

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2007;22:217-26

Dolor en ancianos

C. PÉREZ MAÑÁ^{1,3}, R. PARDO LOZANO^{2,3} Y M. FARRÉ ALBALADEJO^{2,3}

RESUMEN

Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos producidos por la edad, las comorbilidades y la polifarmacia contribuyen a un aumento de las reacciones adversas en el anciano. La correcta prescripción de analgésicos en este grupo de edad depende de la evaluación adecuada de estos factores. Por su perfil de actividad farmacológica, eficacia, seguridad y bajo coste, el paracetamol es el fármaco de primera elección en el tratamiento del dolor leve o moderado. No es gastrolesivo, antiagregante ni altera la función renal y se puede administrar en ancianos en los que estén contraindicados los AINE. La dosis depende del tipo de dolor y de las características del paciente, y se debe ajustar en las insuficiencias renal y hepática, y en el alcoholismo. En el resto de casos se recomienda la mínima dosis eficaz, sin sobrepasar nunca los 4 g diarios.

Palabras clave: Dolor. Anciano. Farmacología. Paracetamol.

ABSTRACT

The pharmacokinetic and pharmacodynamic changes produced by age, comorbidities and polypharmacy contribute to an increase in adverse drug reactions in the elderly. The correct prescription of analgesics in this age group depends on the proper valuation of these factors. Due to its profile of pharmacologic activity, efficacy, safety and low cost paracetamol is a first-line drug in the treatment of mild to moderate pain. It does not induce gastrotoxicity, renal function impairment or antiplatelet effects so it can be administered in the elderly when NSAID are contraindicated. The dosage depends on the type of pain and the characteristics of the patient. Moreover it should be adjusted in renal failure, hepatic insufficiency and alcoholism. In other cases, it is recommended the minimum effective dose without exceeding 4 g daily. (DOLOR. 2007;22:217-26)

Corresponding author: Magí Farré Albaladejo, mfarre@imim.es

Key words: Pain. Elderly. Pharmacology. Acetaminophen. Paracetamol.

¹Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

²Unidad de Farmacología
IMIM-Hospital del Mar
Barcelona

³Departamento de Farmacología, de Terapéutica
y de Toxicología
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Magí Farré Albaladejo
Farmacología, IMIM-UAB
Doctor Aiguader, 88
08003 Barcelona
E-mail: mfarre@imim.es

FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN ANCIANOS

No existe una definición universal de anciano, ya que se puede entender el envejecimiento como un proceso gradual desde el nacimiento hasta la muerte, si bien, a efectos prácticos, consideramos anciana a la población mayor de 65 años.

En los ancianos es frecuente la presentación atípica de las enfermedades, la solapación de síntomas de muchas de ellas, las dificultades en la adherencia a los tratamientos, el incumplimiento y la automedicación. Todos estos factores pueden modificar la respuesta a los medicamentos.

La correcta prescripción de fármacos en estos pacientes requiere una atención especial, ya que se trata de personas habitualmente polimedizadas y, por lo tanto, con más riesgo de presentar efectos adversos. Se ha observado que las reacciones adversas aumentan con el número de fármacos utilizados, y se incrementa también la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas. A su vez, en el anciano existe una menor capacidad de compensación de dichos efectos.

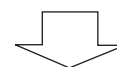
En el anciano se producen cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en relación con la edad y con las enfermedades asociadas al envejecimiento (Tabla 1). Son particularmente relevantes la reducción de la depuración hepática y renal y un aumento del volumen de distribución de los fármacos liposolubles y, por lo tanto, de su semivida de eliminación. Existe una tendencia a alcanzar concentraciones más altas de fármacos en sangre, una mayor toxicidad por fármacos que se unen ampliamente a proteínas (por aumento de su fracción libre por hipoalbuminemia) y una disminución de la eliminación renal de fármacos debido al deterioro de la función renal.

Algunas comorbilidades del paciente de edad avanzada son la insuficiencia renal, la hepática y la cardíaca. La alteración de la función renal alarga la semivida de eliminación de muchos fármacos y puede causar la acumulación de metabolitos tóxicos. Respecto al metabolismo hepático, se afectan sobre todo las reacciones de fase I (mediadas muchas de ellas por el citocromo P450), mientras que las de tipo II (glucuronización o sulfatación) no se alteran de forma significativa. La insuficiencia cardíaca aumenta la biodisponibilidad de fármacos con metabolismo de primer paso importante debido a una disminución del flujo sanguíneo hepático.

Por otro lado, las alteraciones farmacodinámicas consisten en un aumento de la sensibilidad a ciertos

Tabla 1. Cambios fisiológicos-farmacocinéticos en el anciano

- Absorción
 - Aumento del pH gástrico y disminución de la motilidad gastrointestinal
- Distribución
 - Aumento proporcional de la grasa corporal
 - Disminución de la masa magra y del contenido hídrico
 - Disminución de la albúmina plasmática
- Metabolización hepática
 - Disminución de la masa y tamaño hepático
 - Reducción del flujo sanguíneo hepático
 - Disminución de la actividad del citocromo p450
- Excreción renal
 - Disminución del flujo sanguíneo renal
 - Disminución del filtrado glomerular
 - Disminución de la función tubular



- Disminución del volumen de distribución de fármacos hidrofílicos. Aumento en los lipofílicos
- Disminución del metabolismo de algunos fármacos y del fenómeno de primer paso
- Disminución de la depuración renal

tipos de fármacos (por aumento o mayor sensibilidad de los receptores), entre los que destacan los anti-coagulantes, los que actúan sobre el sistema cardiovascular y los psicotrópicos.

