

Tratamiento farmacológico del dolor

PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ

Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

El dolor como síntoma o como enfermedad, es la situación negativa de la salud que mas aflige a la humanidad y suprimir el dolor es una de las prioridades de la Medicina.

El viejo aforismo hipocrático «*Divinum opus est sedare dolorem*», sigue siendo expresión de uno de los objetivos más importantes de la terapéutica.

El dolor, en sus componentes sensitivo, cognitivo y emotivo-afectivo, tiene en muchos casos un tratamiento multidisciplinar, pero la terapéutica farmacológica, con el continuo desarrollo de nuevos y potentes fármacos, sigue siendo el arma fundamental en manos del médico bien sea generalista o especialista; hoy se puede afirmar que las distintas modalidades de dolor, en cualquier situación clínica, pueden ser controladas en más de un 80% de los casos, con tratamiento farmacológico adecuado bien ambulatorio, bien hospitalario ocasional. Un 20% de los casos más graves, especialmente los relacionados con el dolor oncológico, puede requerir la atención médica en Unidades de Dolor, con la administración de fármacos por métodos especiales, además de otros procedimientos no farmacológicos.

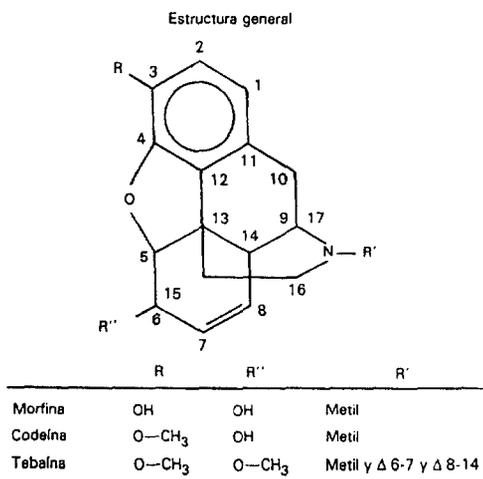
Si bien la Farmacología dispone de numerosos grupos de fármacos con propiedades analgésicas y que pueden ser administrados eventualmente como terapéutica coadyuvante o en determinados dolores específicos, la base del tratamiento farmacológico del dolor, la constituyen dos grandes grupos de fármacos:

- 1) Fármacos opiáceos, llamados también analgésicos mayores,
- 2) Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (NSAID en la literatura médica anglosajona). Estos fármacos son, en grado variable, según los distintos compuestos, analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos. Se denominan también analgésicos menores.

1) FÁRMACOS OPIÁCEOS

Pueden ser de origen *natural*, derivados del fenantreno (morfina, codeína, tebaína), obtenidos del jugo desecado de las cápsulas de la adormidera "*papaver somniferum*"; de origen semisintético (diacilmorfina [heroína], dionina, hidromorfona, etc.), obtenidos por introducción de distintos radicales químicos en los compuestos naturales, y de origen sintético, es decir fármacos obtenidos por síntesis química, con analogía estructural o no con los opiáceos naturales, pero que recuerdan sus acciones farmacológicas, con potencia y eficacia variables (meperidina, metadona, fentanilo, etc.). (Figura 1).

Alcaloides naturales del opio derivados del fenantreno.



Derivados agonistas opiáceos fenantrénicos semisintéticos

	R	R'	R''	Otros sustitutos
Dionina	etil—O	metil	—OH	—
Diacilmorfina (heroína)	acetil	metil	acetil	—
Hidromorfona	—OH	metil	=O	—
Metopón	—OH	metil	=O	metilo en posición 5
Dicodid	metil	metil	=O	—
Oxicodona	metil—O	metil	=O	—OH en posición 14
Oximorfona	—OH	metil	=O	—OH en posición 14
Folcodina	morfolinmetil	metil	—OH	—
Desomorfina	—OH	metil	—	—
Butorfanol *	—OH	ciclobutilmetil	—	—OH en posición 14
Nalbufina	—OH	ciclobutilmetil	—OH	—OH en posición 14
Buprenorfina **	—OH	ciclopropilmetil	—OCH ₃	puente endoetano entre C ₆ y C ₁₄
Etorfina **	—OH	metil	—OCH ₃	puente endoetano entre C ₆ y C ₁₄

* El butorfanol carece de puente epoxi en posición 4-5.

** Buprenorfina, etorfina y derivados semisintéticos de la oripavina, poseen sustitutos en posición 7. La buprenorfina un grupo 1 hidroxil, 1.2.2 trimetilpropil; la etorfina un grupo 1 hidroxil 1.1 metilbutil; y la diprenorfina un grupo 1 hidroxil metilmetil.

Figura 1.—Estructura química de los alcaloides naturales del opio y de derivados opiáceos semisintéticos.

En el jugo del opio existen también opiáceos derivados de bencilisoquinolina, cuyo prototipo es la papaverina, sin acción analgésica, pero con acción espasmolítica.

Acciones farmacológicas

Para la exposición de las acciones farmacológicas de los fármacos opiáceos, tomaremos como modelo fundamentalmente las acciones de la morfina, que sigue siendo el fármaco patrón de los analgésicos opiáceos y el más utilizado con fines terapéuticos. La acción farmacológica de la morfina sobre SNC (Sistema Nervioso Central) será la resultante de sus acciones depresoras y excitadoras. El efecto final dependerá de la especie animal, la dosis y la situación somestésica del individuo.

Así, en la especie humana, una dosis de 10 mgs en individuos con dolor, suprime el dolor, reduce las sensaciones desagradables y produce sedación con sensación de bienestar y euforia; si se aumenta la dosis puede aparecer sopor y sueño. En individuos sin dolor, esta misma dosis suele producir disforia, náuseas, vómitos y astenia.

En algunas especies animales (gato, caballo, ratón) aparecen signos de excitación, agitación y convulsiones después de la administración de morfina.

Analgesia.—La acción analgésica es la acción más importante de la morfina; es dosisdependiente y es capaz de suprimir casi todos los tipos de dolor, cualquiera que sea su intensidad y localización. Algunos dolores, como los denominados por desaferentización (ciertas neuralgias, dolores de miembro fantasma, etc.) suelen ser resistentes a la acción de los opiáceos.

La morfina y los analgésicos opiáceos suprimen fundamentalmente el componente afectivo desagradable del dolor, siendo este efecto muy selectivo, ya que se consigue con dosis que no producen sueño ni anestesia ni alteran otras percepciones sensoriales (táctil, térmica, vibratoria, etc.).

Mecanismo de acción.—La analgesia inducida por fármacos opiáceos es debida a su acción sobre diversas estructuras del SNC, tanto a nivel espinal, como supraespinal. En las vías y centros del dolor existen receptores opioides de tres tipos (μ , δ y κ), cuyo estímulo por sustancias agonistas da lugar a efectos analgésicos.

La morfina tiene afinidad por estos receptores, fundamentalmente por el receptor μ en distintos niveles del SNC, tanto sobre el sistema aferente que transmite la información nociceptiva, como sobre el sistema eferente que la controla.

En el sistema eferente la morfina interactúa a nivel espinal con los receptores opioides, en neuronas de la 1.^a sinapsis en el asta posterior de la médula en los haces espinalámicos, mesencéfalo y diencefalo (sustancia gris periacueductal y periventricular), reduciendo la transmisión del estímulo doloroso.

En el sistema aferente o descendente de origen cortical, mesencefálico o bulbar existen neuronas con receptores opioides en conexión con otros sistemas neurotransmisores (5HT, Noradrenalina, sustancia P, etc.).

La sustancia gris periacueductal recibe, asimismo impulsos de la corteza cerebral, amígdala e hipotálamo. La morfina al interactuar con los receptores opioides, favorece la actividad de éste sistema de control, reduciendo la información nociceptiva.

La morfina actúa finalmente en estructuras del sistema límbico y corteza, donde existen abundantes receptores opioides participando así en la supresión o reducción, no sólo de la sensibilidad dolorosa sino también en el componente afectivo de desagrado y angustia que conlleva el dolor. Algunos datos sugieren la posibilidad de que la morfina actúe sobre receptores opioides situados en terminaciones nerviosas periféricas.

Todo este conjunto de acciones sobre múltiples sistemas y a distintos niveles del neuroeje, ejercen su efecto multiplicador y potenciador, siendo la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y completo (Lorenzo et al. 1992; Flórez, 1992).

Otras acciones farmacológicas

Depresión respiratoria. La morfina y compuestos opiáceos deprimen la respiración al actuar sobre neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en el control de la respiración.

Esta acción depresora está mediada fundamentalmente por activación de receptores opioides de tipo μ (subtipo μ_2) distintos de los involucrados en la producción de la analgesia (μ_1).

En la especie humana, dosis terapéuticas de morfina, pueden deprimir todas las fases de la actividad respiratoria: frecuencia, volumen minuto e intercambio alveolar. Dosis altas pueden producir apnea o ritmos anormales.

El mecanismo principal de la depresión respiratoria es la pérdida de sensibilidad al CO_2 del centro respiratorio, aunque se mantiene la sensibilidad a la hipoxia. Como consecuencia, aumenta la pCO_2 , disminuye el pH arterial y disminuye la PO_2 con producción de acidosis respiratoria. El aumento de la PCO_2 arterial puede estimular los mecanismos detectores de CO_2 en el centro respiratorio compensando parcialmente la depresión respiratoria.

El grado de depresión respiratoria depende de la dosis y de la vía de administración; por vía endovenosa aparece a los 5-10 minutos, mientras que por vía intramuscular o subcutánea aparece a los 30-90 minutos, respectivamente.

La depresión respiratoria se hace más acusada y aparece antes en pacientes con enfermedades respiratorias (enfisema, cor pulmonale) o con la mecánica de los músculos respiratorios comprometida (cifoescoliosis, obesidad).

La respiración puede verse aún más comprometida por la posible acción

broncoconstrictora de los opiáceos por estímulo vagal y liberación de histamina.

Tos. La morfina y la mayoría de los opiáceos deprimen las neuronas del centro tusígeno del bulbo que desencadenan los movimientos convulsivos de la tos; no existe relación entre la depresión del centro respiratorio y el centro de la tos, siendo la acción antitusígena independiente de la acción depresora respiratoria.

Ojo. La morfina produce constricción de la pupila (miosis) en la especie humana por estímulo del núcleo de Eddinger-Westphal del nervio motor ocular común. Con dosis elevadas la miosis es muy intensa y las pupilas puntiformes son un signo diagnóstico patognomónico de la intoxicación opiácea; sin embargo, si la intoxicación da lugar a una hipoxia grave, la miosis da paso a una midriasis paralítica. Este efecto miótico está mediado por receptores μ y κ pero, el ser revertido por atropina (además de por naloxona), parece indicar una participación colinérgica.

Aunque se adquiere cierta tolerancia al efecto miótico, los drogadictos con elevadas concentraciones de opiáceos siguen presentando miosis (receptores μ en el iris) (Navarro y Prieto, 1992).

En las especies animales en las que los opiáceos son excitadores (gato), producen midriasis.

Emesis. Las náuseas y vómitos aparecen con frecuencia después de la administración de morfina y opiáceos, debido al estímulo de la zona quimorreceptora (*trigger zone*) del área postrema del bulbo raquídeo.

