

FARMACOLOGÍA DE LOS ANALGÉSICOS NO OPIOIDES (AINES)

Toda aproximación al complicado tema del tratamiento farmacológico de los síndromes de dolor crónico debe tener en cuenta la relativa importancia de cada uno de los factores que integran: la percepción del dolor, el miedo, el estrés, la depresión, el medio social en que se desenvuelve el paciente, el sueño nocturno, etc., antes de intentar construir un plan farmacológico.

Este grupo de fármacos tiene generalmente tres efectos comunes: analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Sin embargo, difieren en la importancia relativa que cada una de estas propiedades representa en el conjunto de su efecto farmacológico. Por ejemplo, el metamizol es efectivo como analgésico y antipirético, pero tiene escaso poder antiinflamatorio, por el contrario el diflusal tiene efectos antiinflamatorios y analgésicos, pero mínimo efecto antipirético y el paracetamol es buen antipirético, débil analgésico y carece de actividad antiinflamatoria, el ketorolaco predomina su actividad analgésica sobre la antiinflamatoria.

Estas diferencias se pueden comprender al profundizar en el mecanismo de acción de este grupo de sustancias (Tabla 1).

La historia de los analgésicos con mayor o menor actividad antipirética es la historia del médico tratando de aliviar el dolor humano. Desde los tiempos de Galeno (siglo XI de nuestra era) hasta Edward Stone en 1763, se han

CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS NO OPIOIDES*

Tipo 1: Evitando la excitación del receptor

—Antihistamínicos

Tipo 2: Evitando la up-regulation

- Inhibiendo las prostaglandinas a través de la ciclo-oxigenasa
- Antagonizando el IL-1 y el PAF
- Inhibiendo la fosfolipasa A2: glucocorticoides
- COX-2
- Simpatolíticos: -bloqueantes, dopamina

Tipo 3: Activando la down-regulation

—Dipirona y opioides periféricos

*(Modificada de Ferreira y cols.)

Tabla 1.

empleado empíricamente cocimientos o polvos de hojas de sauce en el tratamiento de algunos dolores intermitentes y de la fiebre. Se tuvo que llegar a 1827, en plena época de los alcaloides, y a Leroux, para extraer del sauce un principio activo: la salicina. Un paso más, y en 1838 Piria descubre el ácido salicílico, y en 1858 Klobe y Lautmann sintetizan el salicilato sódico. En 1876 McLegan sintetiza la salicilina. Este

RESUMEN DE LAS ACCIONES DE LOS ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

1. A partir de Vane (1971): analgesia, antipirexia antiinflamatoria, gastrotóxica por inhibición de la ciclooxigenasa y de las síntesis de PG
2. Algunos de los AINEs retienen su acción en ratas con déficit en precursores PG (Bonta y cols., 1977)
3. Inhibición de la secreción de enzimas lisosomiales (Robinson 1978, Smith e Iden, 1980)
4. Inhibición, producción de aniones superóxido (Sinchowitz y cols., 1979; Smolen y Wissman, 1980; Edelson y cols., 1982) por los PMN humanos y macrófagos del cobaya (Oyanagui, 1978)
5. AINE como inhibidores poderosos de la quimio-luminiscencia generada por la H_2O_2 mieloperoxidasa Cl, sistema citotóxico mayor de los neutrófilos
6. La superóxido-dismutasa, enterrador mayor de los radicales libres, es antiinflamatoria (Bragt y cols., 1980)
7. Concepto de hiperalgesia (Ferreira y cols.)
8. Los COX-2 selectivos

Tabla 2.

mismo año Stricker y Reiss, y en 1877 German de See, demuestran la acción terapéutica del salicilato sódico en el dolor y la inflamación de la fiebre reumática. Veinte años más tarde Félix Hoffmann, químico de la Bayer, tiene un hermano con artritis reumatoidea que no tolera el

salicilato, y a la búsqueda de nuevos derivados sintéticos obtiene el ácido acetilsalicílico, al que, según parece, su director Dreser, en honor del obispo de Nápoles San Aspinus, patrono de los dolores de cabeza, bautiza como aspirina. Este fármaco, que goza de una gran popularidad, se fabrica en cantidades que hoy en día superan las cien mil toneladas/año, con un consumo por habitante de unos cien comprimidos anuales en los países desarrollados.

En relación con el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no opioides, hay oscuridad hasta la década de los setenta, cuando Vane y cols. ofrecen una explicación de la actividad analgésica y antiinflamatoria de estos fármacos por la interferencia con la biosíntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima responsable de dicha biosíntesis a partir del ácido araquidónico (Tabla 2).

Sin embargo, durante los últimos años se ha podido comprobar la importancia de otros mecanismos distintos a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas. Así, podemos destacar la inhibición de la formación de leucotrienos, sustancias con un gran poder quimiotáctico que contribuyen al proceso proliferativo celular en el *locus* de la inflamación. Los leucotrienos se obtienen por transformación de la lipooxigenasa y se ha demostrado que determinados fármacos con actividad antiinflamatoria inhiben su acción.

El concepto actual de Ferreira y cols. sobre la hiperalgesia ha modificado sustancialmente la clasificación de estos fármacos.

MECANISMO DE ACCIÓN Y SU REPERCUSIÓN EN CLÍNICA

El mecanismo de acción íntimo, común a todo el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), correlato de la actividad an-



tiinflamatoria y base de su efectividad clínica, es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Como consecuencia se inhibe la formación de prostaglandinas (particularmente PGE₂ y PGL₂) a partir del ácido araquidónico de la membrana de distintos tipos celulares.

Un paso adelante en el conocimiento de las acciones de los AINEs fue la comprobación de la existencia de dos tipos diferentes de ciclooxigenasa (COX). Así, hoy sabemos que existen dos isoformas de esta enzima con distinto patrón de distribución y síntesis, ligadas a genes presentes en distintos cromosomas. Se han identificado con un número: COX-1 y COX-2, ambas tienen el mismo peso molecular y sus diferencias estructurales son casi imperceptibles. Un solo aminoácido, de forma que los sitios activos para la unión al ácido araquidóni-

co (su sustrato) o a los AINEs (su inhibidor) son similares; sin embargo, es muy distinto su papel fisiológico (Figura 1).