La gran heterogeneidad en el estado de salud (desde el anciano sano hasta el frágil) impide generalizar el tratamiento, tanto del tipo de fármacos como las dosis. Habitualmente, el paciente anciano requiere dosis menores que el adulto. Lamentablemente, existe una carencia de evidencia científica respecto a la prescripción de analgésicos en este grupo de edad, debido a su exclusión durante años de los ensayos clínicos (ya sea por comorbilidad o por el uso de otros fármacos). Se debe individualizar el tratamiento prescribiendo el menor número de fármacos posible a las dosis terapéuticas adecuadas. Las dosis utilizadas deben ser las mínimas eficaces, y hay que ir las incrementando lentamente cuando sea necesario. La utilización de presentaciones farmacéuticas que faciliten la administración nos permitirá mejorar el cumplimiento en este grupo de pacientes¹.

Analgésicos

En general, los cambios fisiológicos producidos por la edad contribuyen a un margen terapéutico más estrecho de los analgésicos y a un riesgo aumentado de toxicidad.

En el caso de los opioides, el envejecimiento comporta un aumento de la biodisponibilidad oral, una prolongación de la semivida de eliminación y una disminución de la depuración de metabolitos activos. Se deben utilizar dosis de opioides menores que las del adulto y aumentar los intervalos de administración². La hipoalbuminemia puede aumentar el efecto del tratamiento, así como también lo hace con los AINE. A modo de ejemplo, la insuficiencia renal aumenta la biodisponibilidad del dextropropoxifeno por una disminución del metabolismo de primer paso y a su vez origina la acumulación de dextropropoxifeno, un metabolito cardiotoxico. La insuficiencia cardíaca aumenta la biodisponibilidad de la morfina y la insuficiencia renal produce acumulación de sus metabolitos activos. Por otro lado, en el anciano también hay un aumento de sensibilidad a los efectos de los opioides. Se ha visto que alivian más el dolor y de forma más prolongada que en los jóvenes.

En el caso de los AINE, en los ancianos aumenta su semivida de eliminación y disminuye su excreción renal. El aumento del pH gástrico y la disminución de la motilidad gastrointestinal hacen que sean más propensos a padecer alteraciones en la mucosa gástrica con la toma de antiinflamatorios.

DOLOR EN ANCIANOS

Epidemiología

Se calcula que el porcentaje de población mayor de 65 años en España respecto al total será del 17,8% en el año 2010 (16,8% en 1999). En Europa, en el año 2050 este grupo de población supondrá el 30% del total³.

El dolor duplica su frecuencia en los mayores de 65 años. En la población española se ha observado que el 66% de los ancianos ha visitado al médico de cabecera por dolor en los últimos meses y que en el 71,8% de los casos se debe a una enfermedad degenerativa, mientras que sólo el 20% tiene etiología inflamatoria⁴. En el anciano, el dolor nociceptivo más frecuente es el causado por la artrosis, mientras que la neuralgia del trigémino, la posherpética y el dolor radicular son ejemplos de dolor neuropático³.

Características diferenciales

La experiencia limitada de los estudios experimentales muestra una disminución de la percepción de

dolor con la edad, o lo que es lo mismo, un pequeño aumento en el umbral doloroso. Algunos estudios muestran que los ancianos tienen menos dolor postoperatorio. Se ha observado que en el anciano disminuye la sensibilidad a estímulos dolorosos de baja intensidad, lo cual retrasa el diagnóstico de algunas enfermedades, mientras que aumenta la vulnerabilidad al dolor intenso o persistente. La evidencia clínica también apoya estos hallazgos. En el anciano hay una relativa ausencia de dolor en procesos muy dolorosos para los jóvenes (infarto agudo de miocardio, abdomen agudo y diferentes tipos de cáncer)^{5,6}.

Los ancianos suelen quejarse de menos dolor del que sufren porque piensan que es un síntoma normal asociado al envejecimiento, porque tienen miedo de que al manifestarlo se descubran nuevas enfermedades y porque temen que comporte la realización de pruebas, hospitalización y pérdida de autonomía. Por otro lado, existe la posibilidad de que detrás del dolor se escondan alteraciones psicológicas como cuadros de ansiedad o depresión, o que aquél sea utilizado como una forma de reclamar atención⁷.

