

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 23 No. 3, 1994 [ver índice]

# ANALGESICOS NARCOTICOS

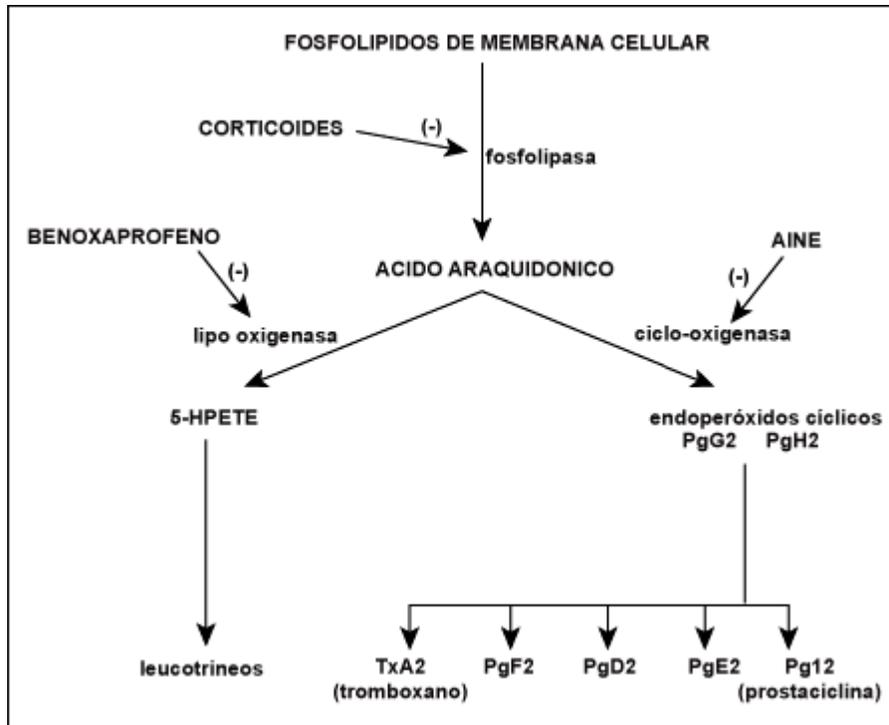
Dr. Jorge Dagnino Sepúlveda  
Profesor Adjunto de Anestesiología  
Depto. de Anestesiología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Alejandro González Arellano  
Instructor de Anestesiología  
Depto. de Anestesiología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) forman un grupo numeroso de drogas que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. Revisaremos éstos, su mecanismo de acción y algunas limitaciones y recomendaciones en su uso, destacando dos AINES en particular por el impacto que tienen en la actualidad.

## Mecanismos de acción

El metabolismo de fosfolípidos de la membrana celular genera ácido araquidónico, el que, en contacto con la ciclooxigenasa, da origen a endoperóxidos cíclicos que rápidamente se convierten en prostaglandinas y tromboxano. Los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos de los AINES se deben principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al bloquear la ciclooxigenasa (Figura 1); el bloqueo producido por los salicilatos es irreversible, mientras que el del resto de los AINES es reversible. Hay evidencia creciente que un mecanismo analgésico central, independiente de las acciones antiinflamatorias, se sumaría a los efectos periféricos descritos; este mecanismo comprendería la inhibición de la actividad neural inducida por aminoácidos o quininas y explicaría la disociación entre la acción analgésica y la acción antiinflamatoria de algunos AINES.



**Figura 1.** Esquema básico de inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINES (Pg-prostaglandina; 5-HPETE-ácido 5-hidroperoxieicosatetranoico.)

## Efectos adversos

Resultan de su efecto farmacológico o, con mucho menor frecuencia, de reacciones tóxicas o idiosincráticas.

### Gastrointestinales

Hasta un 60% de los pacientes que consumen AINES por tiempo prolongado tienen un daño gastroduodenal silente, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragia. El riesgo absoluto de efectos graves es de unos 2 casos por cada 10.000 pacientes-meses de administración.

Los AINES se asocian a una quintuplicación en la incidencia de úlcera gástrica y triplicación de las complicaciones de ésta; probablemente no aumentan la incidencia de úlcera duodenal, pero sí las complicaciones de ésta. La complicación mayor más frecuente es la hemorragia, especialmente en ancianos. Con menor frecuencia se asocian también a úlceraciones del intestino delgado y del colon y al desarrollo de anillos membranosos y estenosantes. A excepción del paracetamol, todos los AINES aumentan el riesgo de estos efectos adversos en la población general. Hay muy poca evidencia que sostenga la relativa seguridad de un AINE en relación a otros, aunque este punto se mantiene en controversia. La administración aguda

(32 horas a 7 días) también se asocia con erosiones de la mucosa, pero las complicaciones clínicamente significativas son muy raras.