La diferencia más importante entre ambas, desde el punto de vista farmacológico, estriba en que la COX-1 se expresa constitucionalmente, es decir, es una enzima constitutiva en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas; así, es responsable de proteger el epitelio gástrico, de proteger el funcionamiento renal y de agregar las plaquetas. La COX-2, por el contrario, parece manifestarse en algunas células bajo el efecto inductor de determinados estímulos, como algunos mediadores químicos de la inflamación; por tanto, man-

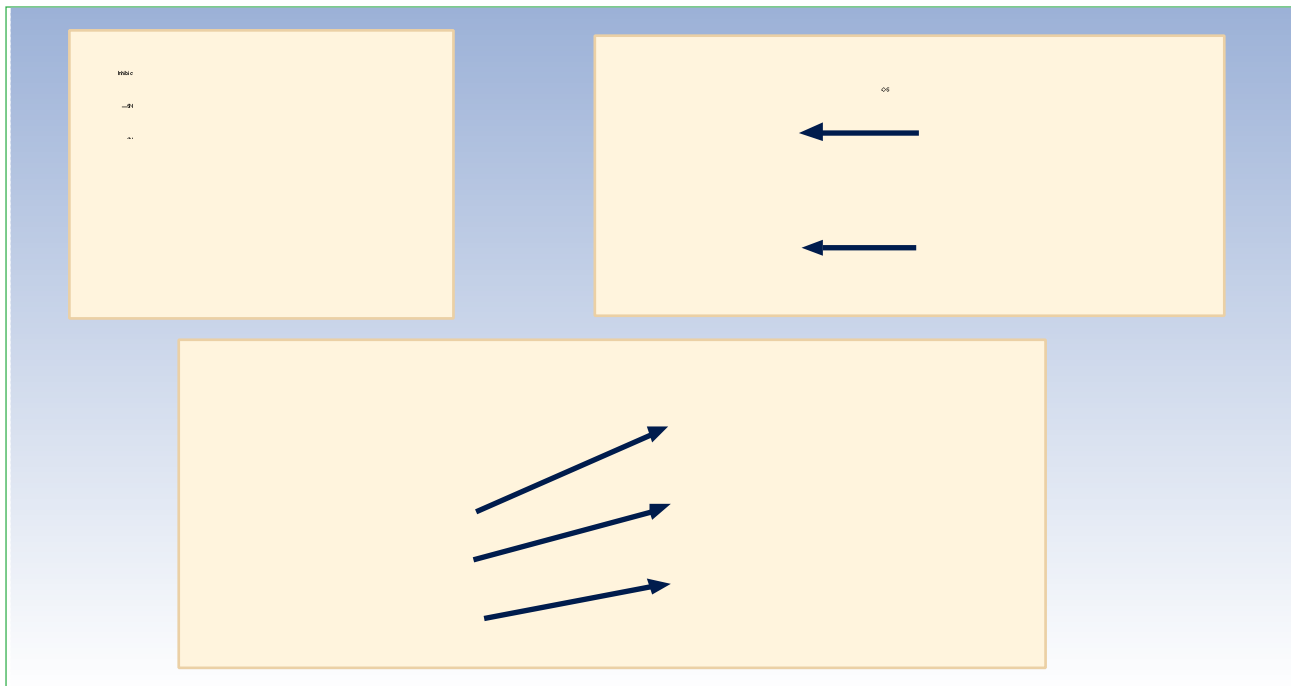


Figura 1.

Mecanismo de acción y su repercusión en clínica.



tiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de inflamación. Algunos de los rasgos característicos de ambas isoformas se muestran en la tabla 3.

La consecuencia inmediata de este descubrimiento resulta obvia, pues la pretensión de lograr fármacos específicos con acciones limitadas pasa, en el caso de la inflamación, por la síntesis de sustancias que inhiban de manera selectiva la COX-2, al ser ésta la que resulta inducida en circunstancias patológicas. De esta forma, podrían evitarse efectos asociados a la inhibición de la COX-1 que no participan en el

espectro terapéutico (cuando se trata de inflamación) y sí en las reacciones indeseables, muy particularmente, en los efectos gastrointestinales. Así, la inhibición de la COX-2 se ha constituido en el objetivo de una nueva generación de fármacos AINEs, que conservando las propiedades terapéuticas, particularmente antiinflamatorias, no presenten un perfil de toxicidad, particularmente digestivo.

La COX-2 también es constitutiva en ciertos tejidos, pero ante la existencia de diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces mientras que la de la COX-1 no lo hace o en menor grado.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES BÁSICAS DE LA COX-1 Y LA COX-2

	COX-1	COX-2
Gen responsable	Cromosoma 9q32-33,3	Cromosoma 1q25,2-25,3
Nº aminoácidos	600-602	603-605
Tejido donde se expresa	Constitutiva: mayoría de los tejidos, aumento monocitos/macrófagos, plaquetas, TGI, riñón	Constitutiva: SNC, riñón Inducida: células endoteliales, fibroblastos, FML miometrial y vascular, cuadcitos, etc.
Localización intracelular	Reticulo endoplásmico	Reticulo-endoplásmico y membrana nuclear
Inductores	Desconocidos	Inespecíficos: IL- 1 (a y b), FNT , endotoxina, FCE Específicos: lipoproteínas HDL, en FML lisas, LH en ovario

IL:interleucinas; FNT: factor de necrosis tumoral; FCE: factor de crecimiento epidérmico; LH: hormona luteinizante. (Tomado de Micó y cols.)

Tabla 3.



La expresión constitucional de la COX-1, en la mayoría de las células, sugiere su responsabilidad en el mantenimiento de las funciones celulares reguladas por las prostaglandinas. Entre sus principales intervenciones figura la mediación de la agregación plaquetaria, la fisiología reproductora, la protección de la mucosa gástrica y, posiblemente, funciones centrales.

También la COX-2 tiene numerosas funciones fisiológicas en las que pueden contribuir tanto la enzima constitucional como la inducida, así participa en la respuesta del epitelio digestivo a bacterias patógenas o diversas lesiones, en el mantenimiento de la función renal (particularmente en la perfusión), en el embarazo, en el parto y posiblemente con procesos integradores centrales y la nocicepción.