Evaluación del dolor

La evaluación del dolor se basa en la historia clínica, exploración física y exploraciones complementarias. Las escalas de medición del dolor son herramientas que se utilizan para evaluar, reevaluar y comparar el dolor, y más que en el diagnóstico son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento. Algunas escalas son multidimensionales y prevén los diferentes aspectos del dolor (psicológicos, sociales y biológicos); entre ellas destacan el Cuestionario de McGill-Melzack y el Cuestionario de Wisconsin (BPI). Entre las escalas unidimensionales, los estudios en ancianos muestran una mayor utilidad de las categóricas verbales porque las analógico-visuales (EVA) les resultan más difíciles de comprender. El deterioro cognitivo, visual y auditivo puede dificultar el uso de estas escalas. Como alternativa, es útil observar los cambios de comportamiento (gestos, posturas, deterioro funcional) teniendo en cuenta que en el anciano el dolor puede cursar como agitación, confusión, mutismo, apatía o depresión³. A su vez, pueden ser útiles en este tipo de pacientes métodos más objetivos para evaluar el dolor, como la determinación de cortisol en sangre, la realización de un electroencefalograma o el estudio de los potenciales evocados.

Tratamiento del dolor en el anciano

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de analgésicos, opioides y no opioides, administrados

de forma programada. El tratamiento no farmacológico se basa en la aplicación de calor (dolor crónico) o frío (dolor agudo), la estimulación eléctrica transcutánea (TENS), las técnicas de relajación, el ejercicio terapéutico y la higiene postural. Se ha demostrado que con la combinación de ambos tratamientos se obtienen mejores resultados.

En el estudio Abordaje del Dolor en el Anciano⁴, el fármaco más utilizado en el tratamiento del dolor en el anciano fue el paracetamol (87,4%) y a continuación los AINE (51,2%). La escalera analgésica de la OMS es muy útil para el uso razonado de fármacos. Tras la aparición de las nuevas técnicas se pueden definir cinco peldaños, que se alcanzarán según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente al tratamiento³. El paracetamol es el fármaco de elección del primer escalón para el dolor leve o moderado. Según la guía de la Sociedad Americana de Geriatría, es el primer fármaco que se debe considerar en el dolor leve o moderado persistente, sobre todo el asociado a enfermedad musculoesquelética.

Los AINE también son útiles en el dolor leve o moderado y deben usarse cuando el control del dolor es insuficiente con dosis adecuadas de paracetamol. Tienen acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria, y a dosis bajas actúan como antiagregantes. Tienen un techo analgésico (superada una determinada dosis, no aumenta la analgesia). Inhiben las prostaglandinas a nivel renal y pueden producir retención de líquidos y iones, por lo que están contraindicados en la insuficiencia cardíaca y deben administrarse con precaución en la hipertensión. La gastrototoxicidad por AINE es más frecuente en pacientes mayores de 60 años, con historia previa de úlcus, que usan de forma concomitante otros antiinflamatorios o anticoagulantes o que reciben dosis altas de los mismos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son menos gastrolesivos que los no selectivos, pero se ha demostrado que aumentan el riesgo de padecer eventos cardiovasculares⁸.

Los opioides son adecuados para el manejo del dolor moderado o intenso, y constituyen el segundo (los menores) y tercer escalón (los mayores). La edad es un factor predictor independiente de la respuesta a los opioides, por lo que se deben utilizar a dosis más bajas y a intervalos más prolongados. En el anciano se deben evitar el dextropropoxifeno (produce ataxia y mareo), la petidina (tóxica por acumulación de normeperidina) y la metadona (es difícil ajustar la dosis debido a su larga semivida de eliminación). El tramadol se debe usar con precaución porque disminuye el umbral convulsivo y puede producir náuseas,

vértigo y sedación. Este último o la codeína combinados con paracetamol son más eficaces que ambos fármacos por separado en el tratamiento del dolor moderado.

Los opioides no tienen efecto techo analgésico. En ancianos con dolor continuo es mejor iniciar el tratamiento con un opioide de acción corta y cambiar rápidamente a una formulación de liberación retardada. Son útiles los de administración transdérmica por no tener picos plasmáticos ni metabolismo de primer paso². Los efectos adversos más frecuentes son los vómitos, el estreñimiento, la sequedad de boca y la retención urinaria. La depresión respiratoria se produce en raras ocasiones. También pueden producir dependencia y tolerancia.

Los neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, antieméticos, y corticoides, como fármacos adyuvantes, son útiles en determinadas patologías asociados a AINE/opioides, potenciando su acción analgésica o minimizando sus efectos adversos⁹.

PARACETAMOL

El paracetamol es un analgésico potente con propiedades antipiréticas y efectos antiinflamatorios débiles. Es un fármaco derivado de la anilina (para-aminofenol) y es uno de los metabolitos de la fenacetina (Fig. 1). Su nombre químico es N-acetil-para-aminofenol. El nombre genérico o denominación común internacional es paracetamol, aunque en algunos países se conoce como acetaminofeno.

El paracetamol fue sintetizado por primera vez por Morse en 1878, y su primera utilización clínica la realizó Von Mering en 1887. Rápidamente fue descartado su uso en favor de la fenacetina, que posteriormente tuvo que ser retirada por nefrotoxicidad. Posteriormente, los estudios de Brodie y Axelrod en 1948 demostraron que el principal metabolito responsable de la acción analgésica de la acetilnida y la fenacetina era el paracetamol¹⁰.