Los mecanismos del daño de la mucosa gastroduodenal son complejos y no totalmente esclarecidos. Hay un efecto local, pero más importante es el efecto sistémico de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo que disminuye la secreción de mucus, lo hace menos viscoso y menos resistente al ácido, disminuye la secreción de bicarbonato, la velocidad de proliferación de la mucosa y el flujo sanguíneo a ésta.

La edad avanzada, la historia de úlcera péptica y el uso concomitante de corticoides o drogas anticoagulantes, son claramente factores de riesgo de complicaciones gastroduodenales. El papel del consumo de tabaco y alcohol y de la infección de la mucosa gástrica con *Helicobacter pylori* no ha sido aún bien establecido.

Como profilaxis del daño gástrico se ha usado antiácidos, sucralfato, bloqueadores H<sub>2</sub>, omeprazole y misoprostol. A excepción de este último, un análogo de la prostaglandina E<sub>1</sub>, no existe evidencia que disminuyan el riesgo gastrointestinal asociado a los AINES. Se recomienda administrar misoprostol a los pacientes de alto riesgo que no pueden suspender el uso del AINE; aquéllos que no pueden recibir misoprostol por su costo o intolerancia (diarrea principalmente) deberían recibir algún tratamiento alternativo a pesar de su eficacia no probada.

## Renales

Los AINES, a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, pueden disminuir el flujo renal y la filtración glomerular, y producir retención de sodio, agua y potasio. Las prostaglandinas parecieran no jugar un papel importante en el funcionamiento basal normal, pero el riñón aumenta la producción de prostaglandinas como un mecanismo protector en condiciones de hipoperfusión renal. En estas circunstancias, los AINES pueden tener mayores efectos adversos sobre la función renal (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Factores de riesgo de insuficiencia renal aguda inducida renal aguda por AINES</b>
Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfermedad hepática grave (cirrosis especialmente con ascitis)
Síndrome nefrótico (enfermedad renal crónica)
Senescentes
Deshidratación
Lupus eritematoso sistémico
Diuréticos

La retención de sodio y agua, con edema clínicamente detectable, es relativamente frecuente y reversible al suspender la droga. La hipercalemia es una complicación inusual; es más

probable en pacientes con daño renal previo, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, mieloma múltiple, suplementación de potasio, diuréticos retenedores de potasio o inhibidores de la enzima convertidora.

La complicación más importante es la insuficiencia renal aguda. El deterioro agudo de la función renal ocurre en el 0,5-1% de los pacientes que consumen AINES en forma crónica. Habitualmente es de intensidad moderada y es reversible después de dos a siete días de suspendido el AINES. La continuación de la administración puede deteriorar progresivamente la función renal hasta el punto de requerir diálisis. Aun a este nivel, el riñón se recupera al cabo de días o semanas de suspendida la droga. Todos los AINES pueden producir una falla renal aguda, exceptuando el paracetamol, que sólo disminuye la filtración glomerular en dosis superiores a las terapéuticas. Otras alteraciones renales asociadas a AINES son la nefritis intersticial y la necrosis papilar. Esta es extremadamente rara, pero ha sido observada con ibuprofeno, fenilbutazona, fenoprofeno y ácido mefenámico.

### Hematológicos

Los AINES prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación. Sin embargo, el de la aspirina es irreversible por lo que altera la función de la plaqueta por el tiempo que ésta circule (aproximadamente 9 días, aunque el tiempo de sangría se normaliza a las 72 horas de suspendida la droga); con dosis superiores a 1g el tiempo de sangría tiende a normalizarse, ya que a estas dosis se bloquea también la síntesis de prostaciclina, un potente anti agregación plaquetaria. La agranulocitosis y la anemia aplásica son efectos adversos infrecuentes que se han asociado al uso de fenilbutazona, oxifenbutazona e indometacina.

### Hepáticos

Aunque casi todos los AINES se han asociado a daño hepatocelular, las dos drogas que más comúnmente se relacionan a toxicidad dosis dependiente son la aspirina y el paracetamol. En el caso de la aspirina, la mayoría de los casos corresponde a un daño agudo asintomático, reversible. El antecedente de enfermedad hepática puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los salicilatos, además, parecen ser un factor importante en la patogenia del síndrome de Reye. Una sobredosis de paracetamol puede causar daño hepático fatal. La dosis diaria máxima en adultos no debe sobrepasar los 4 g, pero 2 g pueden ser tóxicos en alcohólicos crónicos. Otros AINES que se han asociado a daño hepático grave son indometacina, sulindaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam. Dado que muchos de los AINES son potencialmente hepatotóxicos, es importante monitorizar la función hepática durante su uso, con transaminasas plasmáticas en las primeras 8 semanas de iniciada una terapia crónica.

### Hipersensibilidad

Algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINES. El cuadro puede presentarse como una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión o choque. Ha sido descrito principalmente en

personas de edad media o ancianos con historia de asma, pólipos nasales o urticaria crónica. A pesar de su semejanza con la anafilaxia, el cuadro parece no ser de origen inmunológico. Puede haber reacción cruzada entre los diferentes AINES, a pesar de su diversidad química.

#### Sistema nervioso central

Los salicilatos en altas dosis pueden producir tinnitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. La indometacina se asocia a cefalea y vértigo en forma dosis dependiente y, en los ancianos, a depresión, pérdida de memoria y confusión.

#### Embarazo

Los AINES pueden prolongar el embarazo. La administración prolongada de AINES durante el tercer trimestre podría cerrar el ductus arteriosus in utero e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en nodrizas por paso al recién nacido a través de la leche materna y riesgo de síndrome de Reye.

#### Interacciones farmacológicas

Son numerosas, particularmente en ancianos. Las interacciones más comunes se resumen en la Tabla 2. Particularmente frecuentes son las interacciones con drogas antihipertensivas, donde los AINES pueden interferir con los antagonistas beta-adrenérgicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora en el control de la hipertensión e insuficiencia cardíaca.

<b>Tabla 2. Algunas interacciones farmacológicas de los Aines</b>		
<b>Droga</b>	<b>AINE</b>	<b>Efecto</b>
Anticoagulantes	Fenilbutazona	aumenta efecto
Litio	Probablemente todos excepto sulindaco y aspirina	disminuye excreción
Hipoglicemiantes orales	Fenilbutazona	disminuye metabolismo de sulfonilureas
Fenitoina	Fenilbutazona	↑ Cp de fenitoina
Metotrexato	Todos	disminuye excreción
Digoxina	Todos	↑ Cp digoxina
Aminoglicósidos	Todos	↑ Cp aminoglicósidos

Probenecid	Todos	disminuye metabolismo y clearance de AINES
Quinolonas	Todos	aumenta riesgo de convulsiones
Ciclosporina	Todos	aumenta riesgo de nefrotoxicidad
Diuréticos	Todos	aumenta riesgo de nefrotoxicidad antagonismo del efecto del diurético
Antihipertensivos	Todos	Antagonismo del efecto antihipertensivo
Inhibidores ECA	Todos	Mayor riesgo de insuficiencia renal y de hipercalemia

## Uso Clínico

En la Tabla 3 se resume la dosificación, duración de acción y efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de algunos AINES disponibles en Chile. Si bien existen diferencias entre sus características físicoquímicas, farmacocinéticas y mecanismos de acción (distintos de la inhibición de prostaglandinas), hay escasa evidencia de que se traduzcan en diferencias importantes de actividad y seguridad, aunque habría mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales con la azapropazona y menor riesgo con ibuprofeno. Sin embargo, hay variaciones individuales en la respuesta clínica, particularmente en su uso reumatológico, por lo que a veces es necesario probar varios AINES hasta encontrar el que produce mejor efecto en un paciente determinado.

<b>Tabla 3. AINES: clasificación, dosis, duración del efecto y efectos.</b>					
<b>Clase Nom. Genérico</b>	<b>Dosis VO (mg)</b>	<b>Duración</b>	<b>Analgesia</b>	<b>Anti. inflam.AT.</b>	<b>Anti pirético</b>
<b>SALICILATOS</b>					
Aspirina	325-1000	4-6	+++	+++	+++

PARAAMINOFENOLES					
Paracetamol	325-1000	4-6	+++	0	+++
DERIVADOS ACIDO INDOLACETICO					
Indometacina	25-76	6-8	+++	+++	+++
Sulindaco	150-200	12	+++	+++	+++
Diclofenaco	25-75	6-8	+++	+++	+++
DERIVADOS PIRAZOLONICOS					
Fenibutazona	100-200	6-8	++	+++	++
Dipirona	300-600	6-8	?	?	?
FENAMATOS					
Acido mefenámico	500	6-8	++	++	+
DERIVADOS ACIDO PIRROLACETICO					
Tolmetin	200-400	6-8	++	+++	++
Ketorolaco	15-30	4-6	+++?	+?	++++?
DERIVADOS ACIDO PROPIONICO					
Ibuprofeno	200-800	8-12	+++	+++	+++
Naproxeno	250-500	8-12	+++	+++	++
Ketoprofeno	50-100	6-8	++	+++	+
DERIVADOS BENZOTIACINICOS					
Piroxicam	10-20	12-24	+++	+++	+
Tenoxicam	20	24	+++	+++	+

SULFONANLIDIA					
Nimesulida	100-200	12	+++	?	?

Hay pacientes más susceptibles a presentar efectos adversos, situaciones que representan contraindicaciones relativas o absolutas, especialmente cuando existe una terapia alternativa. Estas situaciones son:

1. Úlcera péptica, especialmente con historia de complicación.
2. Estados de hipoperfusión renal (Tabla 1).
3. Daño hepático.
4. Hipersensibilidad a AINES. Más frecuente en pacientes con asma, pólipos nasales o urticaria crónica.
5. Embarazo.
6. Hipertensión arterial.
7. Trastornos de la coagulación.
8. Interacción farmacológica (Tabla 2).
9. Uso simultáneo de corticoides.

Los pacientes ancianos, sin representar una contraindicación formal al uso de AINES, son una población de alto riesgo para muchos de los efectos adversos mencionados y el uso de estas drogas en ellos debe ser el resultado de una evaluación juiciosa de riesgos versus beneficios.

Dos AINES merecen una consideración especial, principalmente por ser de reciente introducción en el mercado, por lo que existe relativamente menos experiencia e información respecto de sus propiedades clínicas: ketorolaco trometamina y nimesulida.

## **Ketorolaco trometamina**

Estructuralmente relacionado al tolmetin, indometacina y zomepirac, es un analgésico con mínimas propiedades antiinflamatorias. Su absorción por vía oral es rápida, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 30-40 minutos, con biodisponibilidad de 80%. Se puede administrar, además, por vía intramuscular, intravenosa o tópica. Su mecanismo de acción es similar al del resto de los AINES. El 60% de la droga se elimina sin cambios a través de la orina y el resto se conjuga con ácido glucurónico en el hígado. La vida media de eliminación es de 4 a 6 horas y está prolongada en ancianos e insuficientes renales. La influencia de una disfunción hepática en la farmacocinética de la droga pareciera no ser clínicamente significativa.

A pesar de referencias anecdóticas, parece improbable que ketorolaco tenga una toxicidad significativamente diferente a la del resto de los AINES. Los efectos adversos más frecuentemente observados son náuseas, cefalea y dispepsia. Se han comunicado también úlceras gastroduodenales y sus complicaciones, como también asma y reacciones

anafilactoideas.

Es un analgésico efectivo en el manejo del dolor agudo, usado particularmente en el postoperatorio, pero no hay estudios clínicos que lo demuestren claramente superior a otros AINES. La dosis de carga puede llegar a 60 mg; no sobrepasar los 150 mg en el primer día y 120 mg en días sucesivos. Se requiere estudios adicionales para evaluar el papel que pudiera jugar en el manejo del dolor crónico. Se ha publicado poco de su acción antipirética, pero estudios experimentales le asignan una potencia superior a la de la aspirina. No hay mucha experiencia en su uso pediátrico.

## **Nimesulida**

Recientemente desarrollada, parece tener características especiales, produciendo una inhibición selectiva de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias con menor efecto sobre las gastroprotectoras, por lo que sería mejor tolerada a este nivel. Además, neutraliza y disminuye la síntesis de radicales libres del oxígeno, inhibe la liberación de histamina y la síntesis de proteasas que degradan la matriz del cartílago humano. La absorción oral es completa. Su vida media de eliminación es de 4 a 5 horas. Se metaboliza a nivel hepático, siendo su principal metabolito la hidroxinimesulida, que se elimina por la orina (95%). No se aconseja su uso pediátrico. Buen analgésico, su actividad antipirética es comparable a la de la dipirona. Se recomienda cautela en su uso en pacientes con alergia a otros AINES. La interacción con otros fármacos ha sido examinada en un número aún limitado de estudios. Usada conjuntamente con anticoagulantes, los efectos de estos últimos pudieran incrementarse. Reduce los niveles plasmáticos de furosemida, además de disminuir su efecto natriurético y potenciar la disminución en la filtración glomerular y flujo renal que ésta produce; aunque esta interacción parece tener poco significado clínico, se sugiere cautela al asociarla a drogas que producen efectos renales hemodinámicos adversos. Por ser una droga de reciente uso, muchas de sus propiedades y efectos adversos, así como sus eventuales ventajas, no están lo suficientemente comprobadas.

## **Referencias escogidas**

- 1) Benedetti C, Butler SH. Systemic analgesics. En Bonica JJ. The management of pain. 2nd ed. Lea & Febiger:: Philadelphia, 1990:1660-1667.
- 2) Ingham J, Portenoy R. Drugs in the treatment of pain: NSAID and opioids. Current Opinion Anaesthesiology 1993;6: 838-844.
- 3) Brooks P, Day R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Differences and similarities. N Engl J Med 1991;13: 1716-1725.
- 4) Simon L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. Current Opinion Rheumatology 1993;5: 265-275.
- 5) Loeb D, Ahlquist D, Talley N. Management of gastroduodenopathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. MayoClin Proc 1992; 67: 354-364.
- 6) Whelton A, Hamilton C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 1991;31: 588-598.