La inmensa mayoría de los AINEs actualmente disponibles afectan, es decir, inhiben, de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en todo caso, en mayor medida la de la COX-1, aunque los mecanismos de inhibición no sean idénticos para todos los miembros de este numeroso grupo farmacológico. Así, el AAS es un inhibidor irreversible de ambas ciclooxigenasas (no es selectivo), pero la práctica totalidad del resto de los AINEs inhiben la enzima de forma estereoespecífica, competitiva y reversible, aunque no selectiva. Excepciones singulares a la acción más común de inhibición indistinta de ambas isoformas la constituyen nabumetona, nimesulida y meloxicam, que muestran cierta selectividad preferente, aunque no absoluta, para inhibir la COX-2 frente a la COX-1. Sin embargo, su selectividad no es total, de ahí que se haya insistido en la búsqueda de un inhibidor selectivo de la isoforma 2. Los intentos de reclassificar todos los AINEs previos, según su selectividad por la ciclooxigenasa o prostaglandina-H₂-sintetasa, como una manera de correlación con las reacciones indeseables no

han originado, hasta hoy, una clasificación homogénea, sino distintas propuestas, al depender de trabajos realizados en condiciones diferentes. Sin embargo, ciertamente, existen diferencias entre los distintos AINEs en relación con la inhibición relativa de ambas enzimas, por ejemplo aspirina, indometacina o piroxicam parecen tener una relación COX-2/COX-1 menos favorable.

Entre los primeros AINEs comercializados, con un perfil predominantemente inhibidor de la COX-2, figuran nabumetona, nimesulida y meloxicam. Nabumetona es un profármaco no ácido, cuyo metabolito (el 6-metoxi-2-naftilacético) resulta un potente COX-2-inhibidor.

De esta forma, hemos llegado hasta la introducción de los primeros fármacos considerados antagonistas selectivos de la COX-2: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib, comercializado en Europa en este año.

Entre los problemas más importantes que pueden llevar aparejados el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 destacan los posibles efectos debidos a la inhibición de la COX-2 en células donde es constitutiva, algo que hasta ahora está en vigilancia.

Como resumen diremos que no existe en la actualidad un fármaco no opioide con las condiciones ideales (Tabla 4) pero estamos en el camino de conseguirlo.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

INDICACIONES GENERALES (Tabla 5)

Muchas veces en la práctica clínica, se pasan por alto situaciones en las que un analgésico no opioide es el fármaco de elección. A continuación brindamos una selección de cuadros dolorosos que responden a analgésicos de

CONDICIONES IDEALES EN LA SELECCIÓN DE UN FÁRMACO NO OPIOIDE

Potencia analgésica
 No gastro-lesividad
 Mínimo efecto renal
 Mínimos problemas hemorrágicos
 Mínimas alteraciones hepáticas
 Sin reacciones de hipersensibilidad

Tabla 4.

INDICACIONES GENERALES DE LOS NO OPIOIDES

Estados altamente inflamatorios
 Dolor agudo o crónico de leve a moderado
 Como analgésico asociado a opioides
 Enfermedades asociadas con exceso de prostaglandinas en la zona de dolor
 Deseo del paciente de no usar fármacos opioides

Tabla 5.

este grupo, no sin antes descubrir los factores y grupos de riesgo (Tabla 6):

—Estados caracterizados por un alto componente inflamatorio, como la artritis reumatoidea, responden en un porcentaje muy elevado a dosis adecuadas de ácido acetilsalicílico (2-6 g).

—Los AINEs tipo ácido acetilsalicílico también son muy eficaces en las migrañas relacionadas con la menstruación o la propia dismenorrea, entre ellos los mejores estudiados para esta indicación son: indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno.

—En el dolor canceroso aproximadamente el 25% de los pacientes controla su dolor duran-

te un periodo muy importante de su enfermedad con ácido acetilsalicílico o metamizol sin añadir opioides. Cuando el cáncer progresa, la asociación de un opioide menor como la codeína con metamizol, ácido acetilsalicílico o ibuprofeno puede conseguir una analgesia significativa. Esta asociación es especialmente efectiva cuando existen metástasis óseas sin implicación hística o visceral.

—En el dolor post-operatorio el metamizol puede ser tan eficaz como los opioides sobre todo si se pauta adecuadamente (2 g cada 8 horas) sin esperar a que el paciente demande el tratamiento analgésico por la aparición del dolor.

La eficacia analgésica del ketorolaco (10 mg vía oral) después de una intervención quirúrgica es equivalente a la obtenida con 500 mg de diflunisal, o con la asociación de 1.000 mg de paracetamol y 60 mg de codeína.

—El dolor de tipo cólico es otra de las situaciones en las que el metamizol o el diclofenaco son fármacos de primera elección. En un ensayo clínico reciente 1,2 g de metamizol o 75 mg de diclofenaco fueron tan eficaces como 100 mg de meperidina para aliviar el dolor del cólico nefrítico durante 1 hora de observación. El ketorolaco puede ser empleado a dosis de 50 mg por vía im.

Posteriormente, se realizó otro estudio similar ampliando a 6 horas el tiempo de observación, encontrándose que 2 g de metamizol proporcionan una analgesia más duradera que 1 g de metamizol o 75 mg de diclofenaco.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS NO DESEABLES

La existencia de un techo analgésico para todos ellos, impide el subir la dosis más allá de



FACTORES Y GRUPOS DE RIESGO EN EL EMPLEO DE LOS AINEs

Edad > de 60 años	Asma
Sexo (M> que H)	HTA
Historia ulcerosa	Tabaquismo
DM	Hábito etílico
Insuficiencia hepática	Asociación de más de un AINE
Insuficiencia renal	Grupo sanguíneo 0
Insuficiencia cardíaca	1-hiperpotasemia
Mieloma múltiple	Uso inhibidores de ECA
Lupus	Uso de esteroides
Consumo de anticoagulantes	Infección por helicobacter

Tabla 6.

un cierto límite, ya que no conseguiremos una analgesia mayor. La vía de administración también puede ser una limitación para algunos de estos fármacos, ya que muchos sólo están disponibles por vía oral y unos pocos añaden la vía rectal, prácticamente sólo el metamizol y el diclofenaco tienen cubierto todo el espectro de presentaciones, lo que permite una gran versatilidad de manejo.

AFECTACIÓN HEPÁTICA

Coincidiendo con el uso sin prescripción médica, la incidencia de hepatotoxicidad por paracetamol está en aumento. En los Estados Unidos y en el Reino Unido, la toxicidad por paracetamol se estima que representó el 50% del total de intoxicaciones por medicamentos. En el Reino Unido la intoxicación por paracetamol parece ser la causa más común de insuficiencia hepática aguda.

La hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico es dosis dependiente. Las mujeres jóvenes con trastornos tales como fiebre reumática y artritis reumatoide juvenil parecen tener un riesgo más alto. La magnitud del riesgo de hepatoto-

xicidad clínicamente relevante en los usuarios de ácido acetilsalicílico no se conoce. Se han descrito elevaciones transitorias de los enzimas hepáticos en la mitad de los pacientes que reciben dosis antiinflamatorias completas de ácido acetilsalicílico. La dipirona no parece provocar hepatotoxicidad.