Mecanismo de acción

A pesar de múltiples investigaciones, el mecanismo de acción del paracetamol continúa siendo un misterio. Desde un primer momento se ha pensado que debería ser central porque el paracetamol no tiene acción periférica antiinflamatoria y, a diferencia de los AINE, no es gastrolesivo, antiagregante ni altera la función renal. Basándose en el resultado de diversos estudios

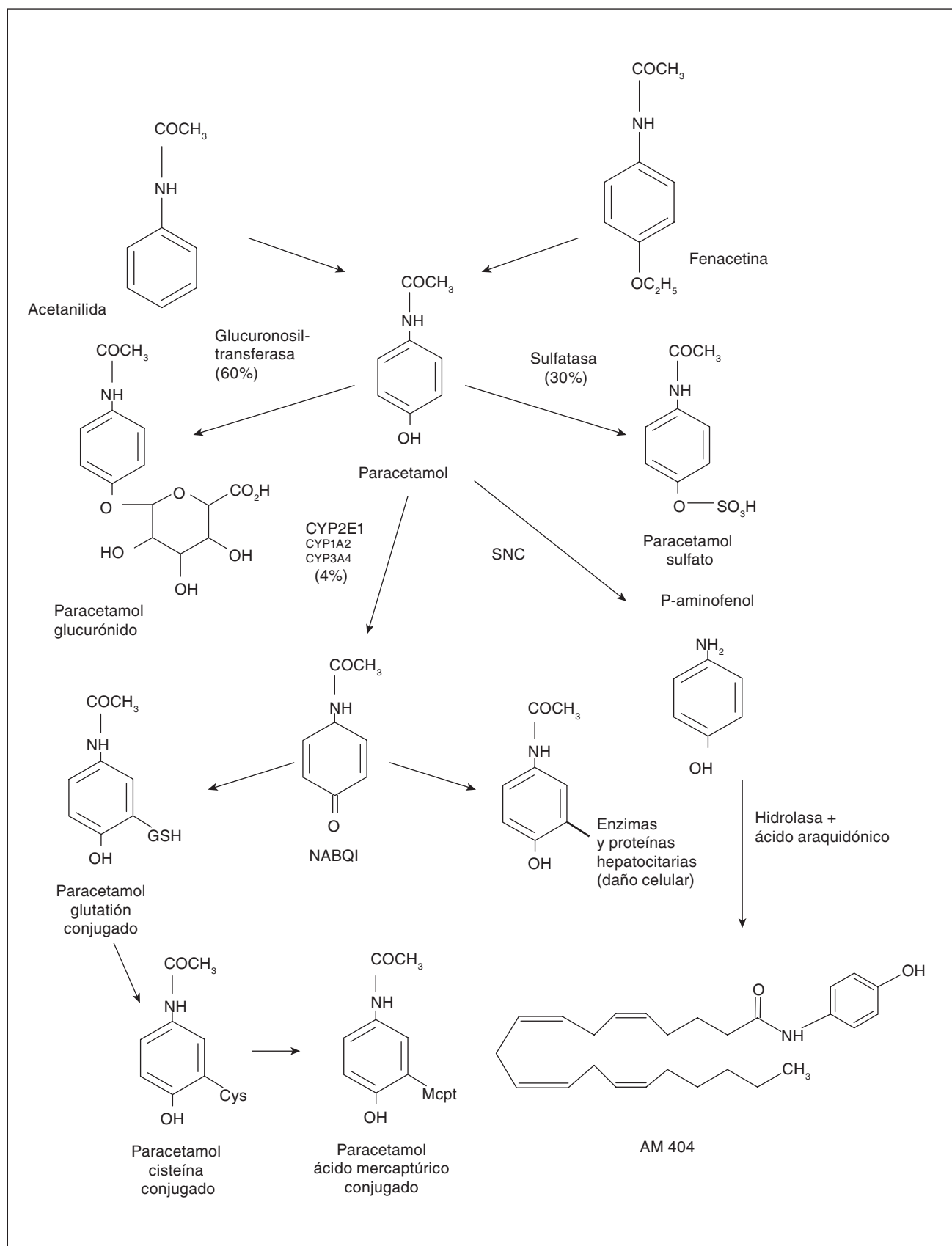


Figura 1. Metabolismo del paracetamol.

se sugirió que actuaba inhibiendo la enzima ciclooxigenasa 3 (COX-3) a nivel central, una isoforma de la COX-1, y que era un inhibidor débil de la COX-1 y la COX-2¹¹. Esta hipótesis fue rechazada posteriormente porque no hay evidencia de que la COX-3 en humanos codifique proteínas funcionales¹².

Otra posible explicación más reciente es que la acción analgésica del paracetamol se deba a la inhibición de los receptores cannabinoides CB1 por uno de sus metabolitos. Se ha observado que en la rata el paracetamol se desacetila a p-aminofenol y este último en el cerebro se conjuga con el ácido araquidónico para formar N-araquidonoilfenolamina (AM404), un endocanabinoide endógeno que puede inhibir las COX-1 y 2 y disminuir la producción de prostaglandina E2^{13,14}. Sin embargo, faltan estudios que demuestren la eficacia de este mecanismo de acción en seres humanos.

