

Farmacología básica del dolor (analgésicos)

5

L. Moreno Royo y V. Muedra Navarro



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Identificar a los mediadores derivados de fosfolípidos: síntesis, tipos y dianas para bloquearlos.
- Ampliar el conocimiento sobre los antiinflamatorios no esteroideos (AINE): historia, clasificación, farmacocinética, acciones farmacológicas, reacciones adversas, interacciones, aplicaciones terapéuticas.
- Reflexionar sobre la elección de AINE según la sintomatología y el paciente.
- Ampliar el conocimiento sobre analgésicos como el paracetamol: receptores, mecanismo de acción, acciones farmacológicas, farmacocinética, reacciones adversas, interacciones, aplicaciones terapéuticas.
- Ampliar el conocimiento sobre fármacos opioides: receptores, mecanismo de acción, acciones farmacológicas, farmacocinética, reacciones adversas, interacciones, aplicaciones terapéuticas.
- Analizar la medida de la efectividad de los AINE.
- Instruir sobre el uso de AINE y advertir a los pacientes.

INTRODUCCIÓN

El dolor musculoesquelético crónico es un problema muy común en la práctica clínica habitual. Afecta a todas las edades, especialmente a mujeres y a poblaciones con bajos recursos económicos, aumentando la prevalencia de discapacidad producida por esta causa en los mayores de 60 años. Puede clasificarse, en función del mecanismo biológico, en dolor neuropático (central y periférico), muscular, inflamatorio y mecánico/compresivo. Determinar el mecanismo predominante es importante, porque permite orientar el diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, puede haber más de un mecanismo implicado en un mismo paciente.

La historia clínica y la exploración física son fundamentales en el diagnóstico del dolor musculoesquelético crónico, ya que no existen pruebas diagnósticas específicas y la presencia de un hallazgo patológico en una prueba complementaria no necesariamente confirma que sea la causa del dolor del paciente. Por eso, a la hora de iniciar un tratamiento, es muy importante el diagnóstico del dolor (historia clínica, exploración física y pruebas diagnósticas).

Una vez clasificado el dolor según el tipo, la intensidad, la duración y si tiene o no afectación articular, y teniendo en cuenta las consideraciones especiales de edad, género y cultura, se elegirá el tratamiento adecuado, la vía de administración y la pauta posológica.

Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud

La Organización Mundial de la Salud, en la década de los 80, promovió una analgésica como marco para el uso racional de los fármacos analgésicos en el dolor de origen oncológico, que ha sido muy útil también en todo tipo de pacientes afectados de dolor crónico. Según esta escala y como se puede apreciar en la **figura 5-1**, en el primer escalón, figuran los analgésicos

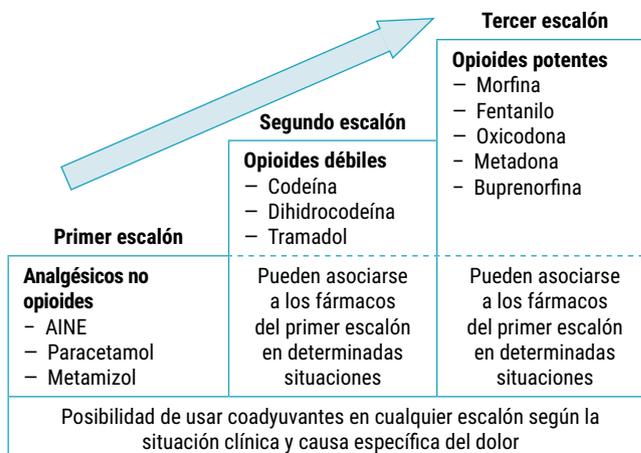


Figura 5-1. Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento crónico. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tema 5: Farmacología básica del dolor (analgésicos)

no opioides, como el paracetamol, el metamizol o los antiinflamatorios no esteroideos. Los AINE presentan un techo analgésico, por lo que es preferible reducir el intervalo de dosificación a aumentar la dosis.

Si el dolor aumenta de intensidad, se les puede añadir los opioides débiles correspondientes al segundo escalón y si éstos no controlan el dolor, se accede al tercer escalón correspondiente a los opioides más potentes que no tienen techo analgésico. Además, en cada escalón, se pueden asociar fármacos coadyuvantes del dolor a los principios activos propios del nivel (v. **Fig. 5-1**).

Mediadores derivados de fosfolípidos: síntesis, tipos y dianas para bloquearlos

Los mediadores derivados de los fosfolípidos de la membrana son un grupo muy importantes de moléculas que modulan tanto procesos biológicos como patológicos y, entre estos últimos, el dolor y la inflamación. Las enzimas implicadas en la síntesis de estas sustancias lipídicas son unas buenas dianas terapéuticas para el control del dolor y la inflamación.

Estos mediadores biológicos comprenden a los eicosanoides y el factor activador plaquetario (PAF). Los eicosanoides son compuestos derivados del ácido araquidónico formados por acción de la ciclooxigenasa (COX), como las prostaglandinas y tromboxanos, y los formados por acción de la 5-lipooxigenasa, como los leucotrienos.

De esta forma, como se ve en la **figura 5-2**, fármacos antiinflamatorios como los AINE inhiben la COX, evitando la síntesis de prostaglandinas, y los glucocorticoides inhiben a la fosfolipasa A₂ encargada de sintetizar al PAF (v. **Fig. 5-2**).

La historia en píldoras

A continuación, se destacan algunos acontecimientos importantes sobre el dolor a lo largo de la historia, a modo de píldoras:

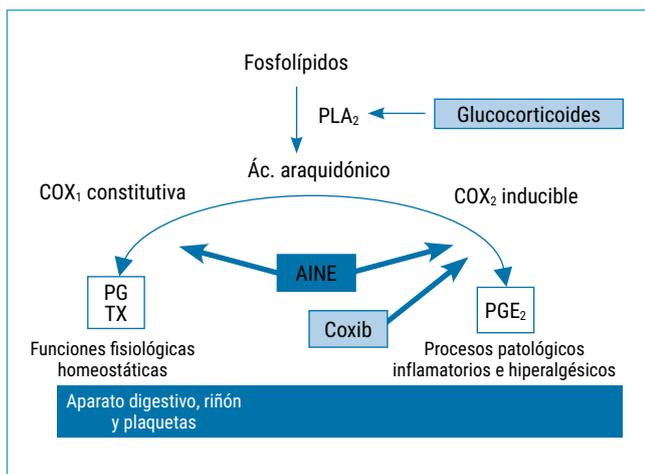


Figura 5-2. Dianas terapéuticas de los AINE, coxib y glucocorticoides. Ác.: ácido; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: ciclooxigenasa; PG: prostaglandinas; PGE₂: prostaglandina E₂; PLA₂: fosfolipasa A₂; TX: tromboxanos.

- En 1930, Kurzrok y Lieb, dos ginecólogos neoyorquinos, encuentran que el líquido seminal es capaz de relajar el músculo liso del útero.
- En 1933, el británico Goldblatt descubre la naturaleza lipídica de la sustancia responsable de tal efecto, además de su acción hipotensora.
- En 1935, Ulf Von Euler, fisiólogo sueco, confirma estos hallazgos y la llama «prostaglandina», pues creía que dicha sustancia se originaba en la próstata.
- En 1950, Bergström (discípulo de Von Euler) postula que la prostaglandina no es una única sustancia, sino un conjunto de sustancias emparentadas químicamente.
- En 1962, el sueco Bergström, dilucida la estructura molecular y sintetiza la prostaglandina E₂ (PGE₂) y la prostaglandina F₂ (PGF₂).
- En 1971, John Vane (Reino Unido) descubre que el mecanismo principal de la acción de la aspirina y de otros AINE se produce por la inhibición de la producción de prostaglandinas.
- En 1975, Hamberg descubre el tromboxano A₂ (TXA₂), y lo llama así por haberse detectado en trombocitos e inducir la agregación plaquetaria y una intensa respuesta vasoconstrictora.
- En 1976, Salvador Moncada *et al.* descubrieron la prostaciclina (PGI₂), un antiagregante plaquetario y potente vasodilatador, sugiriendo que las acciones opuestas de la PGI₂ y del TXA₂ podrían utilizarse como objetivo terapéutico en el control del proceso de coagulación sanguínea.
- En 1982, Bergström, Samuelsson y Vane reciben el Premio Nobel en Fisiología y Medicina por sus trabajos sobre las prostaglandinas y compuestos relacionados.
- En 1991, Xie demostró la actividad de la isoforma inducible COX-2, una variante de la enzima responsable de la síntesis de prostanoides que es inducida en condiciones de inflamación.
- En 2002, se descubre una tercera isoforma COX-3.

LAS CICLOOXIGENASAS

Son enzimas encargadas de la síntesis de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico de las membranas celulares.

Se conocen tres isoformas distintas:

- **COX-1:** enzima constitutiva que se expresa en la mayoría de los tejidos y principalmente en plaquetas, células endoteliales, tracto gastrointestinal, microvasculatura renal, glomérulos y túbulos colectores. Produce prostaglandinas implicadas en la homeostasia general (flujo sanguíneo renal, excreción de sodio, protección de la mucosa gástrica).
- **COX-2:** enzima inducible, no aparece de forma basal. Su expresión es inducida por diversos mediadores inflamatorios (interferón, factor de necrosis tumoral [FNT], interleucinas, etc.) y está relacionada con la síntesis de prostaglandinas implicadas en la inflamación, vasodilatación, incremento de la permeabilidad, infiltración leucocitaria, hipertermia (hipotálamo), hiperalgesia (fibras nociceptivas). Cuando se induce su expresión, el rango de expresión en tejidos es de 10-80 veces.
- **COX-3:** enzima constitutiva principalmente en el sistema nervioso central (SNC), involucrada con las prostaglandinas relacionadas con la fiebre.

Tabla 5-1. Clasificación de los AINE según la vida media, la potencia antiinflamatoria y la acción sobre las isoenzimas COX

1. Clasificación de AINE por su vida media (TPDE)		
< 5 horas	5-15 horas	> 15 horas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ácido acetilsalicílico 2. Acetaminofeno 3. Ibuprofeno 4. Diclofenaco 5. Ácido mefenámico 6. Ketoprofeno 7. Indometacina 8. Nimesulida 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diflunisal 2. Flurbiprofeno 3. Naproxeno 4. Sulindaco 5. Celecoxib 6. Metamizol 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Piroxicam 2. Tenoxicam 3. Nuevos AINE 4. Oxicanos 5. Rofecoxib
2. Clasificación por AINE por su potencia antiinflamatoria		
Analgésicos pero insignificante antiinflamatorio	Analgésicos y antiinflamatorios moderados	Analgésicos y antiinflamatorios potentes
<ol style="list-style-type: none"> 1. Paracetamol 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Derivados de ácido propiónico: ibuprofeno 2. Derivados de ácido antranílico: mefenámico 3. Derivados de ácido arilacético: diclofenaco 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Salicilatos 2. Derivados de pirazonas: dipirona 3. Derivados indólicos: etodolaco 4. Indometacina
3. Clasificación de AINE por su acción sobre las isoenzimas de COX		
Inhibidores no selectivos	Inhibidores selectivos COX-2 - nuevos AINE	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Derivados de ácido salicílico 2. Paracetamol 3. Derivos acéticos 4. Derivados de ácido propiónico 5. Derivados de ácido antranílico (fenamatos) 6. Derivados enólicos 	<p>Coxibicos: Rofecoxib, Celecoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Paracoxib</p> <p>Nimesulida</p> <p>Meloxicam/Diclofenaco</p> <p>Etodolaco</p> <p>Selectividad exclusiva: Celecoxib, Rofecoxib</p> <p>Selectividad preferencial: Piroxicam, Meloxicam, Nimesulida, Diclofenaco</p>	

ác: ácido; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: ciclooxigenasa.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los AINE son la primera opción terapéutica para tratar el dolor en la población, y la aspirina el fármaco más utilizado en el mundo. Desde la época de Hipócrates que comenzó a utilizarse la corteza de sauce hasta nuestros días, los AINE han permitido una mejor calidad de vida al ser humano mitigando el dolor inflamatorio.



- Existen más de 50 AINE diferentes.
- Son el primer escalón en el tratamiento del dolor, de acuerdo a la escalera analgésica de la OMS.
- El ácido acetilsalicílico (AAS) es el prototipo del grupo y el fármaco más consumido en el mundo.
- Son frecuentemente usados para la automedicación de enfermedades y síntomas muy prevalentes (cefalea, dolor muscular, resfriados, inflamación).
- Muchos pueden adquirirse sin prescripción médica (EFP, especialidad farmacéutica publicitaria).
- Son la primera línea para el tratamiento del dolor leve-moderado.

Clasificación

Existen muchas formas de clasificar a los AINE, según tome como base la vida media, la potencia antiinflamatoria o la

acción sobre las isoenzimas de la COX. En la **tabla 5-1** se puede observar estas clasificaciones.

Es importante conocer el tipo de selectividad que tiene el fármaco por la COX-1 o por la COX-2 (**Fig. 5-3**). Como se ha comentado anteriormente, la COX-1 es una enzima constitutiva responsable de la síntesis de las prostaglandinas gastrointestinales citoprotectoras y de las prostaglandinas renales implicadas en la diuresis (PGE₂ y PGI₂) de la síntesis de TXA₂ en las plaquetas y de las prostaglandinas implicadas en la circulación.

Por otra parte, la COX-2 es una enzima inducible responsable de la síntesis de prostaglandinas implicadas en procesos inflamatorios y carcinogénicos. Por lo tanto, ante un dolor inflamatorio, es muy importante inhibir la síntesis de prostaglandinas inducidas por la COX-2. Por otro lado, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas originadas por la COX-1 es la responsable de muchas de las reacciones adversas que se observan durante el tratamiento con AINE.

La Organización Mundial de la Salud instituyó el llamado **código ATC** (*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*), o **Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química**, como un índice para clasificar los fármacos según los grupos terapéuticos. El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y su estructura química. A cada fármaco le corresponde un código ATC y éste se especifica en la ficha

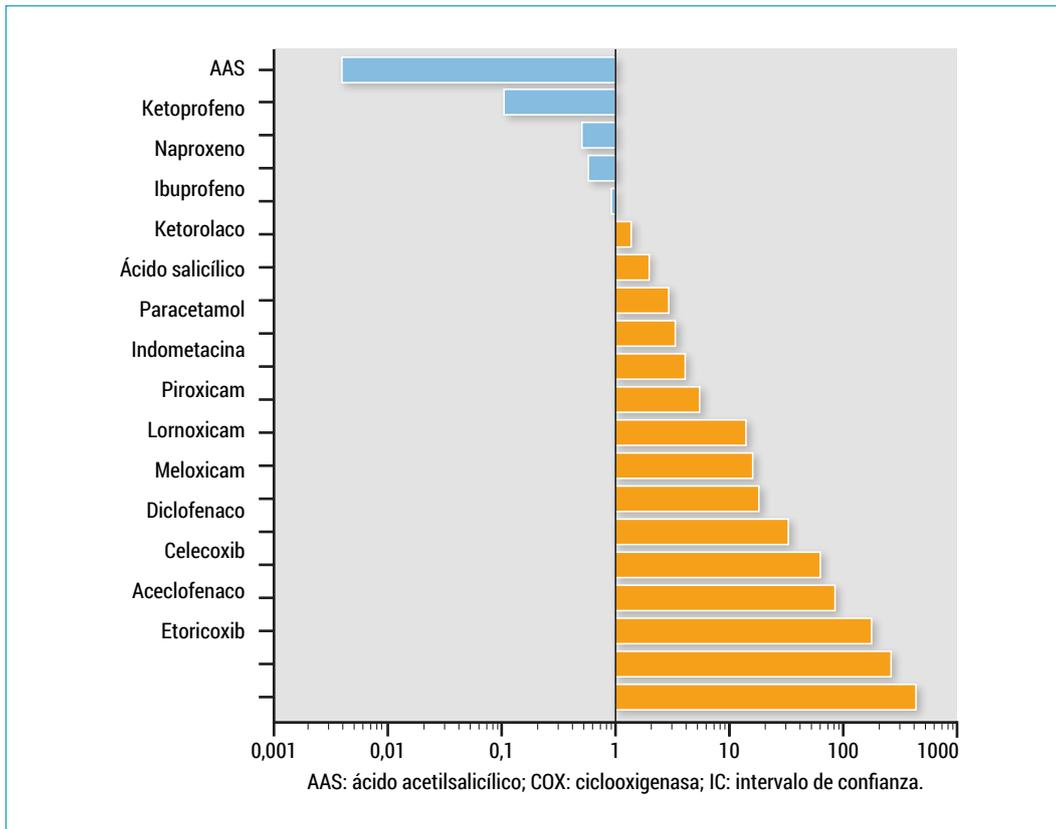


Figura 5-3. Selectividad COX-1/COX-2 a partir de la ratio IC₅₀. Adaptado de Brune *et al.*, 2015, según los fármacos comercializados en España. AAS: ácido acetilsalicílico; COX: ciclooxigenasa; IC: intervalo de confianza.

técnica del medicamento (resumen de las características del producto). Cada código tiene cinco niveles, expresados por siete dígitos alfanuméricos.

Dentro del código ATC, el grupo M corresponde a los fármacos de uso sobre el sistema musculoesquelético. Y el primer escalón M01A trata de los productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. En la **tabla 5-2** se aprecian los fármacos pertenecientes a esta clasificación.

Salicilatos

El ácido acetilsalicílico es un inhibidor no selectivo de ambas isoformas de la ciclooxigenasa; a dosis bajas (100 mg/día), inhibe irreversiblemente la COX de las plaquetas, produciendo un efecto antiagregante plaquetario. No obstante, para un paciente que no tiene enfermedad cardíaca, el riesgo de sangrado supera cualquier beneficio. Los efectos adversos más comunes a las dosis habituales son la irritación gástrica, náuseas, vómitos y úlcera gástrica o duodenal.

Está contraindicado su uso en los siguientes casos:

- En el último período del embarazo, por el riesgo de hemorragia fetal.
- En niños y adolescentes, por riesgo de síndrome de Reye (encefalopatía aguda y hepatotoxicidad que puede ser mortal, debida a una interacción entre virus y AAS).
- En alérgicos, asmáticos y personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), por riesgo de broncoespasmo.

Tabla 5-2. Grupo M01A. Fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético comercializados en España	
M01A Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	
M01AB Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AB01 Indometacina M01AB05 Diclofenaco M01AB15 Ketorolaco M01AB16 Aceclofenaco M01AB55 Diclofenaco/misoprostol
M01AC Oxicams	M01AC01 Piroxicam M01AC02 Tenoxicam M01AC05 Lornoxicam M01AC06 Meloxicam
M01AE Derivados del ácido propiónico	M01AE01 Ibuprofeno M01AE02 Naproxeno M01AE03 Ketoprofeno M01AE14 Dexibuprofeno M01AE17 Dextetoprofeno M01AE52 Naproxeno/esomeprazol
M01AG Fenamatos	M01AG01 Ácido mefenámico
M01AH Coxib	M01AH01 Celecoxib M01AH04 Parecoxib M01AH05 Etoricoxib
M01AX Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	M01AX01 Nabumetona M01AX02 Ácido niflúmico M01AX05 Glucosamina M01AX21 Diacereína M01AX25 Condroitín sulfato



El salicismo se produce por el abuso de medicamentos que contienen salicilatos, es por tanto una intoxicación crónica que cursa con cefaleas, acúfenos, confusión, sudoración y diarrea.

Cuando se produce una intoxicación por sobredosis, aparecen alteraciones del SNC, alcalosis-acidosis, hiperglucemia y glucosuria.

La Aspirina® sigue teniendo la acción antiinflamatoria equiparable a los más potentes del grupo y, por lo tanto, es el medicamento de elección bajo un estricto criterio de coste/eficacia. Sin embargo, a las dosis utilizadas para enfermedades reumáticas (3 g/día), un alto porcentaje de pacientes presentan intolerancia gástrica y efectos adversos neurológicos (*tinnitus*). El gran número de comprimidos/día también supone un obstáculo para la adherencia terapéutica.

Los preparados micronizados solubles o tamponados de AAS, como el acetilsalicilato de lisina, mejoran la tolerancia gástrica.



- Las civilizaciones egipcias y amerindias utilizaban la corteza de sauce para calmar la fiebre y el dolor, comenzando el tratamiento basado en la evidencia.
- Hipócrates, en el siglo V a. C., recomendaba hojas y corteza de sauce para los dolores del parto y la fiebre.
- Discórides, en el Renacimiento, propuso la decocción de las drogas del sauce como alivio de la gota y los dolores de oído.
- El reverendo Edward Stone (1763) presentó un informe de las propiedades terapéuticas de la corteza de sauce, destacando su efecto antipirético.
- Ludovico Brugnatelli aisló por primera vez, en 1826, el principio activo de dicha planta, la salicilina.
- Arthur Eichengrün (de la compañía Bayer) obtuvo el AAS por acetilación del ácido salicílico.
- La aspirina acompañó a la primera expedición para conquistar el Everest y a los astronautas del Apolo XI en la primera expedición humana en la Luna (Museo de la Farmacia, en Lisboa).
- Entre las plantas que contienen salicilatos, se encuentran el sauce (*Salix*), el mirto y el álamo (*Spiraea*, de aquí el nombre de Aspirina®).
- Sir John Vane (Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año 1982) describió el mecanismo de acción del AAS en los laboratorios del *Royal College of Surgeons* de Londres (1971).

Derivados del ácido acético

A este grupo pertenecen los AINE más eficaces, pero con una incidencia elevada de toxicidad gastrointestinal y efectos sobre el SNC, sobre todo con indometacina.

El diclofenaco, en sus formas normal y retardada, es el AINE más prescrito en España y existe una presentación que lleva asociado misoprostol (PGE₁) como protector gastrointestinal.

El ketorolaco posee una elevada eficacia y potencia como analgésico en el dolor postoperatorio y está disponible por vía parenteral. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) son graves: hemorragias digestivas, perforación intestinal.

Oxicams

Tienen la característica de ser AINE de larga semivida, debido a la circulación enterohepática que sufre el principio activo, por lo que una sola toma diaria es suficiente para mantener los niveles plasmáticos de fármaco.

El meloxicam inhibe preferentemente la COX-2 y tiene actividad peroxidásica, por lo que es eficaz en artritis reumatoide y osteoartritis.

RAM: alteraciones gastrointestinales, dermatológicas, trombocitopenia; se debe vigilar la actividad plaquetaria.

Derivados del ácido propiónico

Son los menos potentes, pero los mejor tolerados.

El ibuprofeno es muy seguro y su uso está recomendado en niños. La dosis máxima es de 2,4 g al día. Hay que recordar que las dosis de 600 mg son de prescripción médica; las de 200 y 400 mg se pueden dispensar sin receta.

La efectividad real del ibuprofeno no está directamente relacionada con la dosis. No hay evidencias que demuestren que ibuprofeno 600 mg sea mejor que ibuprofeno 400 mg en el alivio del dolor.

Fenamatos

Tienen una acción analgésica significativa, pero con un débil efecto antiinflamatorio. Como inconveniente, destaca la alta incidencia de diarrea que produce su uso.

Coxib

Con la esperanza de disminuir las RAM gastrointestinales, aparecen un grupo de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 que, al no inhibir la síntesis de la PGE₂ gastroprotectora, ofrecen un perfil más seguro en este aspecto. Pero, tras su introducción en el mercado, se observaron RAM cardiovasculares (infarto de miocardio) que obligaron a la retirada del rofecoxib en el año 2004 y a la evaluación del efecto trombogénico de los AINE. Desde entonces, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido varias notas informativas.

La cardiolévidad se explica con la hipótesis de que la inhibición de la prostaciclina por efecto COX-2 desequilibra el ratio TXA₂/PGI₂ a favor de los tromboxanos. Por lo tanto, el aumento del riesgo cardiovascular estaría relacionado con la inhibición de COX-2, a menos que se atenúe por la inhibición concomitante de COX-1, como ocurre con el naproxeno.

Acciones farmacológicas generales de los antiinflamatorios no esteroideos

Todos los AINE cumplen la regla de las tres A: son analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, y sus características son:

- **Analgésicos** de intensidad moderada: disminuyen la producción de prostaglandinas que sensibilizan receptores. Resultan útiles en el dolor articular, muscular, dentario, en cefaleas, dismenorreas y en la primera etapa del dolor canceroso.

Tema 5: Farmacología básica del dolor (analgésicos)

- **Antipiréticos:** inhiben la síntesis de prostaglandinas en el SNC incrementadas en el choque febril pirogénico.
- **Antiinflamatorios:** inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, reducen la actividad sensibilizadora de éstos en terminales nerviosas y el efecto vasodilatador y quimiotáctico (mecanismo inicial de inflamación). Disminuyen la capacidad de los leucocitos de adherirse al endotelio e inhiben la expresión de moléculas de adhesión (señal para iniciar el *rolling*, la adhesión y la extravasación de leucocitos).

Para incluirse dentro del grupo de los AINE, los fármacos tienen que cumplir las tres propiedades anteriores. Por eso, fármacos como el paracetamol o el metamizol no son AINE, tienen mecanismos de acción diferentes y se pueden unir en terapia a los AINE.



No se puede prescribir dos o más medicamentos que actúen por el mismo mecanismo de acción, porque compiten entre ellos por su unión a la diana terapéutica y sólo aumenta la toxicidad. En cambio, asociar fármacos con la misma indicación y distinto mecanismo de acción potencia de forma sinérgica el efecto terapéutico: AINE + paracetamol + opioide.

Reacciones adversas

La seguridad de un tratamiento farmacológico es un factor muy importante a tener en cuenta, por lo que hay que conocer muy bien las reacciones adversas que pueden aparecer con el tratamiento para valor su tratamiento, suspensión o cambio por otro principio activo.

Riesgo gastrointestinal, cardiovascular y complicaciones renales

Como se ha comentado antes, los AINE son el primer escalón en el tratamiento del dolor, se usan con frecuencia para la automedicación y muchos pueden adquirirse sin prescripción médica. Pero no hay que olvidar que no son inocuos, y su uso está asociado a un amplio espectro de efectos adversos, consecuencia directa de la inhibición de prostaglandinas.

Sus **riesgos gastrointestinales** se deben a la inhibición de la PGE₂ y de la PGI₂ de la mucosa gástrica, que tienen efectos citoprotectores. Dichas prostaglandinas inhiben la secreción ácida gástrica y aumentan el flujo sanguíneo y la producción de moco y bicarbonato. La síntesis de éstas está mediada principalmente por la COX-1.

Entre las principales RAM gastrointestinales por consumo de AINE se encuentran:

- Pirosis, dispepsia, gastritis, diarrea, vómitos (15-25 % de los casos de utilización).
- Lesiones gástricas o duodenales (40 % de los que consumen AINE durante tres meses), debido tanto a un efecto local agudo dependiente del pH (vía oral) como a un efecto sistémico al inhibir prostaglandinas protectoras de la mucosa.

Las **estrategias para disminuir las lesiones gástricas** son:

- Utilizar AINE selectivos COX-2.

- Asociar L-arginina a los AINE como molécula precursora de óxido nítrico, que en este caso, actuaría como vasodilatador y protector en la mucosa gástrica. Ejemplo: ibuprofeno-L-arginina.
- Profilaxis con misoprostol (análogo PGE₂). Esta estrategia no es tan eficaz, ya que el misoprostol produce otras RAM, como diarreas o abortos espontáneos.
- Modificaciones galénicas del medicamento:
 - Fórmulas tamponadas (ácido cítrico, bicarbonato, L-arginina, etcétera).
 - Cubiertas entéricas.
 - Microcapsulación.
 - Complejos de inclusión.
 - Administración parenteral.
 - Profármacos.
- AINE con inhibidores de la bomba de protones como el medicamento VIMOVO® que consta de una capa de esomeprazol magnesio de liberación inmediata y un núcleo con recubrimiento entérico de naproxeno.

Los **factores de riesgo gastrointestinal** son:

- La edad de 60-70 años multiplica por tres el riesgo; ser mayor de 79 años lo multiplica por cuatro.
- Complicaciones ulcerosas previas.
- Múltiples AINE o uso de aspirina como antiagregante.
- Dosis altas de AINE o uso muy prolongado.
- Tratamiento anticoagulante.
- Tratamiento con corticoides y/o anticoagulantes.

Los pacientes con riesgo moderado o alto de sufrir RAM gastrointestinales son candidatos a pautarles gastroprotección con inhibidores de la bomba de protones.

Riesgo cardiovascular

Tras la retirada del mercado del rofecoxib por eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio), se alertó del posible efecto antitrombótico debido a la inhibición de COX-2. Y comenzaron los estudios y metaanálisis sobre el incremento del riesgo relativo de los AINE, donde se manifestaba un aumento del riesgo de los eventos vasculares, con excepción del naproxeno, que mostraba una disminución del riesgo y se le atribuían, por tanto, propiedades cardioprotectoras.

Respecto al ibuprofeno, los estudios resaltaron que el aumento de eventos coronarios era debido a las dosis altas utilizadas (2.400 mg/24 h), hecho que supuso una alerta sanitaria en el 2015 (**Fig. 5-4**) y una campaña de educación sanitaria dirigida al consumo de presentaciones de ibuprofeno de 400 mg (dosis igual de eficaz) en lugar de 600 mg. Tras los estudios, se contraindica el uso de coxib, aceclofenaco y diclofenaco en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardíaca, que hayan presentado un accidente isquémico cerebral y tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.

Concluyendo, los AINE deben utilizarse a las dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible. En la **tabla 5-3**, aparecen las recomendaciones de uso de los AINE según riesgo cardiovascular o gastrointestinal.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO: RECOMENDACIONES DE USO

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC)

Fecha de publicación: 13 de abril de 2015

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV), 4/2015

Tras la revisión europea que se ha realizado acerca del riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Figura 5-4. Alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en relación al riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno.

Riesgo renal

El riesgo renal de los AINE va a ir asociado a la retención de agua y sodio (por lo tanto, es necesaria la precaución de uso en pacientes hipertensos) y a la producción de edemas. El perfil de riesgo renal es similar a todos los AINE, con independencia de la selectividad COX-1/COX-2, por lo que se tendrá en cuenta la función renal del paciente a la hora de la prescripción de AINE. El uso concomitante con fármacos que afectan a la perfusión renal y producen depleción de volumen, como los IECA y los diuréticos, potenciarían el riesgo renal de los AINE. También habrá que evitar la asociación de los fármacos que retienen potasio: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), diuréticos, ahorradores de potasio, AINE y betabloqueantes. Y se debe llevar

Tabla 5-3. Recomendaciones del uso de AINE según el riesgo gastrointestinal o cardiovascular

Riesgo gastrointestinal	Riesgo cardiovascular		
	Muy alto	Alto	Bajo
Muy alto	Evitar AINE	Evitar AINE	AINE + IBP
Alto	AINE no cardiosselectivos		
Bajo	En caso de antiagregación con AAS: naproxeno + IBP 2 h después de la toma de AAS		AINE

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: ibuprofeno. Modificada de Marco Tejón et al., 2016.

una estrecha vigilancia de la función renal y de los valores de potasio y creatinina.

Fenómenos de hipersensibilidad

Estas RAM ya no dependen del mecanismo de acción, sino de las características de cada individuo:

- De carácter alérgico: angioedema y *shock* anafiláctico (pirazolonas).
- Seudoalérgicas: rinorrea, vasodilatación facial y asma bronquial.

Vigilancia de la seguridad según el principio activo prescrito

Conocer las RAM permite hacer una estrecha vigilancia de los tratamientos, con el fin de prevenirlas o minimizarlas:

- Salicilatos: toxicidad gastrointestinal.
- Paracetamol: hepatotoxicidad.
- Pirazolonas: toxicidad hematológica grave (agranulocitosis y anemia aplásica).
- Derivados del ácido propiónico: toxicidad gastrointestinal, sedación y mareos.
- Derivados indolacéticos: toxicidad neurológica (cefaleas).
- Derivados enólicos: toxicidad gastrointestinal.
- Coxib: riesgo cardiovascular.

Selección de antiinflamatorios no esteroideos según las características del paciente

Con respecto a los beneficios y riesgos de los analgésicos, la totalidad de la evidencia analizada sugiere que los proveedores de atención médica y sus pacientes deben hacer elecciones clínicas individualizadas, basadas en el perfil completo del factor de riesgo de cada paciente. Por otro lado, los factores en la decisión de si es necesario el analgésico (y de ser así, qué medicamento concreto debe recetarse para el alivio del dolor y la inflamación) no deberían limitarse a los riesgos de efectos secundarios cardiovasculares o gastrointestinales. Estas consideraciones también deberían incluir beneficios potenciales, incluyendo mejoras en la calidad general de vida como resultado de la disminución del dolor o la discapacidad por síndromes de dolor musculoesquelético.

Cabe destacar las siguientes recomendaciones:

- En niños está contraindicado el AAS por riesgo del síndrome de Reye.
- En dolores crónicos, son preferibles los fármacos de vida media larga (oxicams).
- En úlceras, son preferibles los inhibidores COX-2 (coxib) si hay inflamación; o paracetamol, si sólo hay dolor.
- En asma, está contraindicado el AAS y los derivados de los salicilatos, porque inducen broncoespasmo en personas susceptibles.
- Con mayor efecto antiinflamatorio son: la indometacina y el piroxicam.

Es más fácil controlar el dolor en la fase inicial que una vez establecido. El uso crónico de una molécula puede desarrollar resistencias, por lo que se aconseja cambiar de principio activo cuando se dé la circunstancia.

Tema 5: Farmacología básica del dolor (analgésicos)

Consejos:

- Tomar los AINE después de las comidas, para reducir posibles efectos gástricos.
- Dolor inflamatorio: AINE.
- Dolor no inflamatorio: analgésico.
- Dolor agudo: analgesia a demanda.
- Dolor crónico: analgesia pautada.
- No debe considerar su estado de dolor como algo normal o inherente a su edad: insistir hasta conseguir una terapia adecuada para mitigarlo.
- Los inhibidores COX-2 pueden incrementar eventos trombóticos y riesgo cardiovascular.
- Los AINE tienen RAM gastrointestinales, por lo que hay que asociar gastroprotección en tratamientos prolongados.
- En embarazadas, el AINE más seguro es el AAS a dosis bajas, que hay que retirar antes del parto.
- En niños, está contraindicado el uso de AAS por riesgo de síndrome de Reye.
- El paracetamol es un analgésico muy seguro, pero no es antiinflamatorio.

Interacciones farmacológicas

Se deben tener en cuenta las siguientes interacciones farmacológicas:

- Anticoagulantes orales: aumentan el efecto gastrolesivo.
- Corticoides: aumentan la toxicidad.
- Uricosúricos: disminuyen el efecto. Los AINE disminuyen la eliminación de ácido úrico a dosis habituales. A altas dosis son uricosúricos.
- Antihipertensivos: disminuyen el efecto.
- Potencian la ototoxicidad.

Ante un dolor con componente inflamatorio, el tratamiento inicial más efectivo es el uso de antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos. Si este dolor no es controlable sólo con estos fármacos, es necesario su combinación con otros que posean un mecanismo de acción diferente. Nunca se incrementará la dosis terapéutica establecida del antiinflamatorio ni se combinarán entre sí, puesto que tienen techo analgésico y, por más cantidad que se administre, no se va a conseguir más analgesia.

ANALGÉSICOS

En el primer escalón terapéutico, según la escala analgésica de la OMS, además de los AINE, también se encuentran fármacos analgésicos del grupo N02, como el paracetamol y el metamizol. En la **tabla 5-4** aparece la relación de analgésicos comercializados en España del grupo N02.

Paracetamol

El paracetamol es uno de los fármacos más consumidos en todo el mundo, es accesible y bien tolerado. Además, es habitual que el paracetamol se encuentre comercializado asociado a otros analgésicos, antitusígenos, antihistamínicos o descongestivos nasales. El paracetamol se vende sin receta en muchos países del mundo y se presenta en múltiples formas

Tabla 5-4. N02 Analgésicos comercializados en España	
N02A Opioides	
N02AA Alcaloides naturales del opio	<ul style="list-style-type: none"> • N02AA01 Morfina • N02AA03 Hidromorfona • N02AA05 Oxidodona • N02AA55 Oxidodona/naloxona
N02AB Derivados de la fenilpiperidina	<ul style="list-style-type: none"> • N02AB01 Cetobemidona • N02AB02 Petidina • N02AB03 Fentanilo (bucal, nasal, transdérmico)
N02AE Derivados de la oripavina	<ul style="list-style-type: none"> • N02AE01 Buprenorfina
N02AJ Opioides combinados con otros analgésicos	<ul style="list-style-type: none"> • N02AJ06 Paracetamol/codeína • N02AJ08 Ibuprofeno/codeína • N02AJ13 Tramadol/paracetamol • N02AJ14 Tramadol/dexketoprofeno
N02AX Otros opioides	<ul style="list-style-type: none"> • N02AX02 Tramadol • N02AX06 Tapentadol
N02B Otros analgésicos y antipiréticos	
N02BA Ácido salicílico y derivados	<ul style="list-style-type: none"> • N02BA01 Ácido acetilsalicílico • N02BA51 Ácido acetilsalicílico/ácido ascórbico /codeína/cafeína
N02BE Anilidas	<ul style="list-style-type: none"> • N02BE01 Paracetamol • N02BE51 Paracetamol/cafeína/ácido ascórbico/codeína/dimenhidrinato/propifenazona/combinaciones excluyendo psicodélicos
N02BB Pirazolonas	<ul style="list-style-type: none"> • N02BB02 Metamizol sódico • N02BB54 Propifenazona/cafeína
N02BG Otros analgésicos y antipiréticos	<ul style="list-style-type: none"> • N02BG08 Ziconotida • N02BG10 Dronabinol/cannabidiol • N02BG91 Clonixino

farmacéuticas de administración por vía oral. En los países desarrollados, como los Estados Unidos o el Reino Unido, la intoxicación por paracetamol es responsable del 46 % y de hasta el 70 % de los casos de insuficiencia hepática aguda (IHA), respectivamente. Contrariamente a estos datos, en España, la incidencia de IHA relacionada con el paracetamol es extraordinariamente baja.

Mecanismo de acción

El paracetamol es un derivado para-aminofenol con actividad analgésica y antipirética. Su mecanismo de acción no está totalmente esclarecido, pero parece estar mediado por la inhibición de la COX a nivel del sistema nervioso central. Presenta también cierto efecto periférico, al bloquear la generación del impulso nervioso doloroso, inhibir la síntesis de prostaglandinas, la activación del receptor de cannabinoides, la modulación de las rutas de señalización serotoninérgicas

Tema 5: Farmacología básica del dolor (analgésicos)

u opiáceas, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico o la hiperalgesia inducida por sustancia P.

Como antipirético, actúa sobre el centro termorregulador hipotalámico, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y los efectos de pirógeno endógeno, dando lugar a una vasodilatación periférica, al aumento del flujo sanguíneo a la piel y a un incremento de la sudoración que contribuyen a la pérdida de calor.

Farmacocinética

La absorción vía oral es rápida y completa, con una biodisponibilidad del 75-85%. Presenta un importante efecto de primer paso saturable a partir de dosis de 2 g.

No se absorbe en el estómago y su velocidad de absorción se correlaciona con la velocidad del vaciamiento gástrico.

Cabe distinguir dos tipos de interacciones farmacológicas a nivel de la absorción:

- Fármacos que aceleren el vaciado gástrico (metoclopramida y domperidona): aumentarán la velocidad de absorción del paracetamol y su biodisponibilidad.
- Fármacos que lo ralentizan (opioides y anticolinérgicos): sólo afectan a la velocidad de absorción, sin que se vea reducido el efecto final.

Sufre un intenso metabolismo hepático (90-95 %) mediante reacciones de conjugación con ácido glucurónico y sulfato. Estas rutas son saturables a dosis altas, lo que hace que se metabolice por rutas alternativas por el citocromo P450, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos como la N-acetil-P-benzoquinona-imina (NAPQI) que consume glutatión para su eliminación, metabolizándose a cisteína y ácido mercaptúrico, que se elimina por la orina.

Reacciones adversas e intoxicación

Es un fármaco muy bien tolerado y muy seguro. No obstante, debido a su metabolismo y a la producción del NAPQI, una sobredosis (superior a 15 g) puede llevar a una intoxicación aguda, con manifestaciones de náuseas, vómitos, necrosis hepatocelular y necrosis tubular renal.

Cuando se agota el glutatión endógeno, el metabolito NAPQI permanece más tiempo sin metabolizar en el organismo, siendo el causante de toxicidad hepática y renal grave.

Dosis superiores a los 4 g diarios o la ingestión en simultáneo de alcohol (activación del citocromo P450), puede dar lugar a complicaciones renales y/o hepáticas. El riesgo se ve aumentado con la enfermedad hepática u otras sustancias potencialmente hepatotóxicas. La hepatotoxicidad del paracetamol está también asociada al ayuno (agotamiento de glutatión reducido [GSH]).

El tratamiento de la toxicidad del paracetamol tiene como objetivo restaurar el glutatión intrahepático, cuyas reservas han sido consumidas por el metabolito tóxico NAPQI. Se trata de una urgencia médica y el 10% de los no tratados fallecen.

En el tratamiento de la intoxicación, se administra carbón activado en las primeras 4 h y cisteína en forma de N-acetilcisteína, suponiendo este tratamiento una disminución de la

morbilidad y un aumento de la supervivencia. La administración del antídoto tras la ingesta tóxica se relaciona con un aumento de su eficacia.

Interacciones farmacológicas

Se pueden producir interacciones farmacológicas por utilizar las mismas vías de metabolización:

- Anticoagulantes: potenciación del efecto anticoagulante e inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación.
- Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol.
- Anticonvulsivantes: disminución de la biodisponibilidad del paracetamol y potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis.
- Cloranfenicol, estrógenos, propranolol, rifampicina.

También se pueden producir por otros mecanismos:

- Anticolinérgicos: disminución en la absorción del paracetamol.
- Resinas de intercambio iónico.
- Vacunas: disminución de la respuesta inmunogénica en niños. Evitar la profilaxis con paracetamol en niños que van a ser vacunados.

Metamizol

El metamizol es un fármaco clasificado como un analgésico no opioide y no AINE que se utiliza de manera habitual en muchos centros hospitalarios del mundo por la facilidad de su obtención y su bajo costo.

Controversia de su uso

Existe una gran controversia acerca de su uso, ya que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) prohibió su uso en muchos países, debido al riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica: Suecia (1974), Estados Unidos (1977) y en más de 30 países (incluyendo Japón, Australia, Irán y parte de los países miembros de la Unión Europea).

No obstante, es ampliamente utilizado en: España, México, Colombia, India, Brasil, Rusia, Chile, Turquía, República de Macedonia, Bulgaria, Rumanía, Israel y ciertos países en desarrollo.

Se afirma que los británicos, los irlandeses y los escandinavos, corren un mayor riesgo de agranulocitosis inducida por dipirona, debido a una predisposición genética. A causa del fallecimiento de 10 británicos tratados en España con metamizol, la AEMPS emitió un informe en el 2018 advirtiendo del uso racional de este medicamento en dosis mínimas y períodos cortos. La alerta de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios en relación al riesgo de agranulocitosis con metamizol puede leerse en la **figura 5-5**.

El metamizol es una pirazolona con efectos analgésicos, tanto en el ámbito periférico como en el central, antipiréticos, espasmolíticos, con una potencia antiinflamatoria casi nula,



Figura 5-5. Alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en relación al riesgo de agranulocitosis con metamizol.

baja unión a proteínas, aproximadamente el 54 %, y que pasa la barrera hematoencefálica con facilidad.

Mecanismo de acción del metamizol

El metamizol es un inhibidor no selectivo de la ciclo-oxigenasa. El mecanismo responsable del efecto analgésico no es único y es complejo, podría explicarse mediante:

- Inhibición de la síntesis de prostaglandinas con menor inhibición de la agregación plaquetaria y gastrolesividad.
- Además, la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio provoca la apertura de los canales de potasio, hiperpolarizando la neurona primaria o nociceptor, llevando a su desensibilización. Este mecanismo se ha asociado como un efecto antihiperalgésico y anti-espasmódico.

Tiene una acción analgésica periférica y central.

Reacciones adversas

El metamizol suele ser un fármaco bien tolerado pero en raras ocasiones puede producir reacciones adversas que pueden ser importantes como:

- Agranulocitosis (1/1.700). Prohibida su venta en 40 países.
- Descenso abrupto de la presión arterial, sobre todo tras la administración vía i.v. (1/10).
- Erupciones cutáneas y reacciones alérgicas leves, aunque hay antecedentes de pacientes que sufren reacciones adver-

sas graves ante la administración de metamizol, produciendo edema de glotis y *shock* anafiláctico.

Presentaciones y usos

Se dispone de presentaciones para ambas vías de administración parenteral (intramuscular e intravenosa) y oral.

- Ampollas inyectables de 2 g en 5 mL = 2.000 mg.
- Comprimidos vía oral de 575 mg.

Las ampollas de metamizol están formuladas para ser inyectadas y no es correcto su uso vía oral. Hay que tener claro que una ampolla contiene cuatro veces la dosis de un comprimido. El uso oral de la forma parenteral se considera *off-label* y, cuando se prescribe, hay que tener en cuenta que su dosificación es una diaria.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metamizol, e investigó la dosis máxima diaria y las contraindicaciones en el embarazo y la lactancia para todos los productos que contienen metamizol autorizados en la Unión Europea (UE) y concluyó:

- Recomendar una dosis única parenteral de 500-1.000 mg en adultos y adolescentes de 15 años o más. Puede tomarse una dosis única hasta cuatro veces al día en intervalos de 6-8 horas, lo que supone una dosis máxima diaria de 4.000 mg. Sin embargo, es apropiado permitir, en caso necesario, una dosis única parenteral de 2.500 mg de metamizol y una dosis máxima diaria de 5.000 mg de metamizol.
- En niños y adolescentes de hasta 14 años, se recomienda una dosis única de 8-16 mg de metamizol por kg de peso corporal. Esta dosis única puede tomarse hasta cuatro veces al día a intervalos de 6-8 horas. Se dispone de formulaciones adecuadas para la edad (gotas orales, solución inyectable).
- El comité advirtió también que los metabolitos del metamizol pasan a la leche materna en cantidades considerables, por lo que recomendó evitar el uso repetido de metamizol durante la lactancia. En caso de una administración única de metamizol, debe desecharse la leche materna durante un período de 48 horas antes de que pueda reanudarse la lactancia.
- El comité consideró también que los medicamentos que contienen metamizol deben estar contraindicados en el tercer trimestre del embarazo, debido al riesgo de insuficiencia renal fetal y al estrechamiento del conducto arterioso.