SÍNDROME DE REYE

El primer estudio de casos y controles que demostró una asociación entre el síndrome de Reye y los salicilatos en niños con enfermedad vírica previa, especialmente resfriado y varicela, apareció en 1980. Ésta se siguió de tres estudios adicionales de casos y controles publicados en 1982. En todos estos estudios, se encontró una fuerte asociación y más del 95% de los casos habían estado expuestos a los salicilatos. Aun así, se suscitaron críticas sobre los métodos empleados y se plantearon artefactos de selección y clasificación errónea. Eventualmente, se inició un nuevo estudio por parte del grupo de trabajo del Servicio de Salud Pública de los EE.UU. sobre el síndrome de Reye. En la fase piloto, así como en el estu-



dio global publicado en 1987, se encontró una asociación clara con la exposición a salicilatos durante la enfermedad precedente (varicela, enfermedad respiratoria o gastrointestinal) antes del inicio del síndrome de Reye. La tasa de riesgo era de 40 (límite inferior de confianza del 95%: 5,8) para los salicilatos como grupo y de 26 (6,4) para el ácido acetilsalicílico.

En 1985, cuando el empleo de ácido acetilsalicílico en niños ya se hallaba en declive, sólo se describieron 91 casos de síndrome de Reye en los *US Centers for Disease Control*, en comparación con 1.003 casos durante los años 1981-1985.

Es evidente que los salicilatos representan un papel etiológico en la mayoría de los casos de síndrome de Reye (fracción etiológica superior al 90%). Sin embargo, sigue sin contestar la intrigante pregunta de por qué se presenta particularmente en niños y adolescentes con varicela y resfriados. En todos los estudios no se halló ninguna asociación entre el empleo de paracetamol y síndrome de Reye.

AFECTACIÓN RENAL (Tabla 7)

La nefropatía por analgésicos se caracteriza por necrosis papilar y enfermedad tubular intersticial crónica. Parece haber una importante variación geográfica en la incidencia de la enfermedad. Entre el 1 y el 30% de los pacientes urémicos resultaron ser consumidores de analgésicos en exceso. Constituye la enfermedad renal crónica más frecuente relacionada con fármacos. Dubach y cols., en su estudio de 11 años de seguimiento, hallaron que las mujeres que utilizaban analgésicos a base de fenacetina, presentaron niveles superiores de creatinina sérica en comparación con un grupo control y también porcentajes más altos de mortalidad global y de mortalidad de causa renal y urogenital. McCredie y cols., en su es-

tudio de casos y controles, describieron una tasa de 18 para la asociación entre el consumo de fenacetina y necrosis papilar. Sandler y cols. describieron recientemente que los consumidores habituales de analgésicos tenían significativamente más enfermedades renales que los usuarios esporádicos. La tasa de riesgo tras el ajuste de los efectos de otros analgésicos fue superior en los consumidores habituales de fenacetina (5,1, límite inferior de confianza del 95%: 1,7). Para los consumidores habituales de paracetamol la frecuencia era de 3,2 (1,05). Las tasas con el empleo diario y semanal de mezclas a base de ácido acetilsalicílico-fenacetina-cafeína también se hallaban significativamente elevadas. Sin embargo, no se halló ninguna asociación entre el empleo diario de ácido acetilsalicílico con enfermedad renal tras ajustar los efectos de otros analgésicos. El riesgo asociado con la fenacetina aumentó con las dosis acumulativas. Estratificando según el tipo de enfermedad renal era superior para la nefritis intersticial. Este estudio es importante aunque dejó abiertas algunas preguntas, puesto que confiere apoyo adicional a la experiencia australiana de que la restricción de fenacetina por sí misma no dio lugar a la reducción esperada en la incidencia de nefropatía por analgésicos. Sin embargo, la restricción de las ventas de analgésicos conteniendo asociaciones de ácido acetilsalicílico, fenacetina, paracetamol, salicilamida y cafeína parece ser eficaz.

Todavía hoy, 37 años después de que se describiera por primera vez la nefropatía por analgésicos por Spuhler y Zollinger, permanecen varias preguntas sin respuesta: ¿cuál es el papel del ácido acetilsalicílico en la nefropatía, siendo un fármaco que ha demostrado de forma convincente en los experimentos realizados por Kincaid-Smith y su grupo que provoca necrosis papilar y cuál es el riesgo para las diversas combinaciones farmacológicas?



Se han publicado varios estudios de casos y controles en los que se describían una asociación entre el empleo de analgésicos y cáncer de pelvis renal o carcinoma de células renales. Una vez más, ninguno de estos estudios proporciona estimaciones del exceso de riesgo. Este punto, a buen seguro, merece una mayor atención.

REACCIONES HEMATOLÓGICAS (Tabla 8)

Se han publicado varios casos de anemia hemolítica en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa expuestas a ácido acetilsalicílico y paracetamol. También la dipirona (metamizol), sin ninguna prueba, aparece en las listas de los libros de textos sobre medicamentos que provocan este trastorno. En el momento actual el papel causal de todos los analgésicos antipiréticos en este tipo de anemia hemolítica no se ha demostrado.

No resulta sorprendente que se haya descrito que todos los analgésicos antipiréticos provocan agranulocitosis. Todos estos fármacos aparecerían en las historias farmacológicas en pacientes con agranulocitosis, puesto que la fiebre y el dolor son los síntomas iniciales de esta enfermedad. La relación de casualidad entre los derivados de la pirazolona y la agranulocitosis ha sido bien establecida. Además, en la mayor parte de los trabajos se habían administrado múltiples fármacos que podían ser la causa potencial de la enfermedad y los juicios, sobre cuál era el fármaco causante, tendieron a realizarse según la sospecha previa más que sobre la base de criterios científicos.