Los últimos datos obtenidos de un estudio en voluntarios sanos apuestan por que el paracetamol actúe como un inhibidor selectivo de la COX-2 y sugieren que deberían reinvestigarse sus posibles efectos periféricos¹⁵.

La acción antipirética del paracetamol se debe a la inhibición de la síntesis de PGE2 mediada por la interleucina 2 en el centro hipotalámico que regula la temperatura corporal.

Aunque no se ha podido definir de forma clara una relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico en los ensayos clínicos, el inicio de su efecto y su duración se corresponden con las curvas de concentración-tiempo. Las concentraciones terapéuticas van de 5 a 20 mg/ml y con la dosis de 1 gramo se alcanza el techo analgésico, de modo que dosis superiores no aumentan la eficacia terapéutica y sí la toxicidad¹⁶.

Farmacocinética

El paracetamol se absorbe rápidamente por vía oral y tiene una biodisponibilidad superior al 90%. El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima varía en función de la formulación farmacéutica: es de 45-60 minutos para los comprimidos, alrededor de 30 minutos para la fórmula líquida y de 60 a 120 minutos para los preparados de formulación retardada¹⁰. La velocidad de absorción depende de la velocidad del tránsito gastroduodenal, se lentifica en decúbito y con las comidas con alto contenido en carbohidratos. Por vía rectal la absorción es más lenta y errática, y alcanza el pico plasmático a los 107-288 minutos¹⁰. El paracetamol se une levemente a las proteínas plasmáticas (< 20%) y

tiene un volumen de distribución de 1 a 2 l/kg en el adulto. Atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y pasa a la leche materna. En la figura 1 se puede ver la metabolización del paracetamol. El 90-95% de la dosis se metaboliza en el hígado mediante conjugación con ácido glucurónico (60%) y sulfato (30%). El otro 5-10% se oxida por isoenzimas del citocromo P 450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A4) y se forma N-acetilbenzo-quinona imina (NABQI, 4%). La NABQI es un metabolito tóxico que se inactiva rápidamente por los grupos sulfhidrilo del glutatión reducido (GSH). En las intoxicaciones su acumulación puede producir necrosis hepática. La semivida de eliminación del paracetamol en adultos oscila entre 1 y 3 h. La mayor parte del fármaco se elimina en forma de glucurónico y sulfato por la orina. La insuficiencia renal produce acumulación de sus metabolitos conjugados y debe ajustarse la posología (cada 6 h si el aclaramiento de creatinina está entre 10-50 ml/min y cada 8 h si está por debajo de 10 ml/min⁴).

Interacciones farmacológicas

Los fármacos que modifican el vaciamiento gástrico o la motilidad gastrointestinal (opioides, anticolinérgicos, metoclopramida, cisaprida o domperidona) afectarán a las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol y el tiempo en alcanzarlas. Los inductores de los enzimas del citocromo P450 (alcohol administrado de forma crónica, isoniácida, omeprazol, barbitúricos, rifampicina, tabaco, etc.) disminuyen las concentraciones plasmáticas del paracetamol y aumentan la metabolización oxidativa y, por lo tanto, la producción de NABQI. Los inhibidores metabólicos (alcohol administrado de forma aguda, disulfiram, ciprofloxacino, cimetidina, ketoconazol, paroxetina y zumo de pomelo) actúan de forma contraria.

El paracetamol interfiere menos que los AINE en el metabolismo de la warfarina. Asociado a ácido acetilsalicílico u otros AINE de forma crónica, parece incrementar el riesgo de aparición de la nefropatía por analgésicos. Se ha demostrado que la combinación de paracetamol y un opioide menor (codeína, dextropropoxifeno, tramadol) aumenta el efecto analgésico de modo que se pueden administrar dosis inferiores de ambos y disminuir la toxicidad.

Reacciones adversas e intoxicación

El paracetamol en general es un fármaco con buena tolerabilidad. Puede producir raramente erupciones

cutáneas, molestias gastrointestinales, cefalea de rebote o cefalea inducida por analgésicos. A dosis de 4 g/día se han descrito elevaciones de las transaminasas. De forma excepcional produce agranulocitosis, trombocitopenia, piuria estéril y reacciones anafilácticas. Puede agravar el broncospasmo en sujetos sensibles a los AINE. Su uso crónico a dosis elevadas durante años (dosis total de 1 kg durante tres años) aumenta el riesgo de producir insuficiencia renal crónica (nefropatía por analgésicos). Una dosis única superior a 10-14 gramos puede causar intoxicación aguda, que cursa con náuseas, vómitos, dolor abdominal e ictericia a las 24 h y puede llegar a evolucionar a insuficiencia hepática. En estos casos es útil administrar como antídoto la N-acetilcisteína para evitar el daño hepático¹⁷.

Indicaciones y posología

Por su excelente perfil de seguridad, el paracetamol se considera el analgésico de elección en el anciano, en el paciente polimedicado y en las mujeres embarazadas. Es especialmente útil como alternativa a los AINE en los pacientes con insuficiencia renal, hipertensión, insuficiencia cardíaca y antecedentes de úlcus.

Las indicaciones del paracetamol como analgésico son los dolores agudos o crónicos de intensidad leve a moderada sin componente inflamatorio (dismenoreya, cefaleas, artrosis, lesiones de tejidos blandos y dolor lumbar). También es útil en el dolor postoperatorio por vía oral o parenteral¹⁸ y como analgésico del primer escalón en pacientes con dolor de etiología neoplásica.

Los efectos analgésicos y antipiréticos del paracetamol duran entre 3 y 6 h. La dosis óptima de paracetamol depende de la intensidad del dolor y de las características del paciente. Para el dolor agudo en adultos se recomiendan dosis de 500-650 mg cada 4 o 6 h o 1 gramo cada 6 u 8 h por vía oral. En la artrosis se recomiendan inicialmente dosis elevadas (hasta 1 g/6-8 h o 3-4 g/día). Posteriormente, se debe reducir la dosis si es necesario un tratamiento de mantenimiento.

En pacientes con insuficiencia hepática o alcohólicos no se recomiendan más de 2 gramos al día¹⁹ y en la insuficiencia renal debe aumentarse el intervalo de dosificación según la depuración de creatinina.

Los datos de un estudio observacional que compara 3 y 4 gramos de paracetamol diarios para el trata-

miento de enfermedades reumáticas concluyen que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis en cuanto a la seguridad hepatorenal, incluso en pacientes de edad avanzada, mientras que son más probables los efectos adversos en pacientes con comorbilidad y con mayor número de prescripciones del fármaco²⁰.

En el paciente anciano sin insuficiencia hepática o renal ni abuso de alcohol, la recomendación es utilizar siempre la mínima dosis eficaz, sin sobrepasar nunca los 4 gramos diarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana 4ª ed. Barcelona: Masson. 2003;131-4.
- Sanz-Ortiz J. Ancianidad y mundo opioide. Med Clin (Barc). 2004; 122:227-30.
- López A, Iturralde F, Clemencia M, Galindo J. Dolor. En: Tratado de Geriátrica para residentes. SEGG. Madrid: Internacional Marketing & Communication SA. 2006;721-31.
- Gil P, Moreno A, Rodríguez MJ, Zarco J. Manejo del dolor del anciano en atención primaria (Estudio ADA). Rev Clin Esp. 2007;207:166-71.
- Gibson SJ. Older People's Pain. International Association for the study of pain. 2006;14(3):1-4.
- Rexach L. El dolor también debe ser adecuadamente tratado en el mayor. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2004;39:219-21.
- Franco ML, Seoane de Lucas A. Características del dolor crónico en el anciano: Tratamiento. Rev Soc Esp Dolor. 2001;29-38.
- Kearney P, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson J, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006;332:1302-8.
- The management of persistent pain in older persons. AGS Panel on persistent pain in older persons. JAGS. 2002;50:S205-24.
- Bertolini A, Ferrari A, Otan A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New vistas of an Old drug. CNS Drug Reviews. 2006; 12:250-75.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar K, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:13926-31.
- Kis B, Snipes J, Busija D. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: Sorting out facts, fictions and uncertainties. J Pharmacol Exp Ther. 2005;315:1-7.
- Hogestatt E, Jonsson B, Ermund A, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Biol Chem. 2005;280:31405-12.
- Ottani A, Leone S, Sandrini M, et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol. 2006;531:280-1.
- Hunz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. FASEB J. 2007;20:1-8.
- Farré M, Abanades S, Álvarez Y, Barral D, Roset PN. Paracetamol. Dolor. 2004;19:5-15.
- Gram G, Scout K, Day R. Tolerability of paracetamol. Drug Safety. 2005;28:227-40.
- Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Dosis única oral de paracetamol (acetaminofeno) para el dolor postoperatorio. (Revisión Cochrane traducida). En: Oxford: Biblioteca Cochrane Plus 2007; 3.
- Farré M, Roset P. Farmacología del paracetamol: Dosis óptima. Dolor. 2000;155:15-20.
- Ganry H, Pruvot F, Vesque D, Schmidely N. Liver and renal tolerance to paracetamol: 3g or 4g per day? Presse Med. 2001;30:724-30.

