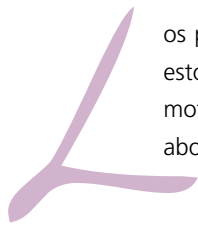


Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

Autora: Dra. Alicia Kassian Rank

Directora del Centro Nacional de Capacitación en Terapia del Dolor y jefa de la Clínica del Dolor del Hospital General de México.



Los principios terapéuticos para el manejo del dolor se dividen en farmacológicos y no farmacológicos, estos últimos conocidos como técnicas alternativas, entre las que se encuentran la electroterapia, la termoterapia, la acupuntura y la biorretroalimentación. Aunque los segundos forman parte importante del abordaje integral del dolor, son los métodos farmacológicos los que ocupan el lugar primordial.

Actualmente los analgésicos pueden clasificarse en tres grupos: 1) Opioides, que pertenecen al arsenal de agentes terapéuticos más eficaces en el alivio del dolor; se denominan analgésicos centrales debido a que actúan sobre los receptores del mismo nombre, localizados principalmente en el Sistema Nervioso Central (SNC). 2) Adyuvantes o fármacos coanalgésicos, que agrupan a varias drogas a las que en el sentido farmacológico no se les considera verdaderos analgésicos pero que poseen la capacidad de mitigar algunos tipos de dolor ya sea solos o combinados con otros analgésicos. Antiguamente se especulaba que los coanalgésicos favorecían el alivio del dolor solamente por sus acciones sobre la percepción del dolor y los factores emocionales que lo acompañan; todavía no hay certeza respecto al mecanismo de acción específico de cada fármaco coanalgésico. Se sabe que algunos potencializan el efecto de los opiáceos, mientras que otros bloquean la actividad espontánea de los nociceptores aferentes primarios lesionados; dentro de este grupo están los antidepresivos, anticonvulsivos, corticosteroides, neurolépticos, ansiolíticos y psicoestimulantes. 3) Analgésicos antiinflamatorios no esteroi-

deos (AINE), que es el grupo más importante de fármacos utilizados en el tratamiento del dolor y a los cuales haremos referencia a continuación.^{2,3}

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son sustancias heterogéneas, no siempre relacionadas químicamente, que se agrupan en función de sus acciones farmacológicas. Conocidos por sus siglas como AINE, han sido empleados desde la antigüedad en forma de infusiones derivadas de la corteza de sauce para aliviar el dolor y la fiebre, no obstante, fue hasta principios del siglo XIX cuando se identificó el compuesto activo (ácido acetilsalicílico). El término de analgésico antiinflamatorio no esteroideo se utilizó inicialmente para designar a la fenilbutazona, en 1949, despuntando así la era de los AINE.^{4,5}

Este grupo de medicamentos se indica en el tratamiento del dolor agudo y crónico, particularmente el dolor secundario a cirugías, trauma o enfermedades articulares. Se caracteriza por compartir en diversos grados propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, con excepción del acetaminofén, el cual no posee esta última propiedad, por lo que algunos autores lo clasifican como analgésico no opioide.⁵ Los AINE tienen un



mecanismo de acción común relacionado con su capacidad para inhibir la producción de prostaglandinas. Ante la presencia de daño tisular y como consecuencia de la lesión celular, los fosfolípidos de la membrana son liberados; posteriormente una fosfolipasa los transformará en ácido araquidónico, el cual será convertido por acción enzimática en prostanoídes (prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos). Éstos actúan como mediadores en la transmisión de dolor, a los que se suma la liberación de potasio y bradicinina.

Además de ser mediadoras del dolor, las prostaglandinas están involucradas en varios mecanismos fisiológicos; por sí mismas no inducen dolor ni edema, pero contribuyen a perpetuarlo a través del aumento de la sensibilización de las terminaciones aferentes y la activación de receptores específicos en diversos sitios como vasos sanguíneos y nervios periféricos. Esta transformación se lleva a cabo gracias a la enzima conocida como ciclooxigenasa (cox), que ayuda a la transformación del ácido araquidónico en los endoperóxidos antes mencionados.^{1,10}

Uno de los descubrimientos más importantes relacionados con el dolor y la inflamación es el de dos isoformas diferentes de ciclooxigenasas, la ciclooxigenasa 1 (cox-1) y la ciclooxigenasa 2 (cox-2). En general, la cox-1 se considera una enzima constitutiva involucrada preferentemente con acciones fisiológicas como el mantenimiento de la protección gástrica y del flujo renal y otros procesos homeostáticos a través de sus acciones sobre la agregación plaquetaria, la migración de neutrófilos y el endotelio vascular.

La cox-2, por el contrario, es una isoenzima inducida por los mediadores de la inflamación en condiciones patológicas, produciendo prostaglandinas como parte del proceso inflamatorio, es decir, aparentemente en condiciones fisiológicas no hay producción de cox-2 (presente sólo en caso de lesión tisular). Sin embargo, esta división funcional no es tan sencilla como aparenta, ya que la cox-2 es constitutiva de varios tejidos y está relacionada con funciones fisiológicas en algunos sistemas, por ejemplo, la autorregulación de la arteria aferente de la médula renal, la contractilidad de las vías respiratorias y los procesos de ▶

Cuadro 1

SAL ACTIVA	ANG	ANT	ANP	GI	RN	AAP	HP	URS	TP	UP
Ácido acetilsalicílico	3+	4+	4+	4+	DD	5+	DD	>5 gr	50-90%	50-90%
Diflunisal	3+	4+	1+	3+	2+	3+	2+	4+	99%	99%
Acetaminofén	3+	0	3+	1+	2+	1+	4+DD	0	10%	10%
Metamizol	5+	>4 grs	5+	1+	1+DD	1+	2+DD	0	54%	54%
Oxifenilbutazona	3+	5+	1+	5+	4+	3+	3+	4+	98%	98%
Indometacina	3+	5+	2+	4-5+	4-5+	3+	4+	2+	99%	99%
Sulindaco	3+	4+	1+	3+	2+	3+	4+	?	93%	93%
Acemetazina	3+	4+	1+	2-3+	2+	2+	3+	?	90%	90%
Ác. mefenámico	4+	2+	1+	4+	3+	3+	4+	0	95%	95%
Ác. meclofenámico	3+	4+	1+	4+	3+	3+	3+	?	95%	95%
Etofenamato	3+	4+	1+	2+	1+	1+	4+	0	94%	94%
Clonixinato de lisina	4-5+	2+	2+	2+	1+	1+	?	0	98%	98%
Ketorolaco	5+	2+	2+	5+	5+	4+	4+	0	99%	99%
Etolodaco	2+	4+	1+	3-4+	2+	3+	3+	?	90%	90%
Tolmetín	3+	4+	3+	3+	2+	3+	2+	0	99%	99%
Naproxén	3+	4+	2+	4+	3+	3+	2+	0	99%	99%
Ketoprofén	4+	4+	1+	3+	3+	1+	3+	?	99%	99%
Ác. tiaprofenico	4+	4+	2+	4+	3+	4+	3+	0	99%	99%
Loxoprofeno	4+	3+	2+	1+	2+	1+	1+	0	97%	97%
Ibuprofeno	3+	4+	3+	2+	2+	3+	1+	0	99%	99%
Flubiprofén	3+	3+	1+	2+	2+	2+	1+	0	99%	99%
Fenoprofén	3+	3+	1+	3+	2+	3+	4+	0	99%	99%
Fenbufén	3+	4+	1+	3+	2+	2+	4+	0	98%	98%
Piroxicam	3+	4+	1+	4+	3+	2+	5+	1+	99%	99%
Tenoxicam	3+	1+	1+	3+	3+	3+	4+	1+	99%	99%
Meloxicam	3+	3+	1+	2+	3+	3+	4+	0	99%	99%
Nimesulide	3+	4+	3+	2+	2+	4+	3+	0	96%	96%
Namubetona	3+	4+	1*	4*	2*	2*	4+	0	99%	99%
Celecoxib	2+	3+	1+	1+	1+	1+	3+	0	90%	90%
Etoxecoxib	4+	3+	1+	1+	4+	1+	1+	0	90%	90%
Diclofenaco	4+	5+	3+	3+	2+	2+	3+	0+	99%	99%
Aceclofenaco	4+	4+	1+	3+	2+	3+	2+	2+	99%	99%

ANG=Analgesia • RN=Efectos Renales • TP=Alteración de Tiempo Tromboplastina • AGR=Agranulocitosis • ANT=Antiinflamatorio
 AAP=Antiagregación Plaquetaria • HPSB=Hipersensibilidad • ANP=Antipirético • HP=Efecto Hepático • UP=Unión a Proteína
 IC=Insuficiencia Cardíaca • GI=Efectos Gástricos • URS=Efecto Uricósúrico • SNC=Efectos sobre SNC • IR=Insuficiencia Renal

ovulación y fertilización humanas. El hecho de que la cox-1 produzca algunas prostaglandinas que contribuyen a la inflamación ha llevado a los investigadores a estudiar la presencia de una tercera isoenzima (cox-3) que pudiera explicar las acciones que no se vinculan con ninguna de las dos cox conocidas, sin que hasta el momento haya certeza de su existencia.^{5,6}

Según lo anterior, el analgésico ideal sería aquel que lograra un equilibrio entre la inhibición de la cox-1 y la cox-2 para alcanzar un efecto analgésico y antiinflamatorio seguro, por lo que conceptos como el de quiralidad (empleo de enantiómeros y prodrogas) y selectividad han adquirido gran relevancia al tratar de demostrar una correlación efectiva entre la selectividad a la cox-2 y su perfil de seguridad.⁵

SNC	AGR	HPSB	HPSB	CONTRAINDICACIONES	OBSERVACIONES
3+DD	?	5+	5+	Asma, rinitis, hematológicos	Ototoxicidad, alt. Ac-base, prob. hipoglicemia
2+	?	3+	3+	Asma, hematológicos	No más de 1500 mg/día
1+	1+	1+	1+	Hepatopatías, porfiria	Puede combinarse con otro AINE
1+	4+	4+	4+	Alergia, rinitis	Antiespasmolítico, admón. I.V. sólo en infusión
4+	5+	4+	4+	IC, IR	No admón. + 8 días, trombocitopenia
5+	3+	2+	2+	IC, IR	Antiespasmódico, antitérmico oncológico
2+	2+	2+	2+	Asma y hepatopatía	Colestasis y meningitis aséptica
2+	?	2+	2+	Hepatopatías	—————
3+	4+	3+	3+	Hematológicos y hepáticos	Anemia hemolítica, diarrea
3+	4+	3+	3+	Hematológicos y hepáticos	Anemia hemolítica, diarrea
1+	1+	2+	2+	Hepatopatías	Presentación parenteral y tópica
1+	?	1+	1+	—————	Antiespasmódico, dolor a la aplicación parenteral
1+	?	2+	2+	IC, IR, hipotensión	No admón. + de 7 días
4+	?	4+	4+	Hepatopatías	—————
4+	?	4+	4+	—————	Produce neuropatía óptica
2+	2+	3+	3+	Lupus eritematoso	Causa meningitis aséptica, fiebre oncológica
2+	3+	2+	2+	—————	Vía endovenosa
2+	3+	3+	3+	Hematológicos, cistitis	Pbe. cistitis hemorrágica, no acción en proteoglicanos
1+	?	?	?	—————	Forma activa como prodroga
1+	2+	2+	2+	IR, IH, mieloma	Sí embarazo, lactancia, dismenorrea
2+	1+	3+	3+	Alergias	Antiinflamatorio en tejidos blandos
3+	3+	4+	4+	Alergias	—————
4+	3+	4+	4+	Alergias	Efectos secundarios sobre SNC
4+	3+	5+	5+	Hematológicos, hepáticos	Prob. auditivos y meniere Vd 36 h
4+	2+	4+	4+	Alergias	Vd de 36 h
3+	?	3+	3+	—————	Vd1/2 de 20 h selectivo de COX-2
2+	?	2+	2+	Hematológicos, hepáticos	Pbe. púrpura, no es ácido
4+	?	4+	4+	Asma	Altos efectos sobre SNC
1+	?	2+	2+	Hepatopatías	Específico de COX -2
1+	?	1*	1*	IC, IR	Dosis máximas no más de 7 días
2+	3+	1+	1+	Hepatopatías	Acúmulo en líquido sinovial
3+	3+	3+	3+	Embarazo	Púrpura

Fuente: Dra. Alicia Kassian R. en colaboración con médicos del Centro Nacional de Capacitación en Terapia del Dolor. ©

Los primeros AINE que se comercializaron comparten los mismos mecanismos de acción y los efectos adversos potenciales resultado de sus acciones no selectivas sobre la COX. Con el descubrimiento de la presencia de dos isoformas, esta enzima cambió el curso de las investigaciones farmacológicas sobre los AINE y puso énfasis en hallar drogas con acción predominante o selectiva sobre COX-2 en un esfuerzo

por evitar la inhibición. Entre las drogas de reciente creación se hallan las que poseen acción preferencial y las altamente selectivas de la COX-2, como meloxicam, aceclofenaco y loxoprofeno en el primer grupo, y los conocidos como COXIBs (celecoxib, etoricoxib y valdecoxib).

La acción analgésica de los AINE presenta un mecanismo preferentemente periférico que, al inhibir la sín- ▶

tesis de prostaglandinas, impide la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios. Es evidente que esto contribuye a la actividad antiinflamatoria y se suma a otros mecanismos, por ejemplo, la inhibición de procesos asociados a la lesión de la membrana celular (como la liberación de potasio) y la disminución de la acción de determinadas células implicadas en el proceso inflamatorio (como la migración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos, y evita la agregación de los mismos y reduce, por lo tanto, la producción de radicales libres de oxígeno relacionados con la perpetuación de la inflamación).^{1,6,8}

Aunque la inhibición de la producción de prostaglandinas es el mecanismo de acción más aceptado de los AINE, la variación en el grado de su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética se debe a mecanismos más específicos, entre los cuales se han propuesto los siguientes: interferencia con la activación de los neutrófilos, estimulación de la vía del óxido nítrico (GMPC), disminución de la actividad adrenérgica, inhibición de la producción de citocinas, aumento en la liberación de encefalinas endógenas, inhibición de la activación del receptor e interferencia sobre la liberación de serotonina.^{9,6} Hoy en día existen varias teorías relacionadas con el mecanismo de acción central de los AINE; algunos estudios han demostrado que éstos también poseen acciones sobre el SNC, no sólo a nivel de la médula espinal sino en sitios como la sustancia gris periacueductal.^{1,9}

Los AINE muestran características farmacocinéticas muy similares; por ser ácidos débiles en general se absorben rápidamente después de su administración oral predominantemente en intestino delgado, pero también tienen buena absorción rectal, parenteral y tópica. La más empleada es la vía oral, la rectal es utilizada ampliamente en niños y la vía parenteral se recomienda en el tratamiento del dolor agudo posoperatorio.^{4,11}

Su distribución tisular es escasa y todos se unen ampliamente a proteínas en una cifra superior a 90%, lo cual impide que se combinen entre sí, ya que de hacerlo aumentarían sus efectos tóxicos sin lograr sinergia en su efecto analgésico, con excepción del acetaminofén, que tiene una escasa unión a proteínas. Debido a esta característica, los AINE poseen interacciones farmacológicas con un gran número de medicamentos que presentan un alto grado de unión a proteínas, entre ellos los hipoglu-

cemiantes y los anticoagulantes orales (que incrementan sus efectos y su toxicidad) y los inhibidores de la ECA (que, por el contrario, disminuyen su efecto). No debe olvidarse que los AINE tienen un techo analgésico, es decir, después de administrar la dosis máxima no es posible acrecentar la efectividad analgésica; el aumento de la dosis sólo incrementa los efectos adversos.⁴

Los AINE se metabolizan de forma importante en el hígado a través de reacciones de hidroxilación y glucuronización por el citocromo P-459. La excreción es principalmente renal, aunque aquellos con mayor circulación entero-hepática también se excretan por bilis, heces fecales y leche materna.^{4,5} Las acciones farmacodinámicas de los AINE están en íntima relación con las acciones de las prostaglandinas así como con su efectividad para inhibir las COX, incluyendo tanto sus acciones farmacológicas como sus efectos adversos.

En cuanto a sus acciones sobre mucosa gástrica y su capacidad de inducir laceración o úlcera de la misma, esto se debe a la inhibición de las prostaglandinas (PGI₂/PGE₂) que tienen un papel citoprotector de la mucosa. En general los AINE son ácidos débiles que ejercen una acción directa sobre las células de la mucosa gástrica, atravesando fácilmente la membrana celular ionizándose parcialmente al pH gástrico intracelular, con lo cual pueden quedarse atrapados en las células, ejerciendo una acción tóxica sobre la membrana, cuya permeabilidad se altera; de este modo, se genera una pérdida de sodio y potasio así como retrodifusión de iones hidrógeno hacia el espacio intracelular, provocando lesión de la misma.^{7,12}

Las prostaglandinas a nivel renal intervienen regulando el flujo renal, por lo que la inhibición de éstas por los AINE reduce en grado variable la velocidad de filtración glomerular con la consecuente disminución secundaria del flujo sanguíneo de la arteria aferente renal. Esta reducción del flujo puede provocar diversas lesiones reales que van desde el descenso en la diuresis, síndrome nefrótico y nefritis intersticial aguda hasta necrosis papilar. Dichos trastornos son de suma importancia en los pacientes con alteraciones del volumen sanguíneo circulante por cirugías, deshidratación, insuficiencia renal y, principalmente, en aquellos con antecedentes de cardiopatías e hipertensión arterial, ya que el empleo de AINE podría causar descompensaciones.³ ▶


Las acciones sobre la agregación plaquetaria tienen efecto primordialmente terapéutico al actuar sobre la COX con inhibición consecuente de los tromboxanos, lo que es consecuencia de la inhibición de los AINE sobre la ciclooxigenasa. La duración de esta acción es similar a la del fármaco empleado, con excepción del ácido acetilsalicílico (ASA), que aun a dosis subterapéuticas altera la función plaquetaria en forma irreversible, perdiéndose el efecto hasta la muerte de la plaqueta. En algunas circunstancias tal efecto podría considerarse nocivo, por ejemplo, cuando es necesario evitar cualquier sangrado, sobre todo en el paciente que será sometido a cirugía. No obstante, esta propiedad del ASA se ha aceptado como preventiva de trombosis coronaria por la American New York Heart (NYHA), pues se considera que provoca un efecto benéfico en personas con antecedente de cardiopatía, enfermedad vascular cerebral o infarto miocárdico.^{1,4}

Algunos AINE, como fenilbutazona, aceclofenaco y diflunisal, muestran cierta acción importante sobre la resorción de ácido úrico desde la luz del túbulo contorneado renal, lo cual desemboca en una acción uricosúrica útil en los pacientes con dolor agudo secundario a gota. Otra propiedad secundaria a la acción de las prostaglandinas sobre el endotelio vascular es la vasoconstricción, que puede ser inhibida por acción bloqueadora de algunos AINE como son metamizol, clonixinato de lisina e indometacina, provocando un efecto espasmolítico que puede reforzarse al unirse a otros espasmolíticos como la butilioscina o pangaverina, los cuales ayudan en el control del dolor.¹

Los fenómenos de hipersensibilidad en los AINE pueden presentarse en forma de reacciones inmediatas inmunológicas que van desde un simple rash, erupciones maculopapilares, urticaria, rinitis y asma bronquial hasta shock anafiláctico y muerte. Otra forma de presentación es la mediata o tardía con dermatitis atópicas, reacciones dermatológicas de fotosensibilidad y las muy discutidas reacciones hematológicas de agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica y anemia aplásica.^{1,4,12}

Los AINE son fármacos que pueden usarse en un alto porcentaje de la población de todas las edades y en una amplia gama de padecimientos, especialmente los que cursan con dolor nociceptivo ya sea visceral, osteomuscular oncológico o no, agudo o crónico.⁵

Lo más importante para usar adecuadamente los AINE es conocer las bases farmacocinéticas y farmacodinámicas de

cada sustancia en particular, así como las pequeñas diferencias que presentan y lo que comparten en forma general. Con ese propósito, se incluye un cuadro que contiene todos estos datos y que sirve como guía para el uso de la administración ideal de los mismos ² (Cuadro 1). 

Referencias bibliográficas

1. Ichihara A, Imig JD, Navar LG. Cyclooxygenase-2 modulates afferent arteriolar responses to increases in pressure. *Hypertension* 1999; 34(part 2):843-7.
2. Morham SG, Langenbach R, Loftin CD, Tian HF, Vouloomanos N, Jennette JC, Maher JF, Kluckman KD, Ledford A, Lee CA, Smithies O. *Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mice*. *Coll* 1995; 83: 4733-82.
3. Cousin M. *Acute and postoperative pain*. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. London. Churchill Livingstone, 1994: 357-85.
4. Walker JS. NSAID: an update on their analgesic effects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22: 855-60.
5. Donal D, Denson J, Jeffery A, Katz. Agentes antiinflamatorios no esteroideos. En *Tratamiento Práctico del Dolor*, P.Pthvi Raj, Mosby/ Doyma libros, 1995, España, 20-32.
6. Rodnan GP, Benedek TG. The early history of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*, 1970; 13: 145.
7. Pairet M, van Ryn J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by nonn-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1998; 47(suppl. 2):S93-S101.
8. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, Wada K, Uchida T, Noguchi H, Akamatsu T, Kasuga M. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387-97.
9. Stenson WF. Cyclooxygenase 2 and wound healing in the stomach. *Gastroenterology* 1997; 112: 645-8.
10. Peterson WL, Cryer B. COX-1-sparing NSAIDs- Is the enthusiasm justified?. *JAMA* 1999;282: 1961-63.
11. Sharpe R. Several deaths show a link to Celebrex. *Wall Street Journal*. April 20 1999.
12. Beejay U, Wolfe MM. Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: panacea of flash in the pain? *Gastroenterology* 1999;117: 1002-4.
13. Wallace JL, Bak A, McKnight W, Asfaha S, Sharkey KA, Nacnaughton WK. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; 115: 101-9.
14. Peloso PM. Strategies and practice for use of non-estradial anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 25 suppl 105: 29-48.
15. Emery P. Considerations for non-estradial anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol* 1996; 25 Suppl. 105: 5-12.
16. Brooks PM, Day RO. Non estradial antiinflammatory drugs- differences and similarities. *N. Engl J. Med.* 1991; 324:1716-25.