Los intentos realizados en los años 60 y 70 para cuantificar el riesgo resultaron insatisfactorios y las decisiones legislativas sobre el empleo de derivados de la pirazolona no se basaron en datos científicos. Esta situación provocó el primer estudio epidemiológico analítico clá-

AFECTACIÓN RENAL
<p>Disminución de la hormona antidiurética —Disminución del flujo renal —Aumento en la retención de Na y agua</p> <p>Toxicidad aguda —Filtración glomerular y perfusión nefronas bajas —Necrosis avascular —Vasculitis</p>

Tabla 7.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES HEMATOLÓGICOS
<p>En COX-1 —Antiagregante plaquetario ~ > hemorragias —Disminución factores hepáticos coagulantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agranulocitosis - Trombopenia - Anemia aplásica - Anemia hemolítica <p>En COX-2 —No antiagregación</p> <p style="text-align: right;">(Tomado de Pallarés J.)</p>

Tabla 8.

sico sobre la etiología farmacológica de la agranulocitosis y de la anemia aplásica, el *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study* (IAAAS).

Los métodos empleados en este estudio poblacional de casos y controles se publicaron en 1983 y siguió un primer informe sobre analgésico

sicos en 1986. En ese estudio el empleo de analgésicos antipiréticos en la semana anterior al inicio clínico de la enfermedad, es decir el periodo de significación etiológica se comparó entre 221 casos confirmados de agranulocitosis y 1.425 controles hospitalarios identificados por los centros participantes en el estudio en Jerusalén, Berlín, Ulm, Milán, Barcelona, Sofía, Budapest y Estocolmo. El estudio de base comprendió la experiencia total en estas áreas durante el periodo 1980-84, que significó cerca de 80 millones de personas-año.

Para los salicilatos la tasa multivariante (riesgo relativo) se estimó en 1,6, pero tenía una significación estadística limítrofe (intervalo de confianza del 95%: 1,0). Para el paracetamol no se halló ninguna asociación (tasa: 1,0). Se presentó una variabilidad regional en las estimaciones de la tasa de riesgo para el empleo de la dipirona. En Ulm, Berlín y Barcelona (agrupadas conjuntamente) fue de 23,7 (i.c. inferior 95%: 8,7), para Israel (1980-1986) 2,0 (0,9). En Budapest y Sofía las estimaciones eran cercanas a la unidad, en Milán los datos eran demasiado dispersos, mientras que en Estocolmo la dipirona no se empleaba. La fracción etiológica para el empleo de la dipirona para Ulm, Berlín y Barcelona significó el 27% y la estimación del exceso de riesgo de tales regiones, en conexión con los ingresos hospitalarios por agranulocitosis, a partir de cualquier tipo de empleo de la dipirona en un periodo de 7 días significó 1,1 casos por millón de usuarios.

La razón de la variación geográfica en el riesgo de agranulocitosis inducida por la dipirona es muy misteriosa. Los esfuerzos realizados por los investigadores para detectar hasta que punto la variación refleja problemas metodológicos o sesgos ocultos no ha proporcionado una respuesta. En el caso de que sean reales, las diferencias regionales podrían aportar una importante referencia científica para comprender la etiología de la enfermedad.

En un estudio reciente se emplearon analgésicos (AAS) de 29 a 180 días antes del ingreso, también se comparó entre 113 casos de anemia aplásica y 1.724 controles. Para el empleo de salicilatos durante 4 o más días de cualquier semana, la estimación de la tasa de riesgo fue de 2,9; sin embargo, este resultado no era estadísticamente significativo. No hubo asociación entre el empleo de paracetamol y dipirona y la anemia aplásica.

Se han publicado casos clínicos de trombocitopenia autoinmune en individuos expuestos a ácido acetilsalicílico y paracetamol. Estos fenómenos son raros y no hay estimaciones cuantitativas del riesgo. De forma parecida, no se dispone de estimaciones cuantitativas con respecto al riesgo de hemorragia por ácido acetilsalicílico, en pacientes con trastornos tales como hemofilia, enfermedad de von Willebrand y telangiectasia hereditaria. El aspecto de la hemorragia gastrointestinal se discute a continuación.

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES (Tabla 9)

La asociación entre los no opioides y úlcera gástrica y la hemorragia digestiva alta, resultó evidente a partir de estudios de casos y controles realizados. Ninguno de estos estudios distinguió claramente si el empleo del no opioide precedió a los síntomas de la enfermedad, estimación de la asociación entre el empleo regular de cantidades importantes de no opioides y la úlcera gástrica benigna así como la hemorragia digestiva alta. Se hallan tasas de asociación de 2,1 y 3,4 y riesgos atribuibles de 10 y 15 casos por 100.000 usuarios anuales, respectivamente. Coggon y cols compararon el consumo del ácido acetilsalicílico y de paracetamol en parejas de pacientes con hemorragia digestiva alta y controles comunitarios. Las



EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES GASTROINTESTINALES

mayores tasas para ambos fármacos se hallaron en ambos casos. Sin embargo, para el ácido acetilsalicílico la asociación se halló tanto con el empleo reciente como con el empleo habitual, mientras que para el paracetamol sólo resultó evidente para el empleo reciente, que podría relacionarse con los síntomas de la enfermedad. Se estimó indirectamente (sobre la base de ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva alta de uno de cada 2.000-2.500 anuales para la población general) que el exceso de riesgo para los usuarios habituales del ácido acetilsalicílico representaría un 40 por 100.000 anual. Se estimó posteriormente que el riesgo de ingresar por una hemorragia digestiva alta era de 1 para cada 250.000 dosis. En ambos estudios las historias farmacológicas eran anteriores al día del ingreso, no al día en el que se iniciaron los síntomas. Parece actualmente que en nuestro estudio de 1974 subestimamos tanto la tasa de riesgo como la incidencia global de hemorragia.

Para el empleo del ácido acetilsalicílico, durante un mínimo de 4 días en la semana antes del inicio de los síntomas, la tasa de riesgo estimada era 15 (i.c. inferior del 95%: 6,4) y para el empleo ocasional de 5,6 (2,7). No había pruebas de que el empleo de paracetamol aumentara el riesgo. Aunque los métodos empleados en este estudio no permiten la estimación del exceso de riesgo, nuestros resultados sugieren que el riesgo para los usuarios del AAS es sustancialmente superior de lo que se había pensado inicialmente. A partir de los estudios epidemiológicos sobre consumidores de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se sugiere entre un doble a un cuádruplo del riesgo de complicaciones ulcerosas. El riesgo parece aumentar con la edad.

Puesto que algunos de estos fármacos se hallan disponibles actualmente en forma de libre dispensación (OTC) y se emplean como analgésicos antipiréticos, el riesgo de hemo-

En COX-1

No se evita mediante administración iv

En ancianos

En pacientes con antecedentes ulcerosos

En hábito etílico y tabaquismo

Prevención buena con: misoprostol y acexamato de Zinc, anti H2, etc.