CASO CLÍNICO

Mujer de 75 años, hipertensa de 15 años de evolución y con insuficiencia cardíaca de clase funcional II-III, en tratamiento con enalapril 5 mg/12 h, carvedilol 3,125 mg/12 h y furosemida 40 mg/día, que consultó por dolor en la rodilla derecha que empeoraba con la deambulación, sin traumatismo previo. La paciente refería haber sido diagnosticada de gonartrosis cuatro meses antes, por lo que había recibido paracetamol 500 mg/8 h hasta la fecha, sin clara mejoría de la clínica, a la que se había añadido dificultad para caminar en los últimos días.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Presión arterial 150/87, frecuencia cardíaca 80, peso 80 kg. Afebril. Sin adenopatías periféricas palpables. Auscultación respiratoria y cardíaca dentro de la normalidad y sin edemas en extremidades inferiores. Dolor a la palpación en la interlínea articular en la cara interna de la rodilla derecha, rigidez y crepitación a la movilización. Sin signos de derrame articular. Fuerza y sensibilidad conservadas.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Analítica: Hemograma normal. Leucocitos $7.500/\text{mm}^3$ con fórmula normal. Plaquetas y coagulación normales. Ionograma normal. Creatinina 0,9 mg/dl, urea 20 mg/dl, VSG 15 mm/h.
- Radiografía: Disminución del espacio articular femoro-tibial medial y esclerosis subcondral en la rodilla derecha. Presencia de osteofitos marginales. Sin lesiones óseas agudas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La clínica de la paciente fue atribuida a la gonartrosis, y la persistencia del dolor a un tratamiento subóptimo. Se sustituyó el paracetamol por ibuprofeno 600 mg/8 h, al que se asoció omeprazol, y se citó a la paciente para dos semanas después a fin de controlar su evolución.

EVOLUCIÓN

La paciente experimentó una importante mejoría del dolor, por lo que no acudió a la visita de control y continuó tomando ibuprofeno.

A las tres semanas de iniciar el tratamiento fue visitada en urgencias por aparición de edemas en las extremidades inferiores, aumento de la disnea y oliguria. En la exploración física destacaban hipertensión (TA 180/100), subcrepitantes en ambas bases pulmonares y edemas maleolares con fovea. En la analítica destacaban creatinina 2,3 mg/dl, urea 69 mg/dl, sodio 133 mEq/l y potasio 5,2 mEq/l. La radiografía de tórax mostraba cardiomegalia y redistribución vascular. Se orientó el cuadro como descompensación de la insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal aguda secundarias a tratamiento con AINE. Se tomaron las medidas oportunas para corregir la sobrecarga hídrica y las alteraciones analíticas. A las dos semanas de retirar el tratamiento con AINE la paciente recuperó su función renal habitual y dado que persistía la gonalgia se inició tratamiento con paracetamol a dosis de 1g/8 h, con lo que se logró un control adecuado de los síntomas. Posteriormente, la dosis de mantenimiento se redujo a 500 mg/8 h.

COMENTARIOS

En primer lugar, el diagnóstico de la enfermedad articular de la paciente es correcto si tenemos en cuenta su edad, el tipo de dolor (mecánico) y el resultado de las exploraciones complementarias (se descarta un proceso inflamatorio). Siendo más estrictos, podemos decir que la paciente cumple los criterios clínicos y radiológicos del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de la gonartrosis (dolor en la rodilla, presencia de osteofitos y al menos uno de los hechos siguientes: > 50 años/rigidez inferior a 30 minutos/crepitación).

La artrosis afecta a más del 50% de los mayores de 65 años y su incidencia aumenta con la edad. La gonartrosis es la principal causa de discapacidad crónica en el anciano y es más prevalente en mujeres. El compartimento que se afecta más frecuentemente es el femoro-tibial interno y su alteración cursa típi-

camente con dolor en la interlínea articular, que aumenta con el ortostatismo y la deambulaci3n.

Al mismo tiempo que se decide cu3l es el tratamiento farmacol3gico apropiado para la paciente deber3an evaluarse tambi3n otros aspectos como su sobrepeso, un factor de riesgo para el desarrollo de gonartrosis. Se ha observado que la p3rdida de peso de al menos el 5%, especialmente si se asocia a ejercicio moderado, mejora significativamente el dolor y la funcionalidad de la articulaci3n. Es necesaria la educaci3n de la paciente para que realice los cambios higi3nico-diet3ticos oportunos que, a3adidos al tratamiento farmacol3gico, se traducir3n en mejores resultados a medio plazo.

El paracetamol es el f3rmaco de primera l3nea para el tratamiento sintom3tico de la artrosis seg3n las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatolog3a y la Liga Europea contra el Reumatismo, as3 como la Sociedad Espa3ola de Reumatolog3a. La evidencia cient3fica disponible avala la dosis de 1 g/8 h en esta indicaci3n y se puede aumentar si es necesario hasta 4 gramos diarios. En este caso, la paciente llevaba un tratamiento con 500 mg/8 h de paracetamol y persist3a sintom3tica, por lo que antes de plantearse un cambio a antiinflamatorios deber3a haberse ajustado la dosis de paracetamol. Los AINE se asocian principalmente a efectos adversos gastrointestinales, si bien tambi3n pueden producir toxicidad a nivel renal, aumentos moderados de la tensi3n arterial y empeorar la cl3nica de insuficiencia card3aca congestiva. En este caso, dada la comorbilidad de la paciente (IC, HTA) y la medicaci3n concomitante (diur3ticos, IECA), la probabilidad de presentar un efecto adverso renal al a3adir los antiinflamatorios era mucho mayor.

