____

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a _____

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del Paciente: _____ de __ años de edad.

y domicilio en: _____ y No. de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _ años de edad.

Con domicilio en: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico - tratante y a la Institución.

EN TLALPAN, MEXICO D.F. A LOS ____ DEL MES DE _____ DE _____

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO