

Tratamiento farmacológico del dolor oncológico

C. BUSQUETS JULIÀ Y E. LEÓN CARMONA

RESUMEN

Los analgésicos antitérmicos constituyen un grupo amplio y heterogéneo de fármacos que incluyen sustancias ácidas (AINE), no ácidas (paracetamol y pirazolonas) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) o COXIB. Este gran grupo de fármacos es la pieza clave en el tratamiento del dolor oncológico en el primer escalón de la OMS y comparten protagonismo en los restantes escalones con otros fármacos y técnicas, completando el tratamiento multimodal requerido para el abordaje completo del dolor oncológico.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Inhibidores selectivos de la COX-2. Paracetamol. Pirazolonas. Escala OMS.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de dolor entre la población oncológica es alta. Los últimos estudios nos indican que afecta entre un 25-30% de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer, cifra que se eleva hasta un 70-80% en estadios más avanzados de la enfermedad¹, con un pico de hasta 90% en aquellos casos en que la enfermedad prolifera hasta estructuras óseas ya sea por infiltración local o a distancia en forma de metástasis².

Unidad de Dolor
Servicio de Anestesiología
Hospital Universitari de Girona «Dr. Josep Trueta»
Girona

ABSTRACT

Antipyretic analgesics constitute a wide heterogeneous drug group which includes acids (NSAID), non-acids (paracetamol and pyrazolones) and selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors (COX-2) or COXIB. This large group of drugs is key to the treatment of oncological pain on the first stage of the WHO scale and share importance with other drugs and techniques in other stages, completing the multimodal treatment required for a complete approach to oncological pain. (DOLOR. 2009;24:71-81)

Corresponding author: Carme Busquets Julià, cbusquets@comg.es

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Selective COX-2 inhibitors. Paracetamol. Pyrazolones. WHO Scale.

Más del 85% de los pacientes responden favorablemente al tratamiento si se siguen los criterios de la escalera analgésica dictados por la OMS en 1990³. Las recomendaciones de la OMS consisten en una aproximación racional y escalonada al dolor oncológico (Fig.1). El tratamiento farmacológico óptimo se basa en la valoración de distintos pasos y debe constituirse como el primer y más importante de los medios de que disponemos para el control del dolor oncológico de moderado a grave.

Los fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la pieza clave en el

Dirección para correspondencia:

Carme Busquets Julià
Unidad de Dolor
Servicio de Anestesiología
Hospital Universitari de Girona «Dr. Josep Trueta»
Girona
E-mail: cbusquets@comg.es

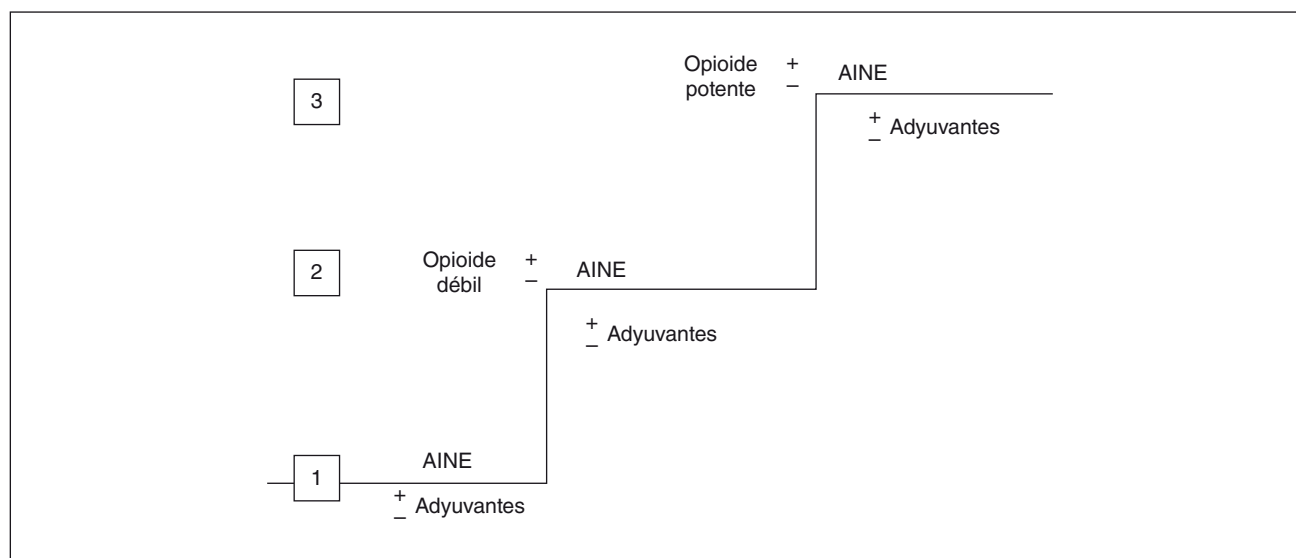


Figura 1. Escala OMS.

primer escalón de la escala analgésica de la OMS y deben formar parte de una analgesia multimodal. De menor potencia analgésica que los opioides, y con efecto techo, son capaces de reducir los requerimientos de morfina y sus efectos secundarios indeseables al administrarse conjuntamente⁴.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los AINE constituyen un amplio y heterogéneo grupo de sustancias que, teniendo en cuenta sus características farmacocinéticas, su estructura química y sus propiedades terapéuticas los agruparemos en tres grupos bien diferenciados⁵:

- Ácidos: AINE.
- No ácidos: en los que incluiríamos paracetamol y pirazolonas.
- Inhibidores selectivos de la COX-2.

Especialmente indicados cuando existe componente inflamatorio, inhiben la cascada inflamatoria que contribuye a la nocicepción. Los efectos secundarios indeseados inherentes a su mecanismo de acción reclaman prudencia a la hora de prescribirlos en pacientes con gastroduodenopatías, diátesis hemorrágicas, insuficiencia cardíaca y renal, hipertensión y encefalopatía grave. Por otra parte, la reciente aparición de los inhibidores selectivos de la COX-2 que poseen acciones similares a los AINE pero con mucha mejor tolerabilidad gastrointestinal, no parece

haber cubierto todas las expectativas que crearon en un inicio.

Este grupo de fármacos es probablemente el más utilizado en el mundo. Se estima que más de 30 millones de personas lo consumen diariamente⁶. En España, en el año 2002, se consumieron 38 millones de envases de este grupo de fármacos⁷.

A pesar de las diferencias químicas estructurales entre ellos, estos fármacos comparten la mayoría de sus extensas propiedades terapéuticas.

Se caracterizan por poseer en diversos grados actividades analgésicas, antiinflamatorias y antitérmicas.

Todos ellos comparten un mecanismo de acción que sirve para explicar casi todos los efectos farmacológicos, terapéuticos y tóxicos: la inhibición de la COX, complejo enzimático que transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos a partir de los cuales se sintetizan diferentes eicosanoides: las prostaglandinas (PG), la prostaciclina y los tromboxanos⁸.

Su potencia analgésica es de intensidad moderada estando incluidos todos estos fármacos en el primer escalón de la OMS.

MECANISMO DE ACCIÓN

Todos los AINE inhiben la actividad de la COX de forma reversible, excepto el AAS, que lo hace de forma irreversible. Esta enzima tiene una acción dual: trans-

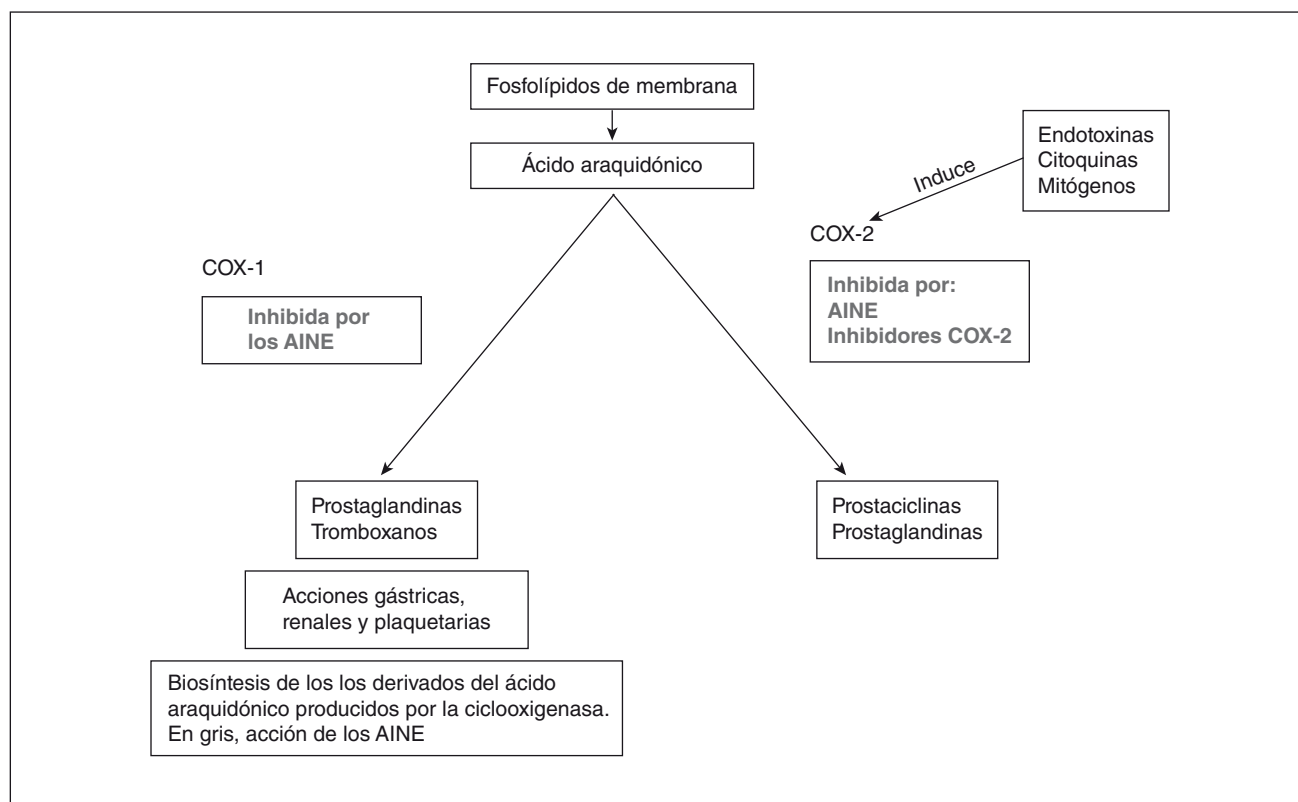


Figura 2. Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico (modificado de P. Brooks).

forma el ácido araquidónico en los endoperoxidos cíclicos PGG₂ y después los reduce, originando la PGH₂, para inmediatamente formar las PG primarias: PGD₂, PGE₂ y PGF₂, la prostaciclina: PGI₂ y los tromboxanos TXA₂ (Fig. 2)⁹.

Las prostaglandinas primarias producen vasodilatación, dolor e inflamación. La prostaciclina provoca vasodilatación y antiagregación plaquetaria, y el tromboxano induce vasoconstricción y agregación plaquetaria. Aparte, el ácido araquidónico también puede transformarse, mediante la acción de diferentes lipooxigenasas en diferentes leucotrienos. Estas sustancias juegan un papel muy importante en la respuesta inflamatoria y el dolor, favoreciendo la exudación, la agregación leucocitaria y la quimiotaxis, y poseer acciones vasculares y propiedades broncoconstrictoras.

Las PG son lípidos con potente actividad biológica.

CICLOOXIGENASA

Desde hace unos años se conoce la existencia de distintas isoformas de la COX:

- COX-1. Enzima constitutivo o «fisiológico» encargado de la síntesis de PG implicadas en la homeostasis general. Se encuentra en la mayoría de los tejidos del organismo donde se sintetizan prostaglandinas: mucosa gástrica, riñón, plaquetas y endotelio vascular con funciones eminentemente protectoras (Fig. 3).
- COX-2. Prácticamente indetectable en los tejidos normales en forma basal y su actividad se expresa por estimulación de determinadas células (macrófagos, sinoviocitos, monocitos, etc.) como respuesta a ciertos estímulos nocivos que conducen a la inflamación. Sin embargo, recientes estudios sugieren que, en condiciones basales, su presencia en distintos órganos: ovario, útero, cerebro, cartílago, huesos y sistema digestivo, puede desempeñar un papel fisiológico mucho más complejo del que previamente se le había adjudicado⁵.
- COX-3. Parece tratarse de una variante de la COX-1. Se expresa fundamentalmente en el cerebro y en el corazón, y se bloquea por AINE inespecíficos y por el paracetamol.

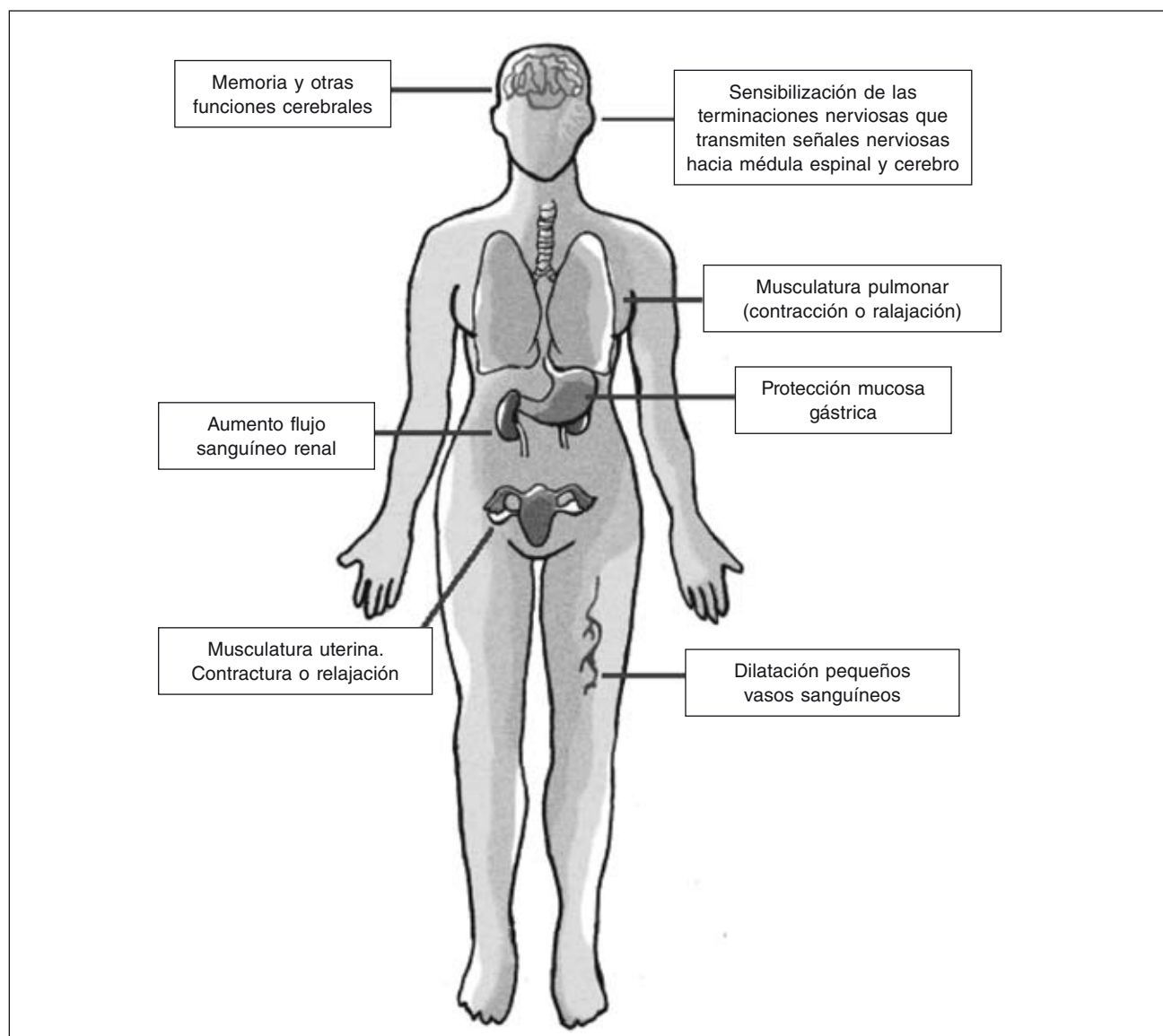


Figura 3. Acciones en que las que están implicadas las prostaglandinas (fuente: National Institutes of Health. National Institute of General Medical Science. The structures of life. Chapter 4: Structure-Based Drug Design: from the computer to the clinic).

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ACCIÓN ANALGÉSICA DE LOS AINE

El mecanismo de inhibición de los AINE es distinto según el fármaco. De ello deducimos:

- Aunque se basan en una misma acción fundamental, existen variaciones cualitativas y cuantitativas entre los diferentes AINE.
- Un paciente concreto puede responder mejor a un AINE que a otro, y esto incluye tanto al beneficio terapéutico como a la tolerancia ante una reacción adversa.

La clasificación de los AINE como agentes de acción exclusivamente periférica no es válida actualmente. Diversos hechos experimentales avalan la capacidad moduladora de estos fármacos sobre determinados cambios inducidos en el Sistema Nervioso Central (SNC) de pacientes con dolor patológico, caracterizado y diferenciado del fisiológico o nociceptivo por una hipersensibilidad anormal.

En los primeros estudios destinados a buscar los mecanismos analgésicos centrales de los AINE se intentó extrapolar a nivel central la capacidad antiprostaglandínica que estos fármacos tenían a nivel periférico y, de hecho, los resultados confirmaron la existencia de

mecanismos analgésicos centrales mediante la inhibición de la síntesis de las PG a este nivel.

En los últimos estudios, el efecto analgésico central de los AINE, se ha relacionado con su capacidad para evitar el fenómeno de sensibilización central al interferir con distintas sustancias neuroactivas a las que se atribuyen un papel clave en los procesos nociceptivos que se desarrollan en el asta posterior medular.

El paracetamol tiene la capacidad de inhibir la COX-3, que se encuentra en médula y cerebro, y parece estar implicada en su efecto antipirético y analgésico. En el mecanismo central de los AINE y del paracetamol están implicados distintos mecanismos centrales multifactoriales.

La acción analgésica de los AINE está formada por mecanismos periféricos que implican especialmente a las PG y por mecanismos centrales multifactoriales. Todos estos mecanismos pueden actuar de forma sinérgica, aumentando la eficacia de los AINE en el proceso nociceptivo, alguno de los cuales todavía desconocemos¹⁰.

CLASIFICACIÓN DE LOS AINE¹¹ (Tabla 1)

La clasificación de los AINE la vemos reflejada en la tabla 1.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS TERAPÉUTICAS

Acción analgésica

Su actividad analgésica es de intensidad leve o moderada y guarda relación con la dosis, aunque esta relación es pequeña. De ello deducimos dos consecuencias prácticas:

- La máxima eficacia analgésica de un AINE se consigue solamente con el doble o como mucho el triple de la dosis habitual.
- El máximo efecto analgésico que podemos conseguir es claramente inferior al que se consigue con dosis óptimas de analgésicos opioides.

Su eficacia está demostrada en todos los procesos dolorosos en los que intervienen de forma destacada las PG y, por lo tanto, su indicación. El dolor de origen oncológico entra dentro de estas indicaciones.

Tabla 1. Clasificación anátomo-terapéutica (ATC) de los AINE. Grupo terapéutico

MO1	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos
MO1A	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos
MO1AA	Butilpirazolidinas Fenilbutazona Feprazona Oxipizona
MO1AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas Aceclofenaco Diclofenaco Indometacina Ketorolaco Sulindaco
MO1AC	Oxicams Lornoxicam Meloxicam Piroxicam Tenoxicam
MO1AE	Derivados del ácido propiónico Dexketoprofeno Flurbiprofeno Ibuprofeno Dexibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno
MO1AG	Fenamatos Ácido mefenámico Ácido meclofenámico
MO1AH	COXIB Celecoxib Etoricoxib Parecoxib
MO1AX	Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos Clonixinato de Lisina Nabumetona Nimesulida
N02BA	Ácido salicílico y derivados Ácido acetilsalicílico Diflunisal Fosfosal
N02BB	Pirazolonas Metamizol
N02BE	Anilidas Paracetamol

La eficacia analgésica depende del AINE y no guarda relación con su eficacia antiinflamatoria (p. ej. El paracetamol es un fármaco analgésico pero no es antiinflamatorio).

La acción analgésica de los AINE tiene lugar preferentemente a nivel periférico, en las terminaciones nerviosas sobre las que actúan diversos mediadores celulares generados a consecuencia de la acción lesiva. Pero no existe una relación estricta entre la potencia analgésica y la anti-COX, por lo que seguramente otros factores contribuyen en la analgesia periférica.

Existe además una acción analgésica multifactorial a nivel central.

Acción antiinflamatoria

Es variable. La inhibición de la biosíntesis de las PG bloquea sus acciones dilatadora, hiperalgésica, citocinética y otras respuestas que dependen de la interleucina 1, pero debemos considerar los siguientes puntos:

- La participación de los eicosanoides, la síntesis de los cuales es inhibida por los AINE en el proceso inflamatorio, es variable y limitada.
- Las dosis antiinflamatorias de los AINE superan las que se necesitan para inhibir dicha síntesis.
- Algunos AINE son buenos antiinflamatorios y tienen poca potencia inhibidora de la síntesis de prostaglandinas.
- En algunos casos de inflamación, las PG tienen un papel moderador y no únicamente perjudicial.

La actividad antiinflamatoria de cada AINE depende de su espectro de acción, de su actividad anti-COX y de su acción amortiguadora de respuestas celulares.

Acción antitérmica

Como consecuencia de la inhibición de la síntesis de PG en el SNC¹². Parece que también están implicados distintos mecanismos centrales multifactoriales que pueden actuar de forma sinérgica, aumentando la eficacia de los AINE en el proceso nociceptivo, evitando el fenómeno de sensibilización central¹³, y reduciendo la hiperalgesia inducida por la estimulación del receptor NMDA¹⁴, entre otros.

Acción antiagregante

Vinculada al efecto inhibidor de la COX-1. Destaca la AAS que induce un descenso significativo de los nive-

les de tromboxano (TXA₂) plaquetario con repercusión sobre la agregación de estas células y en sus mecanismos fisiológicos de la coagulación sanguínea.

Acción uricosúrica

Por un mecanismo competitivo renal. Prácticamente todos los AINE a dosis altas son útiles en el tratamiento del ataque de gota agudo gracias a la acción analgésica y antiinflamatoria.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos gastrointestinales

Cerca del 30-50% de los pacientes que consumen AINE durante un año solicitan atención médica por síntomas dispépticos. Los más frecuentes son: pirosis, dispepsias, gastritis, diarrea, estreñimiento, etc. Sin embargo, lo más preocupante es su capacidad de lesionar la mucosa gastrointestinal provocando erosiones y úlceras que pueden conducir a hemorragias y perforaciones. No hay que olvidar que todos los AINE pueden dañar la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: un efecto local agudo que depende del pH del fármaco y un efecto sistémico que ocurre sin contacto del fármaco con la mucosa⁹.

En un estudio reciente, se ha estimado que el riesgo de sufrir complicaciones gastrointestinales graves es tres veces mayor en personas que consumen AINE que en aquellas que no toman. Este riesgo aumenta cuando la edad supera los 60 años, cuando existen antecedentes de problemas gastrointestinales, o cuando se están utilizando corticoides simultáneamente.

El grupo de farmacovigilancia de Catalunya, al analizar la incidencia de hemorragia gastrointestinal en relación con los AINE, obtuvo los siguientes resultados: máxima incidencia –piroxicam–, seguido de diclofenaco AAS, naproxeno e indometacina. Muy baja incidencia para el paracetamol, metamizol y propifenazona^{15,16}.

Efectos renales

Las isoformas COX-1 y COX-2, presentes en el riñón, desempeñan funciones muy importantes en su fisiología. La incidencia del daño renal en pacientes que toman AINE tiene una estimación del 5% y aumenta hasta un 20% en pacientes de riesgo.

Las acciones renales de los AINE pueden ser agudas y crónicas, y las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- Alteraciones hidroelectrolíticas. Retención de líquidos y aparición de edemas, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca¹⁷.
- Fallo renal agudo. Se caracteriza por un rápido deterioro de la función renal y suele ser una consecuencia de la administración de dosis elevadas de AINE, durante un tiempo prolongado, en pacientes susceptibles, especialmente aquellos que presenten volemia comprometida. El efecto vasoconstrictor inducido por la inhibición que estos fármacos ejercen sobre las PG desencadena el cuadro¹⁸.
- Necrosis papilar. Ya en la década de 1950 se evidenció una relación directa entre nefropatía y AINE, en los últimos años varios estudios y numerosas comunicaciones lo han puesto de manifiesto y han alertado sobre la asociación de consumo de AINE (incluido el paracetamol) y la aparición de nefropatía intersticial crónica que puede desembocar en necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. La necrosis papilar, que es la forma más frecuente de afectación renal crónica inducida por fármacos, es el efecto tóxico menos común de los AINE, aunque es el más grave. Es irreversible una vez necrosada la papila renal¹⁹.

Efectos hepáticos

Cualquier AINE puede ocasionar daño hepático. Entre los que presentan mayor potencial hepatotóxico se encuentran: sulindaco, fenilbutazona, indometacina y diclofenaco.

La toxicidad hepática de los AINE puede ser debida a metabolitos tóxicos o por mecanismos inmunológicos.

Hipersensibilidad

Baja incidencia. Pueden provocar reacciones de carácter alérgico y pseudoalérgico. En el primer caso, se trata de reacciones en las que existe un mecanismo inmunológico, pero son más frecuentes las reacciones pseudoalérgicas, y aunque su manifestación clínica es idéntica, no intervienen mecanismos inmunológicos.

Los síntomas más frecuentes son: erupciones cutáneas, urticaria, eritema multiforme, fotodermatitis, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), entre las reacciones de localización dérmica. Otras manifestaciones, algunas de ellas mucho más graves son: angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea y *shock* anafiláctico.

Efectos hematológicos

Afectan de forma diferente, según el grupo farmacológico a que pertenecen, a la función plaquetaria y al tiempo de sangrado.

El AAS prolonga el tiempo de sangrado mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. Este efecto es dosis-dependiente. El resto de AINE poseen también esta capacidad pero más reducida.

Otros efectos de mayor gravedad son distintos tipos de discrasias sanguíneas: agranulocitosis, anemia aplásica y neutropenia. Muy baja incidencia.

DESCRIPCIÓN DE LOS AINE MÁS UTILIZADOS EN CLÍNICA

Fenilbutazona

Del grupo de las butilpirazolidinas, es un AINE que actúa impidiendo la síntesis de PG mediante la inhibición no competitiva y reversible de la COX. Su metabolización es hepática dando lugar a dos metabolitos con actividad significativa. Especial indicación en enfermedad osteomuscular.

Efectos secundarios más destacables: molestias gastrointestinales y discrasias sanguíneas. Puede interferir en el mecanismo de la insulina, antidiabéticos orales, anticoagulantes orales, entre otros.

Indometacina

Eficaz en procesos inflamatorios, sus efectos secundarios, que son notables y a veces irreversibles, han limitado su uso.

Buena absorción oral. Se distribuye por todo el organismo, llegando incluso al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas.

Sus indicaciones son: alteraciones musculoesqueléticas agudas (tendinitis, sinovitis, bursitis, etc.), osteoartritis, artritis reumatoide, etc.

Se presenta en administración por vía oral, rectal y tópica. Dosis oral recomendada: 50-200 mg/día.

Sus efectos adversos aparecen entre el 30 y el 60% de los pacientes, y los más comunes son: cefaleas, mareos y alteraciones digestivas –náuseas, vómitos y dispepsias–. Otros efectos adversos son los sanguíneos: trombocitopenia, anemia aplásica y agranulocitosis.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a indometacina, salicilatos y otros AINE y, evidentemente, si presentan úlcera gastroduodenal activa o lesiones gástricas.

Diclofenaco

De amplio uso en nuestro país, pertenece al grupo de los derivados fenilacéticos. Actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria potente. Eficacia comparable a la de los derivados del ácido propiónico. Presentaciones por vía oral, rectal y parenteral.

Indicaciones: Tratamiento agudo y crónico de artritis reumatoide, osteoartritis, dolor agudo debido a problemas inflamatorios no reumáticos así como analgésico para aliviar el dolor agudo de diversas etiologías. Dosificación: 150 mg/día.

Reacciones adversas: similares a la de los derivados del ácido propiónico. Algunos pacientes presentan un aumento de las transaminasas hepáticas temporal que suele ser reversible.

Piroxicam

Primer oxicam introducido en clínica. Tras su absorción oral sufre una importante recirculación entero-hepática que condiciona una semivida prolongada. Está indicado para alivio de los dolores musculares y articulares. Es un analgésico potente y las dosis dependen de la indicación.

Reacciones adversas más frecuentes: gastrointestinales.

Ibuprofeno

Derivado del ácido propiónico. Sus indicaciones son: dolores ocasionales leves o moderados de diversos orígenes, dolor de cabeza, dental, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia) y estados febriles.

Dosis de 600-1.200 mg/día. Muy bien tolerado.

Nabumetona

Se trata de un profármaco que ejerce sus efectos farmacológicos a través del ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA: metabolito activo), que es un potente inhibidor de la COX, preferentemente la COX-2.

Su utilización clínica principal es: artrosis y artritis reumatoide, pero en cualquier dolor de origen osteomuscular puede tener su indicación. La posología en pacientes con artrosis es de 1 g/día y es muy bien tolerada. La respuesta terapéutica es superior a la obtenida con placebo y similar a la de los inhibidores de la COX no selectivos.

En comparación con los inhibidores selectivos COX-2, nabumetona presenta unas propiedades antiinflamatorias y analgésicas similares en los pacientes con artrosis o artritis, y no hay ningún dato que indique hasta la fecha una mayor frecuencia de complicaciones gastrointestinales o de otro tipo²⁰.

Salicilatos

Este grupo de fármacos comparten como núcleo fundamental el ácido acetilsalicílico (AAS).

El AAS y su sal de lisina, están indicados como analgésicos para dolores ocasionales leves o moderados y en estados febriles.

Las reacciones adversas más frecuentes son las de origen gastrointestinal, y su frecuencia e intensidad son máximas con el AAS y disminuyen de forma variable con los salicilatos no acetilados, el diflunisal y las diversas formas galénicas diseñadas con este objetivo.

Metamizol

Ampliamente usado en nuestro medio por sus efectos analgésico y antitérmico. Pertenece al grupo de las pirazonas. La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose el máximo efecto a las dosis de 2 g indicado en dolores moderados y graves. Menos lesivo para la mucosa gástrica que el AAS y no provoca complicaciones hemorrágicas. Se trata de un fármaco muy bien tolerado y está indicado en el dolor oncológico. Muy buenos resultados en dolor por metástasis óseas y de origen visceral.

Buena absorción oral. Entre las reacciones adversas graves que presenta destaca la agranulocitosis y la anemia aplásica. El riesgo de anemia aplásica es muy bajo si se compara con otros AINE, y el de hemorragia intestinal es comparable al del paracetamol. Otros efectos son las reacciones cutáneas tipo exantema, somnolencia e hipotensión tras la administración endovenosa rápida.

Dosis habitual: 500-2.000 mg/6-8 horas dependiendo de la intensidad del dolor.

Paracetamol

Del grupo de las anilidas, su uso es ampliamente generalizado para dolores de muy diverso origen y de intensidad leve o moderada.

Carece de poder antiinflamatorio y no presenta las reacciones adversas gastrointestinales de los AINE. Bien tolerado y eficaz, se presenta en múltiples formulaciones que permiten elegir la vía de administración y la presentación adecuada para cada situación clínica. Su indicación es el dolor leve o moderado, especialmente el relacionado con la artrosis y el dolor musculoesquelético y los estados febriles.

Existen muy diversas presentaciones: oral, solución, gotas, rectal y parenteral, y en asociaciones con la codeína y con el tramadol.

En diferentes estudios, el paracetamol endovenoso mostró la misma eficacia analgésica que el metamizol endovenoso, así como frente a otros AINE, como ketorolaco, naproxeno, acetil salicilato de lisina, aunque fue mejor tolerado²¹.

En el tratamiento del dolor de origen artrósico, de la fibromialgia, de espalda y otros de origen musculoesquelético, así como en el dolor oncológico, tiene su indicación como analgésico de base, asociado a otras medidas terapéuticas.

El mecanismo de la acción analgésica del paracetamol no está totalmente clarificado, pero los datos nos remiten a una acción importante a nivel del SNC, lo que lo diferencia de los otros AINE.

Inhibe la COX-3, isoforma de la COX, que por su localización cerebral y espinal parece estar implicada en el efecto antipirético y analgésico del paracetamol.

El mecanismo de acción central incluye la activación de vías serotoninérgicas y noradrenérgicas junto con mecanismos opioides, inhibiendo la entrada del impulso nociceptivo a nivel del asta posterior de la médula modificando la percepción central del dolor.

Muy baja incidencia de efectos adversos. De elección en pacientes afectos de problemas gastrointestinales: úlcera, hernia de hiato o riesgo de sangrado gástrico. Su tolerabilidad renal es muy elevada, descartándose la aparición de toxicidad renal aguda a dosis analgésicas, incluso en pacientes de riesgo. Es el analgésico de elección en pacientes con nefropatía crónica.

Las dosis terapéuticas no producen interferencias en la agregación plaquetaria. La mayoría de casos de

Tabla 2. Clasificación de los COX-2

Preferentes:	Específicos:
– Nimesulida	– Celecoxib
– Meloxicam	– Etoricoxib
	– Valdecoxib

hepatotoxicidad descritos con paracetamol se deben a sobredosis del fármaco.