Se prescribi3 correctamente omeprazol para minimizar la gastrototoxicidad por AINE. Recordemos que son candidatos a recibir gastroprotecci3n los pacientes con historia previa de ulcus, mayores de 60 a3os, con tratamiento concomitante con anticoagulantes o corticoides, con comorbilidad grave y con dosis m3ximas de AINE durante periodos prolongados.

A las tres semanas de tratamiento con AINE la paciente present3 insuficiencia renal aguda y, a su vez, una descompensaci3n de su insuficiencia card3aca, muy probablemente secundarias al tratamiento con AINE (secuencia temporal correcta).

Los AINE act3an inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima importante en la s3ntesis de prostaglandinas. El flujo de sangre a nivel glomerular depende del

gasto card3aco, de la vasodilataci3n de la arteriola aferente mediada por prostaglandinas y de la vasoconstricci3n de la arteriola eferente mediada por la angiotensina II. Tanto las prostaglandinas como la angiotensina tienen un papel esencial en el mantenimiento de la irrigaci3n renal y la funci3n glomerular en situaciones que cursan con disminuci3n del volumen sangu3neo circulante (insuficiencia card3aca congestiva, cirrosis con ascitis, depleci3n de volumen por tratamiento diur3tico) y en la enfermedad renovascular. Los AINE, al reducir la s3ntesis de prostaglandinas, disminuyen su acci3n vasodilatadora y producen vasoconstricci3n permanente, lo cual origina insuficiencia renal prerrenal y lesiones renales isqu3micas.

Por otro lado, los IECA inhiben la enzima convertidora de angiotensina de modo que disminuye la vasoconstricci3n producida por la angiotensina II y, consecuentemente, el filtrado glomerular. La compensaci3n de este efecto mediante la disminuci3n de las resistencias vasculares sist3micas, aumentando el gasto card3aco y as3 el flujo glomerular, no es posible en el anciano (por depleci3n de volumen secundaria a tratamiento diur3tico y funci3n mioc3rdica deprimida).

La asociaci3n de ambos f3rmacos, pues, se ha visto que puede ser nefrot3xica en el anciano y, por lo tanto, deber3a evitarse, sobre todo en aquellos que adem3s est3n tomando diur3ticos.

La funci3n renal se eval3a generalmente por la estimaci3n del filtrado glomerular mediante la depuraci3n de creatinina. Para ello se precisa la recogida de orina de 24 h y la determinaci3n de creatinina en sangre y orina. Para simplificar se utiliza la cifra de creatinina en plasma y se aplican diferentes f3rmulas que estiman la depuraci3n de creatinina y/o el filtrado glomerular. En el anciano la creatinina plasm3tica no es un buen indicador de la funci3n renal, ya que presentan menor masa muscular. Si no se dispone de la orina de 24 h, las f3rmulas m3s utilizadas para estimar el filtrado glomerular son la de Cockcroft-Gault y la f3rmula MDRD de Levey et al. (Tabla 1). La primera f3rmula, que ha sido la m3s utilizada hasta ahora, se ha visto que es menos precisa en pacientes de edad avanzada con sobrepeso y funci3n renal alterada. En la paciente de este caso podemos comprobar que, a pesar de tener una creatinina normal, ya exist3a un deterioro previo de la funci3n renal (filtrado glomerular alrededor de 60 ml/min), de modo que aumentaba la probabilidad de tener efectos adversos con la medicaci3n utilizada. En el momen-

Tabla 1. Fórmulas para estimar la función renal**Cockcroft-Gault:**

- Depuración de Cr (ml/min) = $140 - \text{edad (años)} \times \text{peso ideal (kg)} / \text{Cr s (mg/dl)} \times 72$
- En mujeres $\times 0,85$ el resultado
- Cr s: creatinina sérica

MDRD

- Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²) = $186 \times \text{Cr s (mg/dl)} - 1,154 \times \text{edad} - 0,203$
- En mujeres: $\times 0,742$ el resultado
- En afroamericanos $\times 1,212$ el resultado
- Cr s: creatinina sérica

to de la descompensación, el filtrado glomerular disminuyó a unos 25 ml/min.

Por razones de seguridad (dadas la comorbilidades de la paciente y las posibles interacciones con la medicación concomitante) y porque no se había demostrado ineficacia del paracetamol a las dosis recomendadas en el tratamiento inicial de la artrosis, el tratamiento debió consistir en un aumento de la dosis del mismo. De no ser suficiente con paracetamol, se podría plantear asociarlo con un opioide, evaluando previamente el riesgo-beneficio que supondría la combinación en este caso en particular.

BIBLIOGRAFÍA

- Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White A. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med.* 2001;94:512-4.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-55.
- Farré M, Barral D, Pardo R. Uso en situaciones especiales: Ancianos e Insuficiencia renal y hepática. En: Blanch J, Montfort J, editores. *Reumamecum.* Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2006. p. 213-23.
- MacLean C, Pencharz J, Saag K. Quality indicators for the care of osteoarthritis in vulnerable elders. *JAGS.* 2007;55:S383-91.
- Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Holchberg MC, Wells G. Acetaminofeno para la osteoartritis (revisión Cochrane traducida). En: Oxford: Biblioteca Cochrane Plus 2007;3.