Este efecto emético es más frecuente y acentuado en pacientes ambulatorios, que en pacientes acostados, ya que en posición erecta hay mayor participación vestibular; puede ser neutralizado por la administración de fármacos neurolépticos, especialmente los de mayor eficacia como bloqueantes de receptores dopaminérgicos (Martín, 1983).

Otras acciones sobre SNC

a) *Hipertontía y rigidez muscular.* Se produce con dosis elevadas en la especie humana; algunos opiáceos sintéticos (fentanilo y derivados) utilizados como anestésicos, pueden causar rigidez de los músculos pectorales, que comprometan la función respiratoria; en algunas especies animales causan catalepsia, marcha circular y conducta estereotipada.

La acción hipertónica muscular de los opiáceos puede estar mediada por activación de receptores opioides en los ganglios basales (sustancia negra y estriado), que a su vez establecen interacciones con vías dopaminérgicas y GABAérgicas.

b) *Acciones neuroendocrinas.* Dado que las tres familias de péptidos opioides están presentes en hipotálamo e hipófisis, son varios los efectos de

tipo neuroendocrino relacionados con la actividad opioide. La morfina inhibe la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) y el factor liberador de corticotrofina (CFR), reduciendo por ello la tasa de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) y aumenta la secreción de prolactina y de hormona de crecimiento. La administración crónica de opiáceos genera tolerancia a los efectos de los factores hipotalámicos sobre la liberación de hormonas, por ejemplo, las alteraciones menstruales que aparecen al principio en mujeres adictas a heroína, terminan desapareciendo. Se ha descrito amenorrea en mujeres atletas por aumento de liberación de opioides, que es revertida con naloxona.

La morfina y los opiáceos agonistas de receptores μ parecen aumentar la secreción de hormona antidiurética; la activación de receptores κ produce el efecto contrario, reduciendo la secreción de hormona antidiurética y aumentando la diuresis (Grossman, 1988).

Asimismo, los opiáceos alteran los mecanismos reguladores hipotalámicos, con modificaciones de la temperatura según la especie animal. En la especie humana dosis terapéuticas de morfina disminuyen ligeramente la temperatura, y dosis altas crónicas la elevan (Martín, 1983).

c) *Acciones convulsivantes.* Dosis elevadas de morfina y compuestos opiáceos producen convulsiones, por estímulo de las neuronas del hipocampo, al desinhibirse interneuronas inhibitorias por disminución de la liberación de GABA. Con dosis terapéuticas es muy rara la aparición de convulsiones por opiáceos, si bien en niños puede ser más frecuente. Estas convulsiones pueden ser neutralizadas con naloxona, especialmente las producidas por morfina y metadona.

Euforia. La morfina y opiáceos en general producen un estado de tranquilidad, en parte debido a la supresión del dolor, pero también por un refuerzo positivo específico por el que desaparecen las sensaciones de miedo, ansiedad y aprensión. Se experimenta una desinhibición con elevación del tono vital y un estado de bienestar o euforia. En algunos individuos y a determinadas dosis provocan disforia, ansiedad, náuseas y vómitos.

Aparato Cardiovascular. A dosis terapéuticas la morfina y opiáceos apenas producen modificaciones importantes sobre los parámetros cardiovasculares, especialmente si la función pulmonar es normal; pueden producir bradicardia de origen vagal, especialmente en administración intravenosa, vasodilatación periférica e hipotensión por liberación de histamina y por inhibición de los reflejos barorreceptores (hipotensión ortostática). Esta vasodilatación puede ser antagonizada con antihistamínicos H_1 y más eficazmente con naloxona. El fentanilo y sus derivados no liberan histamina.

En la circulación cerebral se produce vasodilatación por incremento de la pCO_2 , elevándose con ello la presión intracraneal; en caso de traumatismos craneales y otras situaciones clínicas con aumento de la presión intracraneal

y para evitar un agravamiento de ésta, se debe normalizar la $p\text{CO}_2$ con respiración asistida, cuando se administren opiáceos.

Los opiáceos se deben usar con cautela en pacientes hipovolémicos (peligro de shock) y en pacientes con cor pulmonale.

Aparato Gastro-Intestinal. Además de la acción emética, la morfina tiene sobre el aparato digestivo una acción espasmógena, con aumento del tono en la fibra lisa gastro-intestinal y biliar (hipertonía del esfínter de Oddi). Por otra parte tiene acción inhibitoria de la actividad neurógena, disminuyendo la motilidad gastrointestinal.

Aparato urinario. Los opiáceos aumentan el tono y la amplitud de las contracciones en el uréter.

En la vejiga aumentan el tono del músculo detrusor, lo que puede provocar urgencias en la micción, pero por otra parte al aumentar el tono del esfínter vesical puede producir retención urinaria. Los antagonistas opiáceos neutralizan estos efectos que son mediados, al menos parcialmente, por activación de receptores opioides (μ y κ) a nivel supraespinal y espinal.

Utero. En el útero gestante relajan el cuello y reducen la intensidad y frecuencia de las contracciones pudiendo prolongarse el parto. Al atravesar la barrera hematoencefálica pueden inducir depresión respiratoria en el feto.

Piel. Dosis terapéuticas de morfina y opiáceos pueden causar vasodilatación y enrojecimiento cutáneo, con prurito y sudoración, por liberación de histamina. El prurito se debe a activación de receptores opioides neurales, pues lo producen también opiáceos no liberadores de histamina (metadona, fentanilo) y es neutralizado por naloxona.

Sistema Inmune. Varias células del sistema inmune son capaces de sintetizar las familias de péptidos proopiomelanocortina (POMC) y proencefalina lo que sugiere alguna participación opioide en la regulación de la inmunidad. La morfina reduce experimentalmente la función fagocitaria de los macrófagos y la supervivencia de animales con infecciones bacterianas y virales así como la producción de interferón (Lorenzo et al. 1987). En los adictos a heroína se han detectado signos de depresión inmunitaria, aparte de la predisposición del adicto a opiáceos por vía parenteral (ADVP) a contraer enfermedades infecciosas que deprimen el sistema inmune (SIDA).

Desarrollo de tolerancia. Los opiáceos desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento en la duración del efecto o por una disminución en la intensidad del mismo, lo que obliga a aumentar la dosis.

La velocidad con que se desarrolla no es homogénea, sino que varía según el efecto que se considere; en general se desarrolla más fácilmente a las acciones depresoras (analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación, hipotensión) y en menor grado a la miosis y a la acción gastrointestinal. La rapidez

con que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opiáceo.

La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y depende del tipo de receptor opioide activado; pero en la tolerancia no suelen apreciarse cambios en el número o en la afinidad de los receptores, por lo que el fenómeno parece depender de mecanismos intracelulares que modifican o tratan de equilibrar la alteración inducida en la célula tras la activación del receptor: es un fenómeno postreceptor.

Existe tolerancia cruzada entre los opiáceos que activan un mismo receptor opioide; por tanto, si una acción (p.ej., analgesia) es inducida por la activación de cualquiera de los receptores (p.ej., μ y δ), y se desarrolla tolerancia al agonista de uno de ellos (p.ej., el μ), aún se podrá obtener el efecto mediante el uso del agonista del otro tipo de receptor (en este caso el δ) (Reisine y Pasternak, 1996).

Farmacocinética.—La morfina se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal, pero debido al efecto de primer paso hepático sólo alcanza una biodisponibilidad de un 20-25%. La absorción por vía subcutánea o intramuscular es buena, con un periodo de latencia de unos 30 minutos; el efecto máximo se alcanza al cabo de una hora, persistiendo durante 3-5 horas. Con las vías epidural e intratecal se consiguen concentraciones satisfactorias en líquido cefalorraquídeo. El efecto por vía venosa es muy rápido, con un tiempo de latencia de unos 5 minutos. Se consigue una buena absorción por las mucosas nasal y oral con los compuestos opiáceos más lipofílicos.

Una vez en el plasma la morfina se une a proteínas plasmáticas en un 35%. Pasa con dificultad la barrera hematoencefálica, pero se fija selectivamente en varios núcleos del SNC. Atraviesa bien la barrera placentaria, de ahí el peligro de depresión respiratoria fetal si se administra durante el parto, y de drogodependencia fetal si se administra durante el embarazo.

La morfina se biotransforma principalmente por conjugación con ácido glucurónico, dando lugar a metabolitos activos e inactivos. El conjugado en posición 6 (morfina-6-glucurónico) es aún más potente que la morfina. Un 5% sufre N-dealquilación, transformándose en normorfina. La semivida plasmática es de unas 2-3 horas.

La morfina se elimina por filtración glomerular en su mayor parte y principalmente como derivado conjugado morfina-3-glucurónico, además de pequeñas cantidades como morfina inalterada. Sufre circulación entero-hepática, eliminándose por heces u 5-10% en forma conjugada. Se elimina en pequeña cuantía por la leche, por lo que se debe evitar su administración durante la lactancia.

Toxicidad.—La intoxicación aguda por opiáceos puede sobrevenir por sobredosis clínica (especial sensibilidad en niños y ancianos), sobredosis accidental en adictos o intentos de suicidio.

Suele cursar en 2 fases: Fase de excitación: zumbidos de oídos, actividad sensorial exaltada, inquietud, agitación, mirada brillante, sed intensa, pulso y respiración amplios, lentos e intermitentes, estados de lucidez, etc., y Fase de depresión (la más manifiesta): coma profundo, miosis intensa (con la anoxia evoluciona a midriasis), depresión respiratoria (2-6 respiraciones por minuto), colapso, hipotermia y anuria.

La triada: coma, pupilas puntiformes y respiración deprimida es casi patognomónica de la intoxicación aguda por opiáceos; dada la frecuencia de intoxicaciones agudas en el paciente drogadicto, las marcas de aguja en venas pueden apoyar el diagnóstico. Se debe pensar en la posibilidad de intoxicaciones mixtas (politoxicómanos) o asociación con alcohol, que pueden modificar el cuadro clínico.

El tratamiento, aparte de los cuidados generales, especialmente el establecimiento de una ventilación adecuada, requiere la administración del antagonista Naloxona; la dosis habitual es de 0,4-2 mg por vía i.v. que se pueden repetir cada 2-3 minutos (en niños 0,01 mg/kg). Vigilar posibles recaídas apnéicas o comatosas, especialmente si la intoxicación es por Metadona. Los efectos depresores de la Metadona pueden durar hasta 2 ó 3 días, por lo que se debe evitar la suspensión prematura del tratamiento con Naloxona. Si con una dosis total de 10 mg no revierte el cuadro clínico, quizá no se trate de una intoxicación opiácea (Lorenzo et al. 1993).

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas.—A dosis terapéuticas pueden manifestarse náuseas, vómitos, especialmente en pacientes en posición erecta, miosis, y estreñimiento. La depresión respiratoria es la reacción adversa que mayor vigilancia requiere; un paciente con dolor intenso puede tolerar la administración de dosis elevadas de morfina sin apenas efectos secundarios, pero éstos pueden presentarse y en especial la depresión respiratoria, si el dolor cesa súbitamente; por otra parte, la depresión respiratoria puede verse potenciada por otras terapéuticas concomitantes: anestésicos, depresores del SNC, etc..

Es rara, aunque posible, la aparición de reacciones alérgicas cutáneas, siendo éstas más frecuentes en el lugar de la inyección de morfina por la posible liberación de histamina; por esta misma causa puede precipitar ataques de asma.

Los opiáceos deben ser manejados con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria, hepática o renal, en la mujer embarazada y durante el parto (peligro de depresión respiratoria del feto, aunque no se manifieste en la madre).

Los efectos depresores de la morfina y opiáceos pueden ser potenciados por *neurolépticos* (algunas fenotiazinas pueden elevar el umbral analgésico), antidepresivos tricíclicos e IMAO. Los IMAO al ser inhibidores de múltiples sistemas enzimáticos, pueden inhibir la biotransformación de la morfina y dar lugar a una peligrosa sobredosificación relativa (Jaffe y Martin, 1990).

Indicaciones terapéuticas

Dolor: La morfina y los agonistas opiáceos en general están indicados fundamentalmente en el tratamiento del dolor agudo o crónico de gran intensidad, cualquiera que sea su etiología, pero antes de señalar las indicaciones específicas según el tipo de dolor, debemos tener en cuenta los siguientes principios generales para el uso correcto de estos fármacos en la terapéutica antiálgica:

—Los analgésicos opiáceos, igual que los analgésicos en general, constituyen la base de un tratamiento exclusivamente sintomático, debiendo, en lo posible, instaurar también el adecuado tratamiento etiológico.

—A veces no es una conducta correcta suprimir de entrada el dolor, pues puede ser un signo diagnóstico útil para el médico (p.e. dolor de abdomen agudo). Es conveniente recordar la frase «a veces suprimir el dolor es como apagar la luz para buscar algo en la oscuridad».

—En tratamientos crónicos, se debe valorar la posibilidad de aparición de tolerancia y dependencia, aplicando en su caso, terapéuticas analgésicas alternativas: farmacológicas (analgésicos menores en caso de equivalencia analgésica) o físicas (estimulación eléctrica), etc.. Una terapéutica con opiáceos puede ser la puerta de entrada en la drogodependencia.

—En caso de enfermedad terminal, es obvio que no se debe tener en cuenta la posibilidad de inducir una drogodependencia. Lo prioritario es aliviar el dolor.

—Se debe ajustar la dosis analgésica, variable según la movilización de opioides endógenos, a la que puede contribuir un apoyo psicológico adecuado; el efecto placebo de la psicoterapia moviliza opioides endógenos, y se requieren dosis menores del fármaco exógeno.

—Cuando, en el dolor postoperatorio, se utilicen analgésicos opiáceos, no olvidar que los efectos secundarios que producen éstos, coinciden a veces con el cuadro clínico de las complicaciones postoperatorias, (depresión respiratoria, disminución de la motilidad intestinal, retención urinaria), que por tanto puede verse agravado (Jaffe y Martin, 1990).

a) Dolor canceroso: La morfina sigue siendo el fármaco de elección en la mayoría de los casos, eligiendo la dosis y vía de administración según las necesidades del paciente; en general se recomienda su administración a intervalos fijos y breves para un mejor control del dolor y evitar que éste reaparezca; por otra parte, se requieren menos dosis del fármaco para mantener la analgesia que para recuperarla si apareciese el dolor.

La vía oral suele ser útil y en dosis variables según la intensidad del dolor, grado de tolerancia desarrollada y, de metabolización hepática; en todo caso se administrarán dosis tan elevadas como sea necesario, olvidándose de los llamadas «dosis terapéuticas», generalmente insuficientes. Son útiles las

soluciones orales de morfina (10-20 mgs cada 4 horas) y los comprimidos de acción prolongada (MST) (10-30 mgs cada 8-12 horas/día); por esta vía el riesgo de depresión respiratoria es menor. También se puede administrar por vía endovenosa, bien en bolo, o en *perfusión continua a demanda* (PCA), sistema por el que el enfermo puede controlar su propia analgesia, al autoadministrarse el fármaco en dosis previamente programadas por el médico.

La vía espinal (intratecal, epidural) es útil pues se pueden conseguir concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo, mayores que por vía parenteral. Esta técnica se puede aplicar a pacientes ambulatorios por implantación de catéteres o reservorios. Es útil el sistema INFUSAID que permite la administración de opiáceos durante 15-20 días por vía intratecal, con catéter fijo, y que por medio de un mecanismo electrónico descarga intermitentemente las dosis programadas. La aparición de estreñimiento, especialmente en personas de edad avanzada, requiere la instauración simultánea de fármacos laxantes (López Timoneda, 1994).

b) Dolor postoperatorio: Los opiáceos están indicados cuando el dolor es intenso, pero controlando siempre los efectos secundarios (depresión respiratoria, paresia intestinal y retención urinaria) que pueden potenciar estos mismos efectos como complicación postoperatoria. Puede ser conveniente mantener en el paciente la capacidad de toser (eliminación de secreciones bronquiales).

Si el dolor no es muy intenso, es preferible la administración de analgésicos menores, o la asociación de estos a opiáceos menores (codeína, pentazocina).

c) Dolor obstétrico: Si fuese necesaria la administración de opiáceos, se elegirán aquellos que produzcan menor depresión respiratoria en el feto (meperidina y análogos).

d) Infarto de miocardio: Además de mitigar el intenso dolor, reducen la ansiedad, lo que contribuye a estabilizar al paciente, al reducir el estrés emocional. Se utilizan dosis bajas (2,5-10 mgs por vía i.v.) para evitar complicaciones cardiovasculares.

En general, los opiáceos pueden estar indicados en todo tipo de dolor intenso; dolor traumático, dolor neurítico, dolores cólicos biliar y nefrítico (mejor asociando espasmolíticos), cefaleas intensas y rebeldes a otros tratamientos, etc.

Otras indicaciones

Disnea. Los opiáceos y en especial la morfina por v.i. pueden ser muy útiles en la disnea que acompaña a la insuficiencia cardíaca y al edema agudo de pulmón; ya que reduce la pre y postcarga, y la congestión pulmonar, además de mitigar la ansiedad que ocasiona en el paciente la falta de aire. No se deben administrar opiáceos en el edema de pulmón de origen tóxico (irritantes respiratorios).

Tos. Los opiáceos tienen efecto antitusígeno a dosis menores que los analgésicos, lo que sugiere la activación de receptores selectivos en el centro de la tos. La codeína por vía oral, con escaso poder analgésico y adictógeno, es el prototipo de opiáceo antitusígeno en la práctica clínica, en la tos improductiva que fatiga inútilmente al paciente o la tos de la insuficiencia cardíaca o con peligro de hemoptisis.

Diarrea. Es una indicación clásica de los opiáceos (Tintura de opio, [Láudano de Sydenham], Polvo de opio, etc.); a dosis inferiores a las analgésicas, disminuyen la motilidad y secreciones intestinales. Los derivados sintéticos (loperamida, difenoxilato) por su mínimo poder adictógeno son los de mayor utilidad clínica.

Anestesia. La morfina a dosis elevadas puede ser útil como complemento de la anestesia en determinadas intervenciones quirúrgicas. Una modalidad de anestesia opiácea es la neuroleptoanalgesia: asociación de un opiáceo potente (Fentanilo) con un neuroléptico (Droperidol).

Codeína (metil-morfina)

Pertenece junto con la morfina y la tebaína (sin interés terapéutico) al grupo de alcaloides naturales del opio del grupo fenantreno.

Es eficaz por vía oral (60% de la eficacia por vía parenteral) ya que apenas sufre el fenómeno de primer paso hepático; posteriormente se metaboliza en el hígado en su mayor parte a formas inactivas, y una pequeña parte (10%) sufre desmetilación convirtiéndose en morfina, a la que debe su escaso poder analgésico (análogo al de los analgésicos menores con los que se puede asociar). Tiene muy poca afinidad por los receptores opioides, aunque su eficacia como antitusígeno sugiere la activación de receptores selectivos con alta afinidad en el centro de la tos.

La Dionina (etil-morfina) derivado opiáceo semisintético tiene propiedades e indicaciones análogas a la codeína.

Heroína (Diacetiorfina)

Este derivado semisintético del opio fue introducido en terapéutica en 1898 por *Bayer* como antitusígeno, y analgésico supuestamente desprovisto de acción adictógena, lo que sería útil como alternativa de la morfina. Es evidente que en este último aspecto, el descubrimiento de la heroína constituyó un fracaso terapéutico.

La heroína y su metabolito activo 6-monoacetil-morfina (6-MAM) que posteriormente se hidroliza a morfina, se caracterizan por su alta liposolubilidad por lo que penetran en el cerebro más fácilmente que la morfina; a esto se debe su intenso efecto analgésico, euforizante y adictógeno; debido a esta

capacidad de generar dependencia, y a pesar de su gran eficacia analgésica, no es útil en terapéutica, y ha sido retirada de la mayoría de las farmacopeas del mundo. Sólo tiene interés toxicológico, por ser el principal compuesto responsable de la drogodependencia opiácea (Lorenzo et al. 1993).

Opiáceos sintéticos

La necesidad de obtener analgésicos desprovistos de las reacciones adversas más graves: depresión respiratoria, capacidad adictógena, etc., impulsó la investigación de otros analgésicos sintéticos con afinidad por receptores opioides y que mantuviesen la eficacia analgésica.

Sin embargo, aunque menos que la morfina y heroína, todos los analgésicos sintéticos provocan dependencia y depresión respiratoria en grado variable. No obstante, son clínicamente útiles pues en muchas situaciones clínicas ofrecen ventajas terapéuticas respecto al prototipo morfina.

Los principales analgésicos opiáceos de origen sintético están representados por los siguientes grupos: Meperidina (Meperidina, Fentanilo y derivados), Metadona (Metadona y Dextropropoxifeno) y Benzomorfolano (Pentazocina). La Buprenorfina, opiáceo semisintético, también ofrece ventajas clínicas como alternativa de la morfina (Figura. 2).

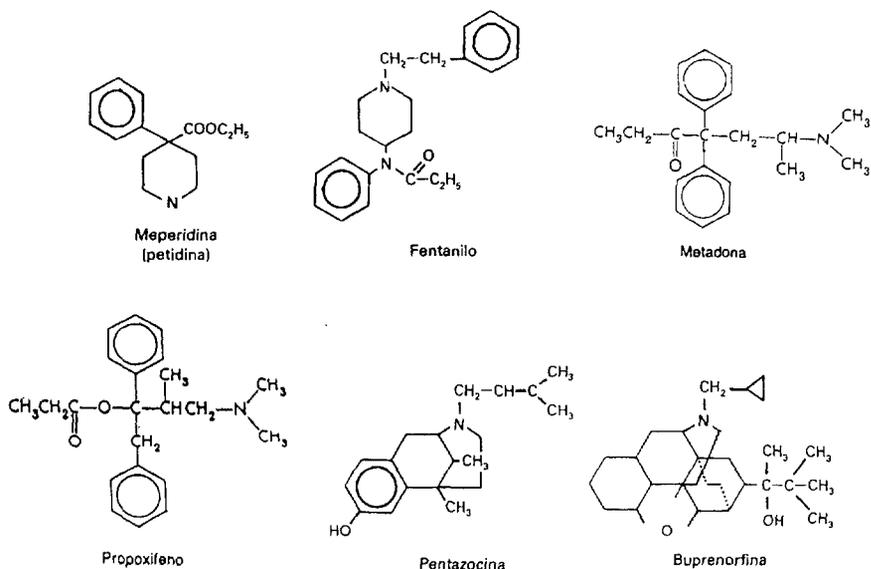


Figura 2.—Estructura química de los principales opiáceos sintéticos y de la Buprenorfina (semisintético).

Meperidina (Petidina)

Es el compuesto más importante del grupo. Agonista de receptores α y κ es 5 a 10 veces menos potente que la morfina y la duración de analgesia es menos duradera.

Tras la administración oral, la analgesia se manifiesta a los 15 minutos, siendo máxima a las 2 horas; por vía parenteral el efecto analgésico aparece a los 10 minutos y dura de 3 a 4 horas. La dosis analgésica habitual es de 50-100 mg. Tiene además propiedades espasmolíticas por su acción anticolinérgica.

Su biodisponibilidad por vía oral es baja, es más eficaz por vía parenteral en dolores agudos. Su biotransformación hepática da lugar a normeperidina, metabolito con propiedades convulsivantes, y de eliminación renal lenta. Dosis repetidas de meperidina pueden dar lugar a acumulación de normeperidina y provocar convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

La meperidina, al ser analgésico y anticolinérgico es especialmente útil en dolores con componente espasmógeno. Su acción analgésica es comparable en eficacia a la de la morfina, y puede ser autoadministrada por el propio paciente.

Al mismo grupo de la meperidina pertenecen el *difenoxilato* y la *loperamida*; estos fármacos al no atravesar la barrera hematoencefálica, carecen de propiedades analgésicas, pero son muy útiles como antidiarréicos al inhibir la musculatura lisa del intestino y la secreción acuosa gastrointestinal por su acción anticolinérgica (Reisine y Pasternak, 1996).

Fentanilo.

Agonista de receptores μ opioides tiene una potencia analgésica 80-100 veces superior a la de la morfina.

Es útil en neuroleptoanalgesia (asociado a un neuroléptico). Generalmente droperidol, ya que tiene un periodo de latencia muy breve (1-2 minutos), y una duración de efectos de 20-25 min., cuando se administra por vía endovenosa. Por vía intramuscular sus efectos se prolongan hasta 2 horas.

Es muy liposoluble y atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica.

Son derivados del fentanilo, el *lofentanilo* (duración más prolongada), *fentatienilo*, *sulfentanilo* (más liposoluble y con mayor potencia farmacológica) y *alfentanilo* (duración más corta). Todos ellos son útiles en anestesia general, anestesia epidural y anestesia postquirúrgica (Bowill, 1987).

Otros fármacos estructuralmente análogos a la meperidina son: alfaprodina, anileridina, cetobemidina, piminodina, prodilidina y tilidina; éste último más activo por vía oral que parenteral, por ser quizá su metabolitos hepáticos los responsables de la acción analgésica.

Metadona.

Agonista μ opiáceo de potencia analgésica similar a la de la morfina, tiene sus mismas acciones farmacológicas. La analgesia es efectiva a los 10-20

minutos en administración parenteral y a los 30-60 minutos tras administración oral. La dosis analgésica es de 2,5 a 15 mg, según la intensidad del dolor.

La depresión respiratoria puede llegar a ser intensa, si se administran dosis sucesivas por reaparición del dolor.

Presenta dependencia física y síndrome de abstinencia con su retirada más tardío y más prolongado que el de la heroína, a la que sustituye en determinados programas de mantenimiento en drogadictos.

Se absorbe bien por vía oral. Se biotransforma en el hígado y se elimina inalterada en un 20%; se debe ajustar las dosis en insuficientes renales. Su semivida plasmática permite su administración cada 5-6 horas.

Dextropropoxifeno.

Análogo estructural de la metadona es, sin embargo, un analgésico menor, de potencia algo inferior a la de la codeína y aspirina. Puede producir mareos, sedación y náuseas sobre todo en tratamiento ambulatorio. La sobredosificación puede originar un cuadro de intoxicación aguda: arritmias, acidosis respiratoria y metabólica, alucinaciones y confusión. Se trata con antagonistas opiáceos y medidas complementarias. La dosis habitual es de 65 mg cada 4-6 horas.

El *L-Alfa-Acetilmetadol* (LAAM), más utilizado en programas de mantenimiento en drogadictos que como analgésico, tiene una semivida muy larga (92 horas) lo que permite administrarlo 3 veces en semana (Kosten, 1990).

Pentazocina.

Es el más importante de los opiáceos que pertenecen al grupo de los agonistas mixtos (agonistas-antagonistas) junto con la *fenazocina*, *ciclazocina*, *butorfanol* y *nalbupina*.

Presenta acciones agonistas sobre el receptor κ (analgesia espinal) y antagonista sobre receptores μ , por lo que puede precipitar síndrome de abstinencia en individuos dependientes a opiáceos.

Se absorbe bien por vía oral, aunque sufre intenso metabolismo de 1.^{er} paso, con amplia variabilidad de los niveles plasmáticos. La dosis parenteral habitual es de 20-60 mg cada 3-4 horas sin superar los 360 mg/día. La dosis por vía oral es de 50-100 mg cada 3-4 horas sin superar los 600 mg/día.

Dosis elevadas de Pentazocina pueden provocar disforia, alucinaciones y ansiedad, aunque los efectos adversos más importantes en clínica humana son los referidos al aparato cardiovascular: taquicardia, hipertensión sistémica y pulmonar y aumento de consumo de oxígeno por el miocardio (peligro de cardiopatía isquémica).

El uso continuado desencadena tolerancia y dependencia física.

Buprenorfina.

Opiáceo semisintético, derivado de la tebaína, es agonista parcial sobre receptores μ , por lo que puede suprimir y precipitar a la vez un síndrome de abstinencia en individuos dependientes a opiáceos. El síndrome de abstinencia es tardío (10-15 días de la supresión) y dura 1-2 semanas, aunque es más leve que el de la heroína.

Como analgésico es unas 30 veces más potente que la morfina; 0,4 mg de Buprenorfina son equianalgésicos a 10 mg de morfina; presenta una curva dosis-respuesta en forma de U invertida, de tal manera que a dosis mayores posee menor actividad analgésica que a dosis bajas. La analgesia es muy duradera (6-8 horas) por su intensa afinidad por los receptores de los que se disocia difícilmente, por lo que, en caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza difícilmente sus efectos, debiéndose recurrir a otras técnicas de reanimación.

Como los demás opiáceos produce depresión respiratoria, miosis, aumento de presión en vías biliares, náuseas, vómitos y, a veces, síntomas disfóricos.

Por su escasa biodisponibilidad por vía oral, se administra habitualmente por vía sublingual (0,4 mg cada 8 horas) y por vía parenteral (0,3 mg i.m. ó i.v.) según intensidad del dolor (Kosten y Kleber 1988).

ANTAGONISTAS OPIÁCEOS

Son sustancias con afinidad por receptores opioides pero sin actividad intrínseca. Sólo muestran eficacia cuando se administran después de los opiáceos, o después de movilizar el sistema opioide (shock, stress, etc.), por lo que antagonizan la analgesia inducida por opiáceos o maniobras que liberen péptidos opioides (acupuntura) (Mitchell *et al.*, 1989).

Los antagonistas puros están representados por la *Naloxona* y la *Naltrexona* (Figura 3).

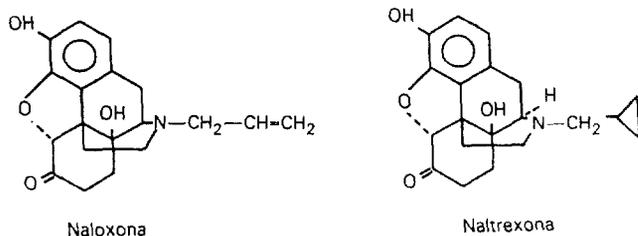


Figura 3.—Antagonistas opiáceos.

En clínica, aparte de otras indicaciones, se utilizan fundamentalmente para suprimir los efectos tóxicos de los agonistas opiáceos, especialmente para revertir la depresión del SNC (depresión respiratoria e hipotensión) en caso de intoxicación aguda y en programas de deshabitación a opiáceos.

Por sus características farmacocinéticas, la Naloxona sólo se puede utilizar de forma aguda y por vía parenteral, mientras que la Naltrexona se emplea además en forma crónica y por vía oral.

Para suprimir la intoxicación aguda por opiáceos, está indicada la Naloxona con dosis inicial de 0,4-2 mg i.v. (10,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en pediatría) que se puede repetir cada 2-3 minutos, hasta revertir la intoxicación. La falta de respuesta clínica tras la inyección de 10 mg en adultos se considera diagnóstico excluyente de patología por opiáceos.

También se puede emplear en infusión i.v. en dosis de 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Cuando la intoxicación se debe a opiáceos de acción más prolongada (metadona) o de fijación más intensa a los receptores (buprenorfina), puede ser necesario un tratamiento de varios días.

En el postoperatorio, para antagonizar la posible depresión del SNC, pero no la analgesia, la dosis será más pequeña (0,1 mg cada 2-3 min).

La Naltrexona se emplea para prevenir la recaída en las curas de mantenimiento del drogadicto a opiáceos. La dosis habitual es de 50 mg/día o 100 mg 3 veces/semana.

2) FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Constituyen un grupo heterogéneo de sustancias de estructura química variada, aunque en general derivados de ácidos orgánicos y con características farmacológicas, indicaciones terapéuticas y reacciones adversas comunes.

Son analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos, y algunos antireumáticos, si bien existen diferencias entre los distintos grupos en cuanto a especificidad de acción. Se denominan también analgésicos menores y al considerarse como prototipo la aspirina, reciben también la denominación de fármacos tipo aspirina o «aspirin-like».

Poseen, asimismo una serie de características que los diferencian de los analgésicos opiáceos (Tabla 1).

Clasificación

Desde la obtención del ácido acetilsalicílico o aspirina en 1853 y su introducción en la Medicina en 1898, se han obtenido numerosos compuestos químicos con acción analgésica, antiinflamatoria y antitérmica con acciones análogas a las de la aspirina.

En la actualidad, y siempre a expensas de la introducción de nuevos compuestos, podemos clasificar los AINEs según su estructura química de la siguiente manera (Tabla 2 y Figura 4).

TABLA 1
**Características diferenciales de los AINEs
respecto a los analgésicos opiáceos**

-
1. Su acción es fundamentalmente periférica (excepto la acción antitérmica)
 2. La acción analgésica es de mediana intensidad estando indicados en dolores de tipo tegumentario, somático y no visceral.
 3. No producen adicción ni dependencia física o psíquica
 4. Las manifestaciones de reacciones adversas son análogas en la mayoría de ellos, fundamentalmente a nivel de aparato gastrointestinal y del sistema hematopoyético
 5. Su mecanismo de acción analgésico, antitérmico y antiinflamatorio es común y se debe, fundamentalmente, a inhibición de la síntesis de diversas prostaglandinas, leucotrienos, y otros autacoides si bien, en algunos casos, pueden mediar otros mecanismos
-

Mecanismo general de acción

La hipótesis más aceptada es que la acción analgésica, antiinflamatoria y antitérmica de los AINEs se deben a la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (COX), enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, que se transforman en prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TxA₂). A esta inhibición enzimática se deben también muchos de los efectos tóxicos (Figura 5).

En realidad, las PGs son unos de los muchos mediadores celulares que participan en los procesos dolorosos e inflamatorios y parecen actuar sensibilizando los nociceptores a otros mediadores que constituyen la llamada «sopa inflamatoria»: iones Ca²⁺ y K⁺, Serotonina, Noradrenalina, Histamina, Bradikina, Citokinas, Sustancia P, etc., de modo que sin ser algógenas por sí mismas, facilitan la descarga de los mediadores. Los AINEs no inhiben la lipooxigenasa por lo que no impiden la formación de leucotrienos y otros mediadores formados por esta vía enzimática. Por eso, la inhibición de la ciclooxigenasa por los AINEs, sólo bloquea una parte de la producción de los mediadores del dolor y la inflamación. La inhibición de la ciclooxigenasa es distinta según el tipo de AINE implicado. Existe un mecanismo de inhibición rápida, reversible y competitiva y parecen actuar por este mecanismo, ibuprofeno, ácido mefenámico y sulindaco.

Otros AINEs responden como inhibidores irreversibles que actúan por acetilación del enzima (ácido acetilsalicílico) o por unión competitiva con el enzima respecto a otros sustratos (fenbuprofeno, ácido meclofenámico e indometacina) o por inducir un cambio conformacional de la ciclooxigenasa, disminuyendo su actividad. El Paracetamol parece establecer una unión rápida, reversible y no competitiva con neutralización de radicales libres y efecto

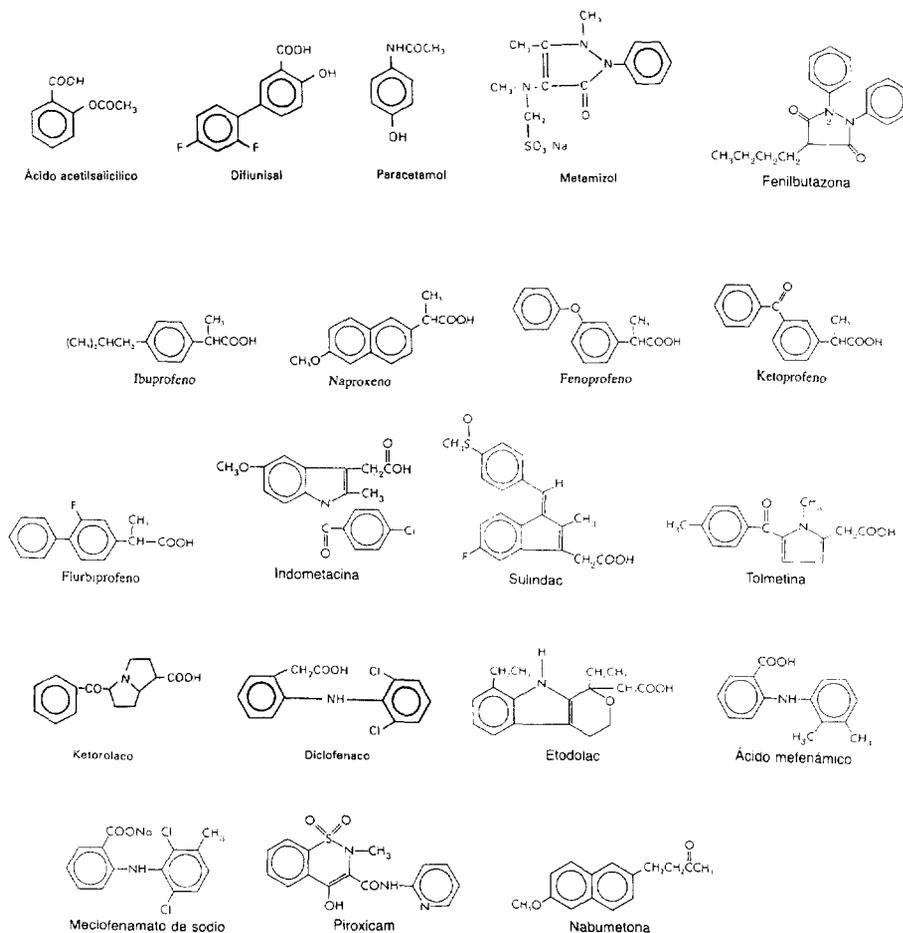


Figura 4.—Estructura química de los principales AINEs.

antioxidante. El Paracetamol es muy débil inhibidor de la ciclooxigenasa en tejidos periféricos, teniendo su acción en SNC.

El mecanismo de acción antiinflamatoria de los AINE, parece ser más selectivo. Se han identificado 2 isoenzimas de ciclooxigenasa (COX₁, constitutiva y COX₂ inducible).

La COX₁ es responsable de múltiples efectos fisiológicos protectores (circulación gástrica, hepática y renal) y algunos patológicos (dolor, fiebre, algunos tipos de inflamación) debido a la producción de Prostaglandinas (PGE₂ y PGF_{2α}) y tromboxanos (TxA₂). La COX₂ se produce por estímulo inflama-

torio sobre células endoteliales, macrófagos y fibroblastos sinoviales dando lugar a la formación de PGs, con incremento de aniones superóxido y proteasas que mantienen el estado de inflamación (Fig. 4). Las próximas investigaciones en terapéutica antiinflamatoria están orientadas a la búsqueda de fármacos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa COX₂.

Aunque se consideran a los AINES como fármacos de acción periférica, por inhibición de la síntesis de PGs, se postulan otras hipótesis alternativas de mecanismo central, como responsables de su acción farmacológica (Tabla 3) (Vane y Botting, 1987; Battistini *et al.*, 1994).

TABLA 2
AINES: clasificación

1) <i>Derivados del ácido salicílico</i>	5) <i>Derivados Ac. Acético</i>
Ac. Acetil Salicílico	Indolacético: Indometacina
Acetilsalicilato de lisina	Sulindaco
Benorilato-Eterilato	Pirrolacético: Ketorolaco
Aloxiplrina	Tolmetina
Diflunisal	Fenilacético: Diclofenaco-Aceclofenaco
Salicilato sódico	Piranoacético: Etodolaco
Salicilamida	
Fosfosal	6) <i>Derivados Ac. Antranílico</i>
2) <i>Paraaminofenoles</i>	Ac. mefenámico
Paracetamol	Ac. fenfenámico
Fenazopiridina	Ac. meclofenámico
	Ac. niflúmico
	Glafenina
3) <i>Pirazolonas</i>	7) <i>Oxicams</i>
Propifenazona	Piroxicam-Droxicam
Metamizol	Tenoxicam
Fenilbutazona	Sudoxicam
Azapropazona	
Pirazinobutazona	8) <i>Derivados Ac. nicotínico</i>
Lonazolaco	Clonixina (Clonixinato de lisina)
Pirazolaco	Isonixina
4) <i>Derivados Ac. Propiónico</i>	9) <i>Otros</i>
Ibuprofeno	Nabumetona
Naproxeno	
Ketoprofeno	
Piketoprofeno	
Fenbufeno	
Fenoprofeno	
Flubiprofeno	

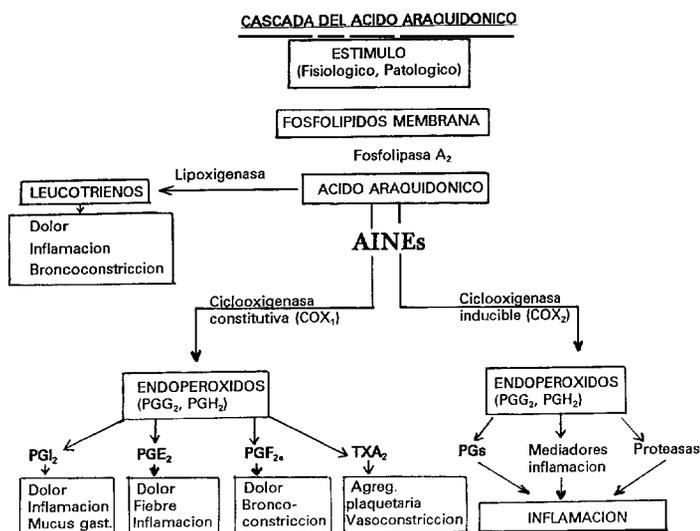


Figura 5.—Cascada del ácido araquidónico y lugar de acción de los AINEs.

TABLA 3
Hipótesis sobre los mecanismos de acción central de los AINEs

1. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas
2. Modificación de la conformación de la proteína G en su unión con mediadores excitadores
3. Modulación de la síntesis de glutamato en las neuronas aferentes y del receptor NMDA
4. Disminución de la liberación de sustancia P en las neuronas aferentes
5. Alteración de la acción de segundos mensajeros (fosfoinosítoles)
6. Estímulo del paso del triptófano o ácido kinurénico a nivel central
7. Inicio de la respuesta analgésica por vías aferentes catecolaminérgicas o serotonérgicas
8. Inducción de un incremento de opioides endógenos a nivel sistémico
9. Antagonismo en la producción de óxido nítrico neuronal

Analgesia y quiralidad

Para mejor entender la interacción fármaco-receptor, se debe tener en cuenta la quiralidad, nuevo concepto que define la característica de algunas moléculas de poseer una estructura espacial asimétrica respecto a un átomo de carbono.

Los fármacos quirales están formados por 2 componentes con la misma estructura química, pero con diferente configuración tridimensional, que son especulares no superponibles. A cada una de estas dos estructuras espaciales se les denomina enantiómeros (Evans, 1992).

Dado que el enzima ciclooxigenasa (COX) tiene una determinada disposición tridimensional, conviene que el fármaco AINE que la inhiba, tenga la disposición tridimensional adecuada.

Existen muchos AINEs quirales, y según se trate de enantiómeros (+) ó (-) o racémicos (la mayoría), así será la eficacia farmacológica, las características farmacocinéticas y la toxicidad. La quiralidad adquiere gran importancia en el mecanismo de acción analgésica, ya que el receptor de la COX tiene una configuración espacial asimétrica que sólo reaccionará con uno de los enantiómeros (Ariens, 1993).

De los AINEs quirales sólo serán capaces de bloquear la acción de la COX y de ejercer, por tanto, su acción terapéutica, los (+) enantiómeros. Las formas racémicas tienen una eficacia terapéutica mucho menor, y por otra parte, el enantiómero inactivo «contaminante» de la molécula, además de no tener actividad terapéutica, es capaz de producir efectos secundarios y tóxicos, de alterar los parámetros farmacocinéticos y de aumentar las interacciones medicamentosas (Campbell, 1990).

Dentro de los AINEs tiene especial importancia la quiralidad en los compuestos arilpropiónicos (ibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, etc.). Dentro de la investigación y desarrollo de fármacos analgésicos y también de otros grupos de fármacos, se tiende a la obtención de los enantiómeros eficaces; pues se suprimen los efectos indeseables asociados al enantiómero inactivo, se logra mayor potencia del principio activo, lo que permite reducir la dosis, se reduce la sobrecarga hepática y renal porque sólo se metaboliza y elimina el enantiómero activo, y se reducen las interacciones medicamentosas derivadas de la forma racémica (Foster y Jamali, 1988).

Acciones farmacológicas e indicaciones

Acción analgésica. Los AINE tienen una acción analgésica moderada pero consistente y mensurable sin producir euforia ni adicción como los analgésicos opiáceos.

Son eficaces en dolores de mediana intensidad circunscritos o difusos, somáticos o tegumentarios no viscerales: cefaleas, mialgias, artralgias, dolor oncológico (1ª fase), postquirúrgico, dolores reumáticos, etc.

Si bien el primer criterio para el tratamiento del dolor, es atender a su etiología, dado que es un síntoma acompañante de muchas enfermedades, se debe tratar en función de su intensidad y su duración.

Los analgésicos son eficaces desde la primera toma aunque su toxicidad

es proporcional a la duración del tratamiento. Por ello, en terapéutica hay que ser tanto más conservador cuanto más tiempo se prevea que va a existir el dolor. Por tanto, en los dolores intensos y agudos (cólicos, dolor postquirúrgico) se puede hacer un tratamiento más agresivo que en los dolores crónicos (osteo-articulares, inflamatorios y cancerosos).

Se debe individualizar la pauta de tratamiento a la medida del paciente y en función de su enfermedad, empleando las vías de administración menos invasivas, y las pautas posológicas más simples, teniendo en cuenta otros posibles tratamientos del paciente, para la enfermedad que le ocasiona el dolor. En dolores leves y moderados se deben administrar los AINEs por vía oral, y si la intensidad y el tipo de dolor lo requieren, se pueden administrar fármacos coadyuvantes (ansiolíticos, antidepresivos, esteroides, neurolépticos, etc.) para aumentar la eficacia de los AINE. En casos excepcionales, se puede emplear la vía parenteral, cuando sea imposible o muy complicado administrar el fármaco por vía oral (postcirugía, disfagias, vómitos o malabsorción).

Los AINEs tienen una eficacia limitada y cuando no se controla el dolor, aumentar la dosis conlleva generalmente mayor riesgo de toxicidad, sin obtener ventajas terapéuticas.

Cuando un analgésico no controla el dolor, es conveniente cambiar a otro AINE a dosis equiactivas (dada la variabilidad de respuesta a estos fármacos). Si no se consiguiera más eficacia analgésica se pasa al siguiente escalón terapéutico, que es la coadministración de AINEs con opiáceos débiles (codeína, dextropropoxifeno). Cuando este segundo escalón fracasa, hay que abandonar los AINEs y pasar a la administración de opiáceos potentes (ver Escalera Analgésica de la OMS).

La Aspirina y sus análogos y el Paracetamol son de probada utilidad en dolores leves y de mediana intensidad; pero alternativamente se puede recurrir a los nuevos analgésicos-antiinflamatorios, que para uso crónico, son en general, mejor tolerados.

La Dipirona (metamizol), muy utilizado en España, y al parecer con evidentes buenos resultados, ha dejado de prescribirse en USA, Suecia, Gran Bretaña y otros países por el peligro de ocasionar agranulocitosis grave.

Existen comercializadas numerosas asociaciones de analgésicos entre sí y con otros fármacos, a las que se atribuye una potenciación de efectos analgésicos. Aunque no existen estudios clínicos controlados que lo demuestren, es posible la suma de efectos, pero la facilidad de abuso crónico en automedicación y los problemas de hipersensibilidad e interacciones medicamentosas que se puedan presentar, desaconsejan el uso de estas asociaciones. Puede estar justificada la asociación de AINEs con fármacos espasmolíticos (anticolinérgicos) en los dolores mixtos, con componente espástico.

Acción antitérmica. Los AINEs reducen la temperatura corporal anormalmente elevada (fiebre), pero no si es normal o está elevada por ejercicio físico o temperatura ambiental.

La acción antitérmica es muy variable de unos compuestos a otros y algunos carecen prácticamente de ella. La aspirina y el paracetamol son los más eficaces; el diflunisal (derivado de la aspirina) carece de acción antitérmica; las pirazolonas y los demás grupos de AINEs, más estudiados en su acción antiinflamatoria, no son adecuados para uso de rutina como antipiréticos.

Acción antiinflamatoria. Es la propiedad más investigada de los AINEs, experimentalmente. Atenúan la sintomatología inflamatoria (aumento de permeabilidad vascular, edema, congestión local, dolor) aunque en los procesos reumáticos no evitan las lesiones tisulares ni detienen el progreso de la enfermedad, aunque pueden actuar sobre mucopolisacáridos del tejido conjuntivo, limitando la difusión del proceso inflamatorio.

El Paracetamol y el Metamizol, analgésicos y antitérmicos eficaces, apenas tienen propiedades antiinflamatorias. Los demás AINEs, son de eficacia probada en procesos inflamatorios, incluida la patología reumática y alivian el dolor, reducen la inflamación y mejoran la función articular.

En el reumatismo agudo, aspirina, derivado del ácido antranílico (fenamatos), derivados del ácido propiónico y oxicams, por su mayor tolerancia, son fármacos de primera elección. En la artritis reumatoide la efectividad de la aspirina está limitada por la alta dosificación necesaria (dispersión de dosis para los efectos analgésicos 500 mg y antiinflamatorios, más de 3 grs). Los derivados del ácido acético (Sulindac) o pirazolonas constituyen segunda elección.

Algunos son útiles como antiinflamatorios en aplicación local (ácido salicílico, salicilato de metilo, derivados del ácido antranílico y derivados del ácido propiónico, en cremas, lociones, ungüentos, etc.) (Cash y Klippel, 1994).

Otras acciones farmacológicas. Es de gran interés clínico la acción antiagregante plaquetaria de la aspirina, al inhibir la ciclooxigenasa plaquetaria e impedir la síntesis de Tromboxano (TxA_2) al acetilar de manera irreversible el lugar activo del enzima. Dosis bajas de aspirina (50-100 mg) reducen la agregación plaquetaria sin inhibir la síntesis de prostaciclina endotelial. Esta acción de la aspirina es de gran utilidad clínica en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades trombóticas y otras patologías vasculares periféricas (Willard *et al.*, 1992).

SELECCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANALGÉSICOS-ANTIINFLAMATORIOS

El elevado número de compuestos existentes con propiedades farmacológicas semejantes, hace difícil una correcta selección que debe basarse en criterios de eficacia clínica y tolerabilidad por el paciente.

En un extremo se encuentra el Paracetamol de actividad analgésica moderada y relativamente inócua a las dosis correctas, útil si el dolor es de sín-

toma dominante, pero carente de propiedades antiinflamatorias; en el otro extremo se encuentra la Aspirina, las pirazonas o la indometazina con marcada actividad analgésica y antiinflamatoria, pero con capacidad de producir frecuentes reacciones adversas, algunas graves.

En afecciones crónicas con componente inflamatorio (afecciones articulares) se necesita un AINE con acción antiinflamatoria y buena tolerabilidad.

Con frecuencia, el propio paciente tiene preferencia por un determinado fármaco, porque percibe que lo tolera mejor. La aparición de los nuevos fármacos mejor tolerados que la Aspirina e igual de eficaces, permite utilizarlos como primera elección en muchos casos. Por otro lado, pacientes que no responden a un fármaco analgésico, pueden hacerlo a otro, incluso perteneciente a la misma familia química, y también puede suceder que un paciente desarrolle resistencia a un compuesto y responda a otro. El médico debe valorar las alternativas terapéuticas con los AINE, individualizando el tratamiento, si fuese necesario (Brooks y Day, 1991).

En la Tabla 4 se exponen las dosis habituales de los distintos AINE como analgésicos.

FARMACOCINÉTICA

La absorción depende de la vía de administración, del tipo de AINE y de la forma galénica utilizada, además de otros condicionantes.

En general, todos los AINEs se absorben por vía oral de manera rápida y completa (algo menos sulindac, fenoprofen y meclofenato), existiendo muchas formas galénicas con ventajas farmacocinéticas: comprimidos, tabletas dispensables, grageas, cápsulas (con recubrimiento entérico, de liberación retardada, etc.) o asociaciones del analgésico con otras sustancias que pueden mejorar su farmacocinética y su farmacodinamia (trometamina, ketoprofeno) (lisina aspirina), (magnesio [metamizol]).

Otros factores que modifican la absorción son el pH de la mucosa y jugo gástrico (mejor absorción a pH bajo), el tiempo de tránsito digestivo (peor absorción si disminuye) y la presencia de alimentos (peor absorción en periodo postprandial, aunque mejor tolerabilidad). La vía oral lleva implícito el «efecto de primer paso», por el que algunos AINEs se metabolizan en exceso antes de llegar a la circulación general, disminuyendo su biodisponibilidad. La absorción parenteral es más rápida, pero su utilización se reserva para casos de dolor intenso (cólicos, postoperatorio) o cuando la vía oral está contraindicada (disfagia, vómitos, malabsorción). La absorción rectal es errática y la vía sublingual sería buena pues elude el paso hepático. Con el piroxicam se ha conseguido una forma galénica (liotab) muy útil por ésta vía.

En el plasma se combinan con la albúmina en gran proporción, excepto el Paracetamol, pero de manera fácilmente dissociable, por lo que son frecuen-

DOSIS PARA ANALGESIA							
COMPUESTO	MEDIA (mg)	INTERVALO DE DOSIS (h)	MAXIMA DIARIA (mg)	COMPUESTO	MEDIA (mg)	INTERVALO DE DOSIS (h)	MAXIMA DIARIA (mg)
Salicilatos				Ac. aceticos			
Ac. acetil-salicílico	500-1.000 p.o.	4-6	4.000	Indolacético			
Lisina ^a	900-1.800 i.v.		7.200	Indometacina	25 p.o.	8-12	100
Liberación retardada				Sulindaco			
Salicilato de Mg y colina				Pirrolacético	15 p.o.	6	50
Salicilato Na				Ketorolaco	30-50 i.m.		
Salsalato				Tolmetina			
Diffunisal	1.000 p.o.	Inicial	1.500	Piranoacético			
	500 p.o.	Cada 8-12		Etodolaco	200-400 p.o.	6-8	1.200
Paraaminofenoles				Fenilacético			
Paracetamol	500-1.000 p.o.	4-6	4.000	Diclofenaco	25-50 p.o.	6-8	150
					25-75 i.m. ^c	12	150
Pirazolonas				Aceclofenaco			
Metamizol	500-1.000 p.o.	6-8	3.000	Ac. antranílico			
	Hasta 1.000 i.v.	6	2.000	Ac. mefenamico	500 p.o.	Inicial	1.500
Propifenazona	500 p.o.	6-8	3.000		250 p.o.	Cada 6	
Azapropazona	450-600 p.o.	12	1.200	Floctafenina	200-400 p.o.	6-8	1.200
Ac. propionicos				Oxicams			
Fenbufeno	300 p.o.	12	900	Piroxicam	20 p.o.	24	20
Fenoprofeno	200 p.o.	4-6	800	Tenoxicam	20 p.o.	24	20
Flurbiprofeno	50 p.o.	4-6	300	Otros			
Ibuprofeno	200-400 p.o.	4-6	2.400	Clonixina	125-250 p.o.	4-6	1.500
Naproxeno	500 p.o.	Inicial	1.250		100 i.v.		
	250 p.o.	Cada 6-8		Isonixina	400 p.o.	6	1.600
Naproxeno Na	550 p.o.	Inicial	1.375				
	275 p.o.	Cada 6-8					
Ketoprofeno	25-50 p.o.	4-8	300				
	100 i.m., i.v. ^b						

^a 900 mg de AAS-lisina contienen 500 mg de AAS.

^b Se recomienda administrar por vía parenteral una sola dosis, seguida de vía oral.

^c Por vía i.m. es útil en cólicos renales.

Tabla 4.—Dosificación de los principales AINEs con fines analgésicos.

tes las interacciones con otros fármacos, por competencia al desplazarse unos a otros de su unión a proteínas.

Se distribuyen de manera uniforme por líquidos orgánicos, incluido el sinovial; atraviesan la placenta, por lo que debe evitarse el consumo crónico de analgésicos en la mujer gestante por posibles efectos dismorfogénicos en el feto. En madres consumidoras crónicas de aspirina, se ha detectado en el recién nacido menos peso, mayor mortalidad perinatal y anemia y en la madre hemorragia pre y postparto (acción antiagregante plaquetaria) y prolongación del embarazo (inhibición de síntesis de PGs).

La vía de biotransformación hepática es peculiar para cada fármaco, dando lugar a metabolitos a veces activos (fenilbutazona=oxifenbutazona, fencetina=paracetamol, sulindac=metabolito sulfurado, etc.).

El Paracetamol puede formar quinonas reactivas que reaccionan con glutatión y con grupos sulfhidrilos en las proteínas, así como metabolitos tóxicos causantes de metahemoglobinemia y hemolisis.

Dosis altas de Paracetamol o acumulación por uso crónico pueden agotar los depósitos de glutatión e inducir grave hepatotoxicidad e incluso necrosis hepática.

Casi todos los fármacos AINEs se eliminan por el riñón en gran proporción como metabolitos activos o inactivos, y en parte como fracción libre. En menor proporción y en grado variable se eliminan por heces y orina. También una pequeña proporción se elimina por la leche. Las madres, durante la lactancia, deben ser muy prudentes en el consumo de analgésicos (Reisine y Pasternak, 1996).

REACCIONES ADVERSAS

Los AINEs son los fármacos que, en términos generales producen mayor cantidad de reacciones adversas. Son responsables de más del 20% de todas las reacciones adversas medicamentosas, siendo la aspirina la que registra mayor porcentaje (40%) según notificaciones en los programas de farmacovigilancia.

Los aparatos y sistemas más afectados por las reacciones adversas son: Aparato gastrointestinal, hígado, sangre, riñón, SNC, piel, hipersensibilidad.

Aparato gastrointestinal

Las gastropatía por AINEs es la reacción adversa más frecuente por la administración de estos fármacos y su patogenia se debe a varios mecanismos: 1) efecto tópico sobre la mucosa gastro-duodenal tras la ingesta oral o por re-

flujo biliar de sus metabolitos, 2) inhibición de la ciclooxigenasa (COX₁) y consiguiente disminución de la producción de prostaglandinas, que actúan protegiendo la mucosa, al controlar la secreción ácida, mantener la irrigación sanguínea y aumentar la producción de moco protector de la mucosa. El desarrollo de AINEs selectivos sobre COX₂ pretende evitar la inhibición de estos efectos fisiológicos.

La clínica es muy variable: epigastralgia, dispepsia, náuseas, vómitos, hemorragias digestivas, perforación gástrica, si bien un alto porcentaje de individuos con complicaciones de ulceración son asintomáticos. La introducción de formas galénicas con mejor dispersabilidad, absorción más extensa, repartida y rápida, y la utilización de enantiómeros puros reducirá estos efectos secundarios (Savage *et al.*, 1993).

Hígado

Los efectos tóxicos hepáticos son poco frecuentes y muchas veces se producen en el entorno de una hipersensibilidad sin que el AINE sea hepatotóxico por sí mismo. El perfil de toxicidad más habitual, es el siguiente: *Salicilatos*: hepatitis leve reversible; más rara insuficiencia hepática, acidosis e hipoglucemia y síndrome de Reye (vómitos recurrentes, elevación de transaminasas, insuficiencia hepática, convulsiones), de incidencia infantil. *Paracetamol*: de elevado consumo en automedicación, aunque es bien tolerado por la mucosa gástrica (no inhibe PGs), es capaz de producir necrosis hepática aguda con dosis muy elevadas. Este efecto se debe en parte a un metabolito tóxico y muy reactivo (acetil-benzoquinoneimina), que puede ser neutralizado con los grupos SH del glutatión; dosis muy elevadas agotan los grupos SH del glutatión, interaccionando con los grupos SH de las proteínas hepáticas, causa de la necrosis hepática. El umbral de dosis potencialmente productor de daño hepático grave es a partir de 150-250 mg/kg en una sola ingesta (de 10,5 g a 17,5 g en individuos de 70 kg de peso). Es un fármaco frecuentemente usado en intentos de suicidio. No se deben sobrepasar los 4 g/día, evitando su administración prolongada (Thomas, 1993).

Como tratamiento, además de provocar el vómito y hacer lavado gástrico, se administrarán donadores de grupos SH (acetil-cisteína por vía endovenosa (140 mg/kg seguidos de 70 mg/kg cada 4 horas) o metionina por vía oral) (Clissold, 1986).

Otras reacciones adversas hepáticas descritas en la administración de AINEs, son colestasis (fenilbutazona y sulindac) hepatitis subaguda y crónica (diclofenaco), hepatitis subaguda colestática (oxicams).

Los derivados propiónicos, exceptuando el fenbufeno y el benoxaprofeno (ya retirado) son muy poco hepatotóxicos.

Riñón

La toxicidad renal de los AINEs se debe en parte a su propio mecanismo de acción terapéutica, la inhibición en el riñón de la síntesis de PGs (PGE₂ y PGI₂) que favorecen el flujo sanguíneo, filtración glomerular y transporte tubular de diversos iones.

Se han descrito cuadros de síndrome nefrótico asociados al consumo de ibuprofeno, naproxeno, indometacina, fenilbutazona y tolmetina. La Fenilbutazona también es capaz de producir uropatías obstructivas por su acción uricosúrica.

La conocida «nefropatía por analgésicos», atribuida inicialmente a fenacetina (ya retirada) que comprende lesiones de necrosis papilar y posteriormente nefritis intersticial crónica, fue observada también con salicilatos y pirazolonas. El paracetamol aunque es metabolito importante de la fenacetina, no es causa mayor de nefropatía analgésica. Se ha descrito algún caso de insuficiencia renal aguda por consumo de ketorolaco (Sandler *et al.*, 1991).

Sangre

Las reacciones hematológicas se basan, generalmente, en mecanismos inmunitarios. Su prevalencia es baja, aunque a veces grave. La Fenilbutazona, Indometacina, Metamizol y Diclofenaco pueden ocasionar agranulocitosis grave. La anemia aplásica por Fenilbutazona es rara, pero posible. La mayoría de los AINEs pueden alterar la función y el número de plaquetas. Los salicilatos, al inhibir la agregación plaquetaria (efecto beneficioso en enfermedades tromboticas) pueden ocasionar trastornos de la coagulación (hemorragias).

Se han descrito casos de anemia hemolítica asociados a la administración de AINEs; especialmente en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-desidrogenasa (Serrano y Serrano, 1993).

Sistema nervioso

Aunque son relativamente infrecuentes muchos AINEs han sido implicados en reacciones adversas en SNC, pero fundamentalmente se asocian con el uso de indometacina, ibuprofeno y naproxeno en ancianos. Se manifiesta clínicamente como cefaleas, vértigos, tinnitus y somnolencia. Los tinnitus por salicilatos, se consideran como signo de alerta clínica de toxicidad en tratamientos crónicos con peligro de hipoacusia y sordera.

Ibuprofeno, Tolmetina y Sulindaco, aunque con muy baja prevalencia se

han asociado con cuadros de meningitis aséptica. Se han descrito, como rareza, reacciones extrapiramidales con ácido mefenámico, ibuprofeno y sulindaco. Ibuprofeno, Sulindaco e Indometacina han sido implicados en procesos psiquiátricos: depresiones y crisis psicóticas (Reisine y Pasternak, 1996).

Piel

.....Abarcan desde las urticarias producidas por aspirina hasta eritemas multiformes o necrosis epidérmicas tóxicas (raras) desencadenadas por Fenilbutazona, Indometacina, Sulindaco, Diflunisal, Tolmetina, Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno y Acido meclofenámico. Los derivados propiónicos, además se han considerado responsables en reacciones de fotosensibilidad, aunque es el Piroxicam el AINE sobre el que se han notificado más reacciones de fotosensibilidad y fototoxicidad (Chan *et al.*, 1990).

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes y difíciles de prever. Parece que los individuos con asma bronquial cortico-dependiente y rinitis vasomotora y poliposis nasal, se hallan más predispuestos.

Los mecanismos de producción se relacionan con la inhibición de PGI₂ y PGE₂ (broncodilatadoras), con desviación de la cascada a la vía lipooxigenasa con aumento de la síntesis de leucotrienos (broncoconstrictores).

Pueden producirse con todos los AINEs, pero sobre todo con aspirina. Se han descrito, recientemente, casos de anafilaxia por Ketorolaco.

Los AINEs, en general, y sobre todo, Indometacina y Piroxicam, producen reacciones adversas cardiovasculares en relación a su inhibición de la síntesis de PGs, que se traducen en retención hidrosalina, aumento de la vasoconstricción renal e hiperkalemia. Los principales problemas radican en la interferencia del control de la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca y en las interacciones con los fármacos antihipertensivos.

En la tabla 5 se expresan las reacciones adversas más frecuentes comparativas entre los distintos AINEs.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Dado el elevado consumo de estos fármacos por prescripción médica o por automedicación, y la alta probabilidad de que se puedan administrar otros fármacos simultáneamente con otros fines terapéuticos, hay que considerar siempre la posibilidad de interacciones medicamentosas que puedan al-

	ULC. G.I. y HEMOR.	OTRAS G.I.	PIEL	SNC	SANGRE	HIGADO	RIÑÓN
Acido acetilsalicilico	+++	++++	+	+	+	+	++
Diffunisal	++	++	+	+	--	--	--
Benorilato	+	++	--	++	--	--	--
Paracetamol	--	--	±	--	±	++ ó +++	±
Fenilbutazona	+	++++	++	--	+++	+	++
Oxifenbutazona	+	+	--	--	+	--	--
Metamizol	+	+	±	--	++	±	±
Indometacina	+++	++++	+	++	++	--	+
Sulindac	+	+++	++	++	+	++	+
Tolmetin	+	+	+	+	--	--	+
Naproxen	+	++	+	++	--	--	+
Ibuprofen	++	+++	+	++	--	--	+
Fenbufen	+	+	+	+	--	+	--
Fenoprofen	+++	++++	+	+++	--	--	++
Ketoprofen	++	+++	+	--	--	--	--
Flubiprofen	++	+++	--	++	+	--	--
Diclofenac	++	++	+	+	+	+	--
Fenclofenac	+	++	++	--	--	--	--
Acido mefenamico	+	++	+++	--	--	--	+
Acido flufenamico	++	+++	--	--	--	--	--
Glafenina	+	++	--	+	--	--	++
Piroxicam	+++	++++	++	+++	--	+	--

Tabla 5.—Reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

terar la eficacia o incrementar la toxicidad de algunos de los fármacos interactuantes. Señalaremos las más importantes.

Los derivados de Fenilbutazona, ácido propiónico, fenamatos, indometacina y salicilatos desplazan de su unión a proteínas plasmáticas a los anticoagulantes orales, aumentando el riesgo de hemorragias al aumentar la biodisponibilidad del anticoagulante, unido a los efectos antiagregante plaquetario y erosivo de la mucosa gástrica del propio AINE. Los salicilatos también desplazan de su unión a proteínas plasmáticas a la Tolbutamida, aumentando el efecto hipoglucemiante.

El Fenobarbital y el alcohol aceleran el metabolismo de los AINEs.

Los derivados propiónicos reducen el efecto diurético de la Furosemida y el efecto diurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos, β -bloqueantes e IECA, probablemente por inhibir la síntesis de PGs, mediadores de la acción antihipertensiva de estos fármacos.

La indometacina reduce los efectos de algunos laxantes, en cuyo mecanismo participan las PGs. Asimismo, Indometacina y Fenilbutazona incrementan la reabsorción del litio a nivel tubular proximal, elevando sus concentraciones plasmáticas.

La aspirina, administrada conjuntamente con Indometacina, Naproxeno o Fenoprofeno, reduce las concentraciones plasmáticas de éstos. Los antiácidos compuestos de aluminio reducen la biodisponibilidad de Diflunisal e Indometacina.

El alcohol, además de inductor enzimático de muchos fármacos aumenta los efectos lesivos de la aspirina sobre la mucosa gástrica.

Las asociaciones de AINEs entre sí, o con otros fármacos, pueden desencadenar fenómenos de hipersensibilidad.

Los fármacos AINEs pueden modificar parámetros analíticos en algunas pruebas de laboratorio (Serrano y Serrano, 1993).

FÁRMACOS COADYUVANTES DE LOS ANALGÉSICOS

Potencian los efectos de los fármacos analgésicos en general y son útiles en el tratamiento sintomático de ciertos síndromes dolorosos. Se incluyen en este grupo: fármacos anticonvulsivantes, antidepresivos, neurolépticos, ansiolíticos y corticosteroides.

Anticonvulsivantes. Representados por algunas benzodiazepinas (clonazepam, carbamacepina, vaspuroato sódico y la difenilhidantoina), están indicados en dolores lancinantes de origen neuropático (neuralgia del trigémino y otras neuralgias). Los límites posológicos de eficacia terapéutica son variables de unos fármacos a otros, y son función de la intensidad del dolor (López Timoneda, 1994).

Antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos han mostrado su eficacia en

el tratamiento de dolores de origen oncológico, donde la depresión se asocia en un porcentaje importante de pacientes, especialmente de pacientes hospitalizados con conciencia de que el dolor es signo de progresión de la enfermedad (Dworkin y Gitlin 1991). También son útiles en el dolor disestésico por desanferentización. Los efectos colaterales más importantes son los anticolinérgicos (sedación, sequedad de boca, retención urinaria, etc.).

Neurolépticos. Las fenotiacinas y el haloperidol asociados a los opiáceos, además de neutralizar los efectos eméticos producidos por éstos, potencian sus efectos sedantes y, asociados a los antidepresivos, contribuyen al alivio del dolor neuropático. De los derivados fenotiazínicos, sólo la levopromacina es eficaz como analgésico (Maciewitch y cols. 1985).

Ansiolíticos. Las benzodiacepinas pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor agudo por espasmo muscular, y como coadyuvantes en los cuadros dolorosos con gran componente de ansiedad y en tratamientos de corta duración. Su uso crónico puede generar dependencia física y psíquica (Schweitzer y col. 1989).

Corticoesteroides. Por sus efectos antiinflamatorios son eficaces en el dolor asociado a metástasis óseas, cefaleas por aumento de la presión intracraneal, compresión nerviosa, hepatomegalias; por sus efectos euforizantes son útiles en enfermos cancerosos en fase terminal (López Timoneda, 1994).

Otros fármacos ocasionalmente útiles en analgesia son los psicoestimulantes, bloqueantes de receptores adrenérgicos, anticolinérgicos, calcitonina (en dolor oseo metastásico), etc.

DOLOR ONCOLÓGICO Y ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

El alivio del dolor oncológico es un objetivo prioritario de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde hace muchos años y, en 1986 estableció un Protocolo del tratamiento del dolor, basado en la utilización de fármacos analgésicos de manera escalonada y denominado «Escala Analgésica de la OMS» y que consta de 3 peldaños (a veces 4) o escalones.

En el 1.^{er} escalón, estaría indicada la administración de AINEs (Aspirina, Paracetamol y otros) a los que se pueden asociar antiácidos en caso de intolerancia gástrica. Estos fármacos no presentan tolerancia y tienen un techo analgésico.

Si el dolor persiste, se pasa al 2.^o escalón con fármacos opiáceos de moderada eficacia analgésica (Codeína, Dextropropoxifeno, Pentazocina). En caso de persistir el dolor se pasa al 3.^o escalón con la administración de opiáceos mayores. Es especialmente útil la Morfina MST de liberación lenta (30 mg cada 8-12 horas), en intervalos fijos antes de que aparezca el dolor, la Metadona (10 mg cada 4-6 horas) o la Buprenorfina sublingual. Estos fármacos no tienen techo analgésico. Algunos autores entre el 2.^o y 3.^{er} escalón, admi-

ten un escalón intermedio, con un opiáceo de eficacia analgésica intermedia, el Tramadol. En cada uno de los escalones, se pueden asociar fármacos coadyuvantes de los analgésicos.

Con la aplicación de esta Escalera Analgésica, especialmente válida para el dolor oncológico, pero también para otros tipos de dolor, se puede controlar el dolor, como hemos señalado al principio en un 80% de los casos, en tratamientos ambulatorios y hospitalarios ocasionales, siendo el 20% restante, dolor no controlado, susceptible de tratamiento en las Unidades de Tratamiento del Dolor (Karnad, 1994).

BIBLIOGRAFÍA

- LORENZO, P.; LEZA J. C. y LIZASOAIN, I.: «Analgésicos opiáceos», en *Velázquez Farmacología*, A. Velasco, P. Lorenzo, J. Serrano y F. De Andrés-Trelles (Eds.), 16.^a ed., McGraw Hill Interamericana, 1993, 446-470.
- FLOREZ, J.: «Fármacos analgésicos opiáceos», en *Farmacología Humana*, J. Florez (Ed.), 2.^a ed., Masson, Salvat, 1992, 367-382.
- NAVARRO, M. y PRIETO, J. M.: «A new psychobiological test to detect morphine dependent users in the work environment», *Appl Psychol Int Rev*, 1992.
- MARTIN, W. R.: «Pharmacology of opioids», *Pharmacol Rev*, 1983, 35: 283-323.
- GROSSMAN, A.: «Opioids and stress in man», *J Endocrinol*, 1988, 119: 377-381.
- LORENZO, P.; PORTOLES, A. Jr.; BENEIT, J. V.; RONDA, E. y PORTOLES, A.: «Physical dependence to morphine diminishes the interferon response to mice», *Immunopharmacology*, 1987, 14: 93-100.
- REISINE, T. y PASTERNAK, G.: «Opioid analgesics and antagonists», en Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon, A. Goodman Gilman (eds.), 9.^a ed., International Edition, McGraw Hill, 1996, 521-555.
- JAFFE, J. H. y MARTIN, W. R.: «Opioid analgesics and antagonist», en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman and Gilman's, 18.^a ed., Pergamon Press, 1990, 485-521.
- LÓPEZ TIMONEDA, F.: «Tratamiento del Dolor en Etiología Oncológica», *FOMECCO*, 1994, 2(1): 515.
- BOWILL, J. G.: «Which potent opioid? Important criteria for selection», *Drugs*, 1987, 33: 520-530.
- KOSTEN, T. R.: «Currents pharmacotherapies for opioid dependence», *Psychopharmacology Bull*, 1990, 26: 69-74.
- KOSTEN, T. R. y KLEBER H. D.: «Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot Study», *Life Sci*, 1988, 42: 635-641.
- MITCHELL, J. F.; CHRISTENSON, G.; JENNINGS, J.; HUBER M.; THOMAS, B.; ROMERO, Y. C. y MORLEY, J.: «A placebo-controlled, double-blind crossover study of naltrexone hydrochloride in outpatients with normal weight bulimia», *J Clin Psychopharmacol*, 1989, 9: 94-97.
- VANE, J. R. y BOTTING, G. R.: «Inflammation and the mechanisms of action of anti-inflammatory drugs», *J Faseb*, 1987, 1: 89-96.

- BATTISTINI, B.; BOTTING, R. y BAKHLE, Y. S.: «COX-1 and COX-2: toward the development of more selective NSAIDs», *Drugs News Perspect*, 1994, 8: 501-512.
- EVANS, A. M.: «Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs», *Eur J Clin Pharmacol*, 1992, 42: 237-256.
- ARIENS, E. J.: «Nonchiral, homochiral and composite chiral drugs», *TIPS*, 1993, 14: 68-75.
- CAMPBELL, D. B.: «Stereoselectivity in clinical pharmacokinetics and drug development», *Eur J Drug Metab Pharmacok*, 1990, 15: 109-125.
- FOSTER, R. T. y JAMALI F.: «Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen in the rat influence of route of administration», *Drug Metab Dispos*, 1988, 16: 623-626.
- CASH, J. M. y KLIPPEL, J. H.: «Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis», *New Engl J Med*, 1994, 330: 1368-1375.
- WILLARD, J. E.; LANGE, R. A. y HILLIS L. D.: «The use of aspirin in ischemic heart disease», *N Engl J Med*, 1992, 327: 175-181.
- BROOKS, P. M. y DAY R. O.: «Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Differences and similarities», *The New Engl J Med*, 1991, 24: 1716-1725.
- SAVAGE, R. L.; MOLLER, P. W.; BALLANTYNE, C. L. y WELLS, J. E.: «Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy», *Arthritis Rheum*, 1993, 36: 84-90.
- THOMAS, S. H.: «Paracetamol (acetaminophen) poisoning», *Pharmacol Ther*, 1993, 60: 91-120.
- CLISSOLD, S. P.: «Paracetamol and phenacetin», *Drugs*, 1986, 32 suppl. 4: 46-59.
- SANDLER, D. P.; BURR, F. R. y WEINBERG C. R.: «Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease», *Ann Intern Med*, 1991, 115: 165-172.
- SERRANO, J. S. y SERRANO, M. I.: «Fármacos antitérmicos-analgésicos y antiinflamatorios. Antigotosos», en Velázquez *Farmacología*, A. Velasco, P. Lorenzo, J. Serrano y F. De Andrés-Trelles (eds.), 16.ª ed., McGraw Hill Interamericana, 1993, 471-497.
- CHAN, H. L.; STERN, R. S.; KENNETH, A. *et al.*: «The incidence of erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis», *Arch Dermatol*, 1990, 126: 43-47.
- DWORKIN, R. H. y GITLIN M. J.: «Clinical aspects of depression in chronic pain patients», *Clin J Pain*, 1991, 7: 79-94.
- MACIEWICZ, R.; BOUCKOMS, A. y MARTIN, J. B.: «Drug therapy of neuropathic pain», *Clin J Pain*, 1985, 1: 39-49.
- SCHWEIZER, E.; CASE, G. y RICKLES, K.: «Benzodiazepine dependence and withdrawal in the elderly», *Am J Psychiatry*, 1989, 146: 529-531.
- KARNAD, A. B.: «Treating cancer pain», *The New Engl J Med*, 1994, 331(3): 199-201.