COXIB

El grupo de los llamados COXIB, fármacos analgésicos antitérmicos e inhibidores selectivos de la COX-2, forman parte de una nueva generación de AINE desarrollados con la idea de que, manteniendo las mismas actividades terapéuticas, presenten menores efectos adversos, especialmente los de tipo gastrointestinal.

El descubrimiento de la COX-2 como enzima de expresión inducible por distintos mediadores de la inflamación, como citocinas, hizo sospechar que este enzima sólo actuaría en procesos inflamatorios sin provocar los efectos adversos secundarios a la inhibición de la COX-1. Ante esta evidencia se desarrollaron distintos fármacos que englobamos en este grupo.

Su selectividad para la COX-2 se debe a su mayor tamaño molecular conseguido con la adición de grupos sulfonamida y sulfona en su estructura. Esto impide su ajuste dentro de la COX-1²² (Tabla 2).

El grupo de los inhibidores preferentes de la COX-2 incluye aquellos fármacos que la inhiben de forma preferente, pero incrementando la dosis también inhiben la COX-1. Disponemos de estos fármacos desde la década de los 90.

En 1999 se comercializó el grupo de los inhibidores específicos y selectivos de la COX-2 que englobaba a dos fármacos mucho más selectivos y que no perdían su selectividad al aumentar la dosis: celecoxib y rofecoxib (retirado del mercado en la actualidad). Posteriormente se ha añadido a este grupo el etoricoxib, el valdecoxib y el parecoxib (profármaco del valdecoxib). Ninguno de estos fármacos tiene actividad antiagregante y presenta menor número de complicaciones gastrointestinales. Su uso fue aprobado básicamente para el tratamiento del dolor de origen osteomuscular.

RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS COXIB

Desde su comercialización, los efectos protrombóticos de los COXIB fueron objeto de preocupación ya que pueden desplazar el equilibrio entre los eicosanoides protrombóticos y los antitrombóticos a favor de los primeros. Sabemos que la inhibición de la COX-2 da lugar a una disminución de la producción de prostaciclina en el endotelio vascular sin inhibir la formación del tromboxano plaquetario. Esto puede aumentar el riesgo trombótico.

El ensayo VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), en más de 8.000 pacientes con artritis reumatoide, se evidenció un riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio) cinco veces superior en los pacientes tratados con rofecoxib (50 mg/día) comparado con los tratados con naproxeno (1.000 mg/día). Se retiró del mercado en septiembre de 2004.

Recientemente (Cannon CP. 2006), se ha publicado un análisis conjunto de tres ensayos clínicos comparativos entre el etoricoxib y el diclofenaco (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term; MEDAL -programme-*)²³. Su objetivo era estimar el riesgo de accidentes cardiovasculares trombóticos en pacientes con artrosis y artritis reumatoide. No hubo diferencias en los resultados en este aspecto. La incidencia de estos accidentes aumentaban desde el inicio y eran similares entre los dos grupos.

Todos los datos disponibles hasta el momento confirman los riesgos cardiovasculares de los COXIB y sugieren que este riesgo está relacionado con la dosis. Por otra parte, no se puede descartar que todos los AINE se asocien a un aumento del riesgo cardiovascular.

Antes de la prescripción de cualquier AINE debemos valorar la relación riesgo-beneficio sin olvidar el riesgo de gastrotoxicidad.

Celecoxib

En dosis de 200-400 mg/día es efectivo en el tratamiento del dolor musculoesquelético leve o moderado con un buen perfil de seguridad gastrointestinal.

Su metabolización es hepática con formación de metabolitos inactivos.

Etoricoxib

A dosis terapéuticas presenta efectos antiinflamatorios y analgésicos. Inhibe selectivamente la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg/día. No afecta la síntesis de PG a nivel gástrico. Indicado en el dolor provocado por la artrosis, artritis reumatoide y otros dolores de origen musculoesquelético.

En presencia de insuficiencia hepática leve, no debe superarse la dosis de 60 mg/día y, si es moderada, 60 mg/48 horas.

Parecoxib

Profármaco del valdecoxib. Vía parenteral. Indicado en dolor postoperatorio a corto plazo. Metabolismo hepático.

AINES COMO ANALGÉSICOS

Su uso en dolores de intensidad leve, moderada o intensa, en este caso suelen asociarse a analgésicos opioides, está ampliamente demostrado. Son excelentes analgésicos y su eficacia se expresa como NNT (*Number Needed to Treat*); número de pacientes que hay que tratar para conseguir un resultado favorable. Un NNT de 1 significa un resultado favorable en cada paciente al que se aplica el tratamiento, pero no en el paciente del grupo control. Cifras de NNT de 2 o 3 indican que el tratamiento es eficaz. Significan, respectivamente, que la intervención controla el dolor en uno de cada dos o tres casos.

Ver tabla 3, en la que se exponen los resultados de distintos trabajos sobre eficacia: NNT en los principales AINE usados en la práctica clínica.

Su validez es sólo relativa debido a que el tamaño de los diversos estudios es muy variado. Estos datos proceden de *The Oxford League Table of Analgesic Efficacy*²⁴.

Elegidos como analgésicos de primera elección en multitud de enfermedades, su indicación más palpable la constituye el dolor de origen musculoesquelético en todas sus vertientes: degenerativas, inflamatorias, óseas, articulares y dolor miofascial, y también son los fármacos de elección en los primeros estadios del dolor oncológico, estando situados en el primer escalón como únicos analgésicos y en todos los demás escalones asociados a los opioides y otros coanalgésicos.

Tabla 3. NNT de los AINE más utilizados

Fármaco	Dosis (mg)	NNT
Ibuprofeno	800	1,6
Ibuprofeno	600	2,4
Diclofenaco	100	1,9
Diclofenaco	50	2,3
Piroxicam	40	1,9
Piroxicam	20	2,7
AAS	1.200	2,4
AAS	600	4,4
Paracetamol	500	3,5
Paracetamol	1.500	3,7

Modificado de The Oxford League Table of Analgesic Efficacy.

OTRAS ACCIONES DE LOS AINE

Más allá de sus conocidos efectos analgésicos y antiinflamatorios, nuevas perspectivas se han abierto en el abanico terapéutico de los AINE al observarse una acción antineoplásica, no sólo en la prevención, sino incluso en el tratamiento.

Se reconoce su capacidad de reducir la incidencia de adenoma de colon y cáncer colorrectal al ser usados como quimioprolácticos²⁵, aunque no se recomienda su uso universalizado con este fin. Pareciera que el papel de la COX, que se halla sobreexpresada en diversos tumores, así como de las PG en el desarrollo no sólo de enfermedades inflamatorias, sino de diversos tumores cancerígenos en humanos, pudieran convertirse en un objetivo terapéutico²⁶, explicando así la utilidad de los AINE en este ámbito. Paralelamente, estudios *in vitro* han observado cómo los COXIB son capaces de inhibir el crecimiento e inducir apoptosis en células cancerígenas, sugiriendo así un mecanismo de acción independiente de la COX²⁷.

Los resultados iniciales sobre cáncer colorrectal, cáncer de próstata, vejiga, neoplasia cervical, e incluso cáncer de páncreas, son alentadores, pero son necesarias futuras investigaciones en este sentido²⁸⁻³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, et al. Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer: prevalence, characteristics, and effect. *Cancer*. 1992;70:1616-24.
- Haegerstan GAT. Pathophysiology of bone pain: a review. *Acta Orthop Scand*. 2001;72:308-17.
- Organization WH. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1990.
- Brune K. Non-opioid (Antipyretic) Analgesics. En: Pain 2002- An Updated Review: Refresher Course Syllabus, Ed. Maria Adele Giamberardino, IASP Press. Seattle. 2002;365-79.
- Hinz B, Brune K. Antipyretic analgesics: nonsteroidal antiinflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, paracetamol and pyrazolones. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;(177):65-93.
- Gibson T. Nonsteroidal-antiinflammatory drugs. Another look. *J Rheumatol*. 1990;27:87-90.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2002. *Inf Ter SNS*. 2004;28:50-3.
- Flórez J, Honorato J. Tratamiento farmacológico con analgésicos antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos y opioides. En: Honorato J, Pérez-Cajaraville J. Plan maestro en abordaje integral del dolor. Clínica Universitaria de Navarra. Módulo 1. Madrid. 2006;181-251.
- Feria M. Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En *Farmacología Humana*. 5.ª Edición. Director Jesús Flórez. 2007;421-55.
- Guerra JA, Zaragoza F, López-Muñoz F, Álamo C. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En: Guía farmacológica de Analgésicos. C. Álamo Guías Clínicas. SED. Madrid. 2005;93-155.
- RD 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE núm. 264 (4/11/2003). Disponible en <http://www.boe.es/dias/2003-11-04/pdfs/A38970-39019.pdf>. Fecha de acceso: 11/02/2007.
- Baba H, Cono T, Moore KA, Woolf CJ. Direct activation of rat spinal dorsalhorn neurons by prostaglandin E2. *J Neurosci*. 2001;21:1750-6.
- Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7687-92.
- Sotgiu ML, Biella G, Formaglio F, et al. Central effect of ketorolac involving NMDA receptor activity *Brain Res*. 1998;813:223-6.
- Antiinflamatoris no esteroídals i risc cardiovascular. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Vol.4, n.º 5. Octubre-diciembre 2006.
- Bush TM, Shlotzhauer TL, Imi K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: proposed guidelines for monitoring toxicity. *West J Med*. 1991;155:39-42.
- Toto RD. Role of prostaglandins in NSAID-induced renal dysfunction. *Adv Prostaglandin Tromboxane Leukot Res*. 1990;21:967-74.
- Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993;32:435-65.
- Calvo-Alén J, De Cos MA, Rodríguez-Valverde V, et al. Subclinical renal toxicity in rheumatic patients receiving longterm treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*. 1994;21:1742-7.
- Hedner T, et al. Nabumetona. Uso terapéutico y perfil de seguridad en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide. *Drugs*. 2004;64(20):2315-43.
- Gálvez R. Efectividad y seguridad del paracetamol parenteral en el tratamiento del dolor. En: Paracetamol intravenoso: una formulación innovadora. Eds. Boada JN, Flórez J, Micó JA, Honorato J, Gálvez R, Torres LM. Ed. Ergón. 2003.
- López-Muñoz F, Guerra JA, Álamo C. Analgésicos antitérmicos e inhibidores selectivos de la COX-2. En: Guía farmacológica de Analgésicos. C. Álamo Guías Clínicas. SED. Madrid. 2005;157-73.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368:1771-81.
- The Oxford League Table of Analgesic Efficacy. Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/League.html>. Acceso: 11/02/2007.
- Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;(6):146.
- Raspollini MR, Tadei GI. Cyclooxygenase-2: a novel target in human solid tumors. *Curr Oncol Rep*. 2007;9(2):96-101.
- Gee J, Lee IL, Jendiroba D, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors inhibit growth and induce apoptosis of bladder cancer. *Oncol Rep*. 2006;15(2):471-7.
- Xu S, Gao JP, Zhou WQ. Cyclooxygenase-2 and cyclooxygenase-2 inhibitors in prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008;14(11):1031-4.
- Young JL, Jazaeri AA, Darus CJ. Modesitt SC Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):140-5. Epub 2008 Feb 13.
- Xu XF, Xie CG, Wang XP, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses the growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215(2):149-57.