En COX-2

2.300 pacientes

Endoscopia: mejoría 30-40%

(Tomado de Pallarés J)

Tabla 9.

rragia gastrointestinal por AINEs, así como de agranulocitosis, anemia aplásica, etc., son preocupantes y deben evaluarse, especialmente en el anciano. La impresión clínica es que el empleo de dipirona no se asocia con hemorragia gastrointestinal. Esto debe ser corroborado por datos epidemiológicos. Parece ser que los nuevos COX-2 no presentan alteraciones gástricas importantes, no obstante se necesitan estudios a largo plazo para comprobar este hecho.

REACCIONES ALÉRGICAS Y PSEUDO-ALÉRGICAS (Tabla 10)

La evaluación epidemiológica carece todavía, casi completamente, de estos trastornos que pueden ser potencialmente mortales. Las reacciones anafilácticas y anafilactoides, incluyendo el edema laríngeo y angioneurótico, urticaria generalizada, broncoespasmo, colapso vasomotor y muerte, se han descrito, especialmente tras la inyección parenteral de derivados de la pirazolona y AINEs. Kewitz y cols. describieron que el riesgo asociado con los deriva-

**EFFECTOS FARMACOLÓGICOS
INMUNOLÓGICOS Y SENSIBILIZANTES**

En COX-1

Rash cutáneo

Diarreas

Crisis asmátiformes

Shock anafiláctico

Rinitis

En COX-2

14 Estudios = 11.008 pacientes = bajo índice sensibilización

Tabla 10.

dos de la pirazolona no es más alto que el de los opioides. La hipersensibilidad del AAS es más frecuente en personas con asma, pólipos nasales, rinitis y urticaria crónica. Puede presentar reacciones cruzadas con los derivados de la pirazolona y los AINEs. Los rash cutáneos inducidos por dipirona son relativamente frecuentes y la etiología del fármaco concreto a menudo no consta.

En resumen, se han realizado algunos progresos durante esta década en la investigación farmacoepidemiológica de los efectos adversos de los fármacos analgésicos antipiréticos. Para algunos de los efectos importantes, tales como hemorragia gastrointestinal y agranulocitosis, se han podido disponer de estimaciones cuantitativas. Desgraciadamente, las consideraciones farmapolíticas no siempre han garantizado acciones legislativas con base científica. Se han producido retrasos innecesarios al desvelar la etiología farmacológica del síndrome de Reye. Sin embargo, la historia del síndrome de Reye ejemplificó la importancia y el potencial de la investigación epidemiológica.

Las reacciones adversas importantes a los analgésicos no opioides todavía deben considerarse raras, pero la hemorragia gastrointes-

tinal inducida por el no opioide parece ser más frecuente de lo que se pensaba previamente y también puede presentarse tras el empleo ocasional.

Todavía quedan cuestiones fascinantes para contestar con respecto a la etiología y patogénesis de estos efectos adversos. Para una reacción que se presenta una vez cada millón de exposiciones (algunas veces en individuos con un historial de empleo frecuente en el pasado sin que se presentaran efectos adversos) debe pensarse en una etiología multifactorial.

En el síndrome de Reye, los efectos combinados del empleo del fármaco y la infección vírica parecen ser los responsables y tenemos algunos datos que apuntan a que esto también podría ser cierto para la agranulocitosis inducida por dipirona. Otros factores, tales como los genéticos o los relacionados con una predisposición ambiental, se sugieren por la variación geográfica en la incidencia de algunas de estas reacciones.

Un resumen de los AINEs más empleados y sus complicaciones se muestran en la tabla 11.

UTILIZACIÓN. ASPECTOS PRÁCTICOS

¿Qué no opioide usar? Lamentablemente no hay una respuesta absoluta para esta pregunta tan a menudo formulada, la farmacocinética (Tabla 12) y la posología nos serán de gran ayuda. Es imposible predecir qué pacientes, con un problema específico de dolor, responderán favorablemente a los efectos de los analgésicos no opioides y qué paciente responderá mejor a qué fármaco en particular. Los factores básicos considerados en la selección de un analgésico no opioide se enumeran en la tabla 13.

La selección de un no opioide con perfil antiinflamatorio para su uso como analgésico es ciertamente una cuestión más sencilla que se-


FÁRMACOS NO OPIOIDES. EFECTOS COLATERALES EVIDENCIADOS

	Salicilatos	Paracetamol	Benzotiacina	Ac. propiónico	Mefenámico	Ketorolaco	Propacetamol
Irritación Gástrica	+++	---	++	++	+++	+++	
Ulceración Gástrica	+++	---	+	+	++	++	
Disfunción Plaquetaria	+	---	+	+			
Anemia Hemolítica		++	++				
Disfunción Renal	+		+	+	++	++	
Disfunción Hepática	++	+++	+	+	+	+	+++
Reacciones Alérgicas	+++	---	+	+	+	+	
SNC	Tinnitus	---	Insomnio Vértigo	Cefalea Vértigo	Cefalea Confusión	Cefalea	Vértigos

Tabla 11.

FARMACOCINÉTICA NO OPIOIDES

Fármaco	Bio-disponibilidad oral%	T1/2 (H)	Vd (l)	Unión a proteínas (%)	Cl (ml/kg/min)	Excreción urinaria sin metabolizar (%)	Niveles séricos terapéuticos
Paracetamol	> 95	1,5-3	63	20	5	3	10-20
Fenilbutazona	> 95	49-142	12	96	0,023	1	50-150
Naproxeno	99	11-20	63	99	0,13	< 1	> 50
Butibufeno	100	2,34	8,4	88		< 1	
Ibuprofeno	80	2	0,15	90-99			
Indometacina	98	1-16	70	90-99	2	15	0,3-3
Ketorolaco	80	4,6-6,2	0,11	> 99	0,02-0,037	60	0,3-5
Etodolaco	> 73	6-7,4	25,2	99	40,8	< 40	
Diclofenaco	54	1-2	8,4	96	4,2	< 1	
Piroxecam	100	30-60	7	99	0,05	< 5	5-6
Ác. meclofenámico	> 90	3-4	91	99		< 6	
Nabumetona	> 80	24	7,5	> 99	0,26	< 1	17-42
Ac. acetilsalicílico							

Tabla 12.

FACTORES BÁSICOS EN LA SELECCIÓN DE LOS ANALGÉSICOS NO OPIOIDES (AINEs)

Factor	Consideraciones
Historia de enfermedad ulcerosa	Considerar los derivados del ácido propiónico, metamizol o paracetamol, o los nuevos COX-2. Evitar la indometacina y el ácido acetilsalicílico
Mala función renal	Considerar los analgésicos no opioides, el que menos efecto renal tiene: difunisal
Problemas hemorrágicos	Considerar los salicilatos no acetilados, el paracetamol, COX-2
Experiencias previas	Uso anterior y problemas derivados o buenos resultados que puedan ayudar en la presente selección
Dosis y vía más convenientes	La forma líquida en los pacientes con problemas de deglución, por ejemplo, el trisalicilato magnésico de colina; en supositorios rectales, la indometacina, el ácido acetilsalicílico, el metamizol preparaciones iv, la indometacina
Coste	Hay una variación considerable de los precios entre distintas marcas y sustancias. Cuando esto sea un factor importante, puede decidir uso de uno u otro fármaco

Tabla 13.

leccionarlo para el tratamiento a largo plazo de estados inflamatorios como la artritis reumatoide. Con todo, el empleo de los antiinflamatorios simplemente como analgésico, es una idea relativamente nueva. El ácido acetilsalicílico y el metamizol se han usado como analgésicos simples durante muchos años, pero sólo recientemente se han estudiado los antiinflamatorios como analgésicos *per se*. Por tanto, las guías existentes para la selección se basan principalmente en la necesidad de un efecto antiinflamatorio y de un fármaco que sea tolerado durante un largo periodo.

Además, aunque el mecanismo de la analgesia pueda estar separado del mecanismo antiinflamatorio, ambos pueden muy bien solaparse cuando se administra un medicamento a un paciente individual. El efecto analgésico

máximo ocurre normalmente a las pocas horas de la dosis inicial recomendada, pero el efecto antiinflamatorio puede que no se produzca durante una semana o más. Cuando éste se produce, puede dar lugar a un aumento de la analgesia.

Así pues, la pregunta de en qué medida el efecto antiinflamatorio del fármaco contribuye al efecto analgésico complica el asunto. Si a esto se añade el hecho de que la eficacia de los antiinflamatorios en el alivio del dolor depende del tipo de dolor, la cuestión se vuelve sumamente compleja.

Se ha dicho que no hay ningún analgésico no opioide que sea superior al ácido acetilsalicílico, lo cual tal vez sea cierto si el paciente puede tolerar dosis suficientemente altas del mismo. Una clara ventaja que algunos AINEs



tienen sobre el ácido acetilsalicílico es simplemente que se toleran mejor y tienen menos efectos secundarios o éstos son menos intensos; algunos analgésicos no opioides son más fáciles de tomar por el paciente y menos peligrosos que el ácido acetilsalicílico (Tabla 14).

Actualmente, las numerosas publicaciones sobre investigación y experiencias clínicas con el uso de los analgésicos no opioides han dado como resultado amplios y variados informes sobre estas sustancias como agentes analgésicos y como antiinflamatorios.

Aunque es tentador añadir algunos hallazgos recientes, decidimos limitar la tabla a la información que parecía tener un nivel aceptable de confianza en vez de arriesgarnos a la inclusión prematura de nueva información. Así, aunque en la tabla pueda faltar información que posteriormente se demostrará que es útil, la información que contiene es probable que resista el paso del tiempo.

Es de destacar que las dosis recomendadas para analgesia suelen ser menores que las recomendadas por su efecto antiinflamatorio.

Algunos analgésicos no opioides que habitualmente se mencionan en otros tratados no se encuentran reflejados en la tabla 14, porque los datos de que disponemos indican que no serían una buena elección inicial de analgésico, aunque podrían ser buenas elecciones por su efecto antiinflamatorio o como analgésicos si otros fármacos fueran ineficaces o no se tolerasen. A continuación se citan los fármacos omitidos junto con las razones para ello:

—Se ha descrito que la tolmetina, derivada del ácido pirolacético, causa reacciones anafilactoides graves en pacientes no sensibles al ácido acetilsalicílico ni a otros fármacos similares.

—Los fenamatos o derivados del ácido antranílico, el meclofenamato y el ácido mefenámico son analgésicos, pero causan frecuentemente efectos secundarios, sobre todo diarrea

importante, y se cree que no tienen ventaja alguna sobre otros AINEs. Puesto que el meclofenamato no se recomienda como tratamiento inicial en la artritis reumatoide y la osteoartritis, puede que tampoco sea una elección lógica como primer analgésico.

—El ácido mefenámico está indicado sólo para la analgesia, pero se omite porque no debe administrarse durante más de 7 días. Basándose en los razonamientos anteriores, puede cuestionarse la inclusión de la indometacina, sin embargo, se utiliza con frecuencia como estándar de comparación junto el ácido acetilsalicílico. Desde el punto de vista práctico hay que pensar que los analgésicos no opioides son fármacos más efectivos de lo que creen la mayoría de los legos y profesionales de la salud. Por ejemplo, ¿cuál cree Ud. que es la eficacia de 650 mg de ácido acetilsalicílico o 1 g de metamizol en comparación con los opioides orales? En la tabla 15 se muestra las dosis equianalgésicas.

Aunque hay diferencias individuales en las respuestas a los medicamentos, en la mayoría de las personas tienen un efecto terapéutico positivo. Obviamente, podemos aliviar más el dolor con una simple dosis de los fármacos citados, correctamente programados, de lo que creen la mayoría de las personas.

Con respecto a todos los analgésicos no opioides, el grado de alivio del dolor es variable, y algunos individuos con patologías aparentemente similares son más sensibles que otros. Los analgésicos no opioides del mismo grupo químico pueden afectar de distinta forma a pacientes individuales. Se han sugerido varias explicaciones:

1. La influencia de los ritmos circadianos. Probablemente hay diferencias en la forma en que los individuos absorben y metabolizan estos fármacos.



ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

Derivados Ácidos

Ácidos carboxílicos:

1. Ácido salicílico y sus ésteres

Ácido acetilsalicílico

Salicilato sódico

Salicilato de metilo

Salicilato de dietilamina

Salicilato de colina

Acetilsalicilato de lisina

Ácido salicil-salicílico

Benorilato Diflunisal

Etenilato Fosfosal

2. Derivados del ácido acético:

Derivados indólicos: oxametacina

Derivados indémicos: sulindaco

Derivados del ácido fenilacético:

Aclofenaco

Diclofenaco

Fenclofenaco

Bufexanaco

Ibufenaco

Fentiazaco

Derivados pirrólicos: Zomepiraco

3. Derivados del ácido propiónico:

Ibuprofeno

Naproxeno

Fenoprofeno

Flurbiprofeno

Febufeno

Benoxaprofeno

Butibufeno

Ketoprofeno

Oxaprozin

Indoprofeno

Derivados de la Fenilpirazolona:

Dipirona o Noramidopirina

Aminopirina

Propifenazona o Isopropilantipirina

Antipirina Fenilbutazona

Oxifenilbutazona

Azopropazona o Apazona

Sulfinpirazona

Feprazona

Suxibuzona

Derivados del Oxican:

Piroxicam

Isoxicam

Meloxicam

Derivados del Ácido Antranílico o Fenamatos:

Ácido Tolfenámico

Glafenina

Floctafenina

Derivados del Indazol:

Benzidamina

Derivados de la Quinolina:

Cincofeno

Derivados Pirrólicos:

Ketorolaco trometamol

Derivados no Ácidos

Derivados del Feniloxadiazol

Oxolamina

Propaxolina

Derivados de la Anilina

Fenacetina

Acetaminofeno o Paracetamol

Benorilato

Derivados de las Dihidrobenzoxazinas

Clortenoxacina

Tabla 14.



ANALGÉSICOS NO OPIOIDES (continuación)

Misceláneos

Sales de Oro:

- Preparados orales: Auranofín
- Preparados parenterales
- Derivados liposolubles
- Aurotiosulfato de quinina: Orosanil (10% Au)
- Laurón o Aurotioglicanida
- Canfoditio carboxilato de oro y sodio, (Aurolecit)
- Aurotioglucosa o Solganal (50% Au)
- Derivados hidrosolubles:
- Tioglicolato de oro y sodio (50% Au)
- Tiomalato de oro y sodio (50% Au)
- Hiposulfito doble de oro y sodio (37,4% Au)
- Aurotiopropanol sulfato de sodio

4-Aminoquinolinas:

- Cloroquina
- Hidroxicloroquina
- Amodiaquina
- Propaquina

Antigotoso

- Colchicina

Varios:

- Dimetilsulfóxido
- D-Penicilamina
- Levamisol
- Viminol
- Bumadizón
- Proquazona

Derivados del ácido nicotínico:

- Clonixina
- Isonicina

Los nuevos COX -2

- Valdecoxib
- Celecoxib
- Rofecoxib
- Parecoxib

Tabla 14.

2. Puede haber diferencias genéticas en las respuestas inflamatorias de los individuos.
3. Algunas vías inflamatorias pueden usarse preferentemente sobre otras en ciertos estadios del proceso patológico.

Aunque no hay ninguna investigación que lo verifique, nosotros pensamos que cuando hay una mala respuesta analgésica a un no opioide, puede ser más útil cambiar a otro de una categoría química distinta, en oposición a la selección de otro de la misma categoría química.

Cuando el paciente no puede ser aliviado sólo con un no opioide, se combina con opioides por vía oral, intramuscular, intravenosa o intradural. Las razones para ello son:

—Los no opioides son más efectivos de lo que cree la mayoría de las personas. Los no opioides más opioides equivalen a un ataque al sistema nervioso periférico y al SNC (aunque se ha demostrado el posible efecto dual del metamizol). Esta combinación produce un efecto aditivo y reduce la dosis necesaria de opioide, disminuyendo por tanto los efectos secundarios de éste.

Los planteamientos para combinar los no opioides con opioides son:

1. Opioides orales más no opioides: a) si el dolor es continuo, se administra dosis a lo largo del día de no opioides más el opioide, por ejemplo 35 mg de morfina vía oral cada 4 horas más metamizol 1 g cada 6-8 horas; b) algunos opioides están ya com-



DOSIS EQUIANALGÉSICAS ENTRE ANALGÉSICOS OPIOIDES Y NO OPIOIDES POR VÍA ORAL (MG)

Analgésicos no opioides

Paracetamol 650
 Ácido acetilsalicílico 650
 Fenacetina 650
 Salicilato sódico 1.000
 Metamizol 1.000

Difunisal 500
 Ibuprofeno 400
 Ketoprofeno 50
 Naproxeno 275
 Ketorolaco 30

Analgésicos opioides

Codeína 32
 Meperidina 50
 Oxycodona 5
 Hidrocodona 5

Pentazocina 30
 Clorh. de propoxifeno 65
 Napsil. de propoxifeno 100
 Morfina 10

Las dosis de esta tabla están basadas en la investigación y son las dosis recomendadas por la Analgesic Study Section, Sloan Kettering Institute for Cancer Research, Nueva York y la experiencia de los autores.

Tabla 15.

binados con no opioides, pero la dosis de estos últimos no es adecuada. Se usa la dosis terapéutica óptima para analgesia.

- Opioides intramusculares o intravenosos más no opioides. Si el paciente que toma opioides puede tomar medicación oral, es lógico considerar el añadir analgésicos no opioides a lo largo del día para el dolor continuado o simultáneamente con el opioide para el dolor incidental. Si se administra al mismo tiempo que la inyección intramuscular, el efecto máximo del no opioide se inicia al cabo de dos horas aproximadamente, momento en que la eficacia de la vía intramuscular tiende a disminuir. Aunque puede usarse la vía intramuscular para proporcionar un alivio inmediato y permitir un rápido reajuste de la dosis, muchos de estos pacientes aún serán capaces de tomar medicación oral. Dosis a lo largo de todo el día de unos analgésicos no opioides junto con los opioides intravenosos refuerzan el efecto analgésico.

Si surgiera la necesidad de una combinación de un opioide y un no opioide al médico y a

otros miembros del equipo de salud, le serán de utilidad los siguientes puntos:

–Muchos analgésicos que requieren prescripción, combinan ya un opioide y un no opioide.

–La combinación de una dosis terapéutica óptima de AINE con un opioide produce un efecto analgésico aditivo.

–Las investigaciones en pacientes con cáncer indican claramente los beneficios de la combinación de analgésicos opioides con no opioides.

–Un estudio de investigación clínica, usando la técnica a doble ciego en personas con dolor canceroso, demostró que la administración de 600 mg de ácido acetilsalicílico junto con 10 mg de morfina intramuscular proporcionaba un alivio del dolor significativamente mayor que la morfina sola.

–La adición de 500 mg de metamizol cuatro veces al día al opioide oral, prescrito para el paciente con cáncer, dio lugar a una mayor analgesia que el opioide más una combinación de placebo y no aumentó los efectos secundarios.