FÁRMACOS OPIOIDES

Los fármacos opioides como su nombre indica, derivan del opio, y se utilizan para el tratamiento del dolor crónico de moderado a intenso, y en ocasiones también del dolor agudo. El jugo del opio se ha utilizado desde hace más de 6.000 años para el tratamiento del dolor, pero no fue hasta 1806 cuando el químico alemán Friedrich Serturmer consiguió aislar el principal elemento del opio en su forma pura, que llamó morfina.

Los opiáceos en la historia



- Existen referencias al opio en textos sumerios (4.000 a. C.) y tablas asirias (IV a. C.). Su nombre de origen, «jugo», del griego, ya se mencionaba en *La Ilíada*.
- El opio lo llevaron los árabes a China y fue muy importante en la llamada «guerra del opio» en 1840.
- A partir del siglo XIX, empieza el aislamiento de los alcaloides que lo componen: morfina (nombre que hace alusión a Morfeo, dios del sueño); codeína y papaverina.
- Con la invención de la jeringa hipodérmica, aumenta el uso y abuso de los opiáceos.
- Se comienza a incluir morfina y codeína en preparaciones para niños y en el tratamiento del asma.
- En 1967, se hace una defensa científica de la existencia de más de un receptor.
- En 1975, se descubren los tres receptores (mu, kappa y delta) y que la naloxona antagoniza su efecto.
- En 2013, Afganistán es el principal productor de opio en el mundo.

Indicaciones terapéuticas

Los opioides son los fármacos con mayor eficacia analgésica. Se utilizan para aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, tanto agudos como crónicos, cualquiera que sea su localización. Aunque algunos dolores, como ciertas neuralgias, miembro fantasma, etc. (dolores producidos por desaferentización), se resisten a la acción del opioide y necesitan tratamiento con coadyuvantes (v. Tema 6 «Farmacología avanzada del dolor [coanalgésicos]»).

Mecanismo de acción

Su acción analgésica es el resultado de una acción combinada sobre varias estructuras situadas en diversos niveles del neuroneje, desde la corteza cerebral hasta la médula espinal, que intervienen tanto en los mecanismos aferentes (que vehiculan la información nociceptiva) como en los eferentes (que la controlan) (Fig. 5-6).

Los fármacos opioides se unen a los receptores opioides localizados preferentemente en el sistema nervioso central. Se han identificado cuatro tipos de receptores: mu (MOR), delta (DOR), kappa (KOR) y nociceptina. Todos ellos son receptores metabotrópicos de siete hélices transmembrana acoplados a proteínas G que, tras su activación:

- Inhiben la adenilato ciclasa y, por lo tanto, la síntesis de adenosín monofosfato cíclico (AMPc).
- Abren canales de potasio (K^+) sensibles al voltaje en las neuronas postsinápticas.
- Cierran canales de calcio (Ca^{+2}) dependientes de voltaje de las neuronas presinápticas.

Todo ello produce una hiperpolarización de la membrana, inhibiendo la actividad bioeléctrica neuronal y reduciendo la liberación de neurotransmisores.

Clasificación

Según el resultado directo de su afinidad y eficacia en la unión al receptor para que emita una señal, los fármacos opioides se

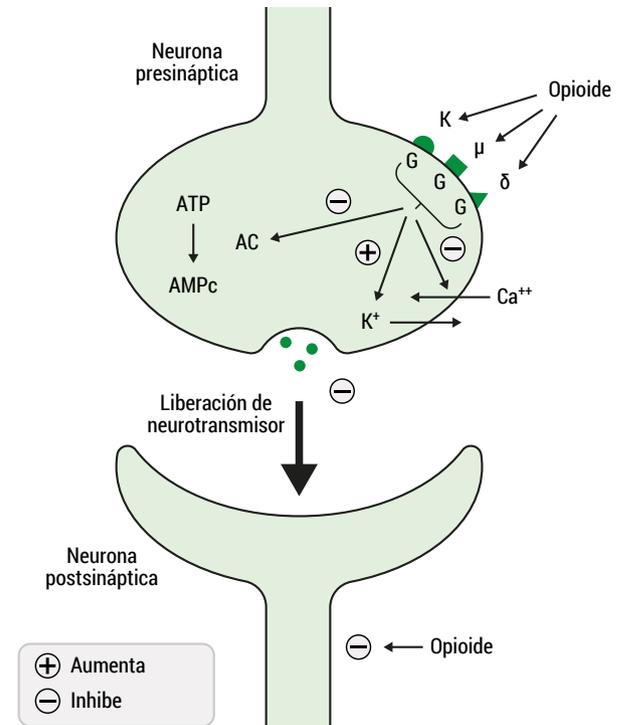


Figura 5-6. Mecanismo de acción de los fármacos opioides. AMPc: adenosín monofosfato cíclico; ATP: trifosfato de adenosina; Ca: calcio; G: glucosa; K: potasio.

clasifican en agonistas puros, agonistas-antagonistas, agonistas parciales y antagonistas.

Agonistas puros

Se comportan como agonistas exclusivos y totales sobre receptores mu (μ), mostrando la máxima actividad intrínseca. Producen analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, náuseas, vómitos, estreñimiento, aumento de la presión en las vías biliares, dependencia física, sedación, alteraciones endocrinas (liberación de prolactina, la hormona del crecimiento, inhibición de la hormona adrenocorticotropa [ACTH], la hormona luteinizante/la hormona foliculoestimulante [FSH]). Se clasifican en:

- **Opioides mayores:** se caracterizan por no tener techo analgésico, es decir, el grado de analgesia crece casi ilimitadamente con la dosis y podría alcanzar un techo antiálgico muy alto de no ser por sus efectos adversos. Aquí se encuentran la morfina, el fentanilo, la oxycodona y la metadona.
- **Opioides menores:** se caracterizan por poseer techo analgésico: la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol.

Agonistas/antagonistas mixtos

Son capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opiáceo. Sobre el μ se comportan como agonistas parciales o incluso como antagonistas, mientras que sobre el kappa (κ) lo hacen como agonistas. Su representante es la pentazocina. Tienen techo analgésico bajo y producen disforia y psicomimesis, que limitan mucho su utilización.

Tabla 5-5. Clasificación de los fármacos opioides según su acción en el receptor

Agonista puro		Agonista parcial	Antagonista puro
Morfina Codeína Petidina Tramadol Oxicodona	Fentanilo Sufentanilo Alfentanilo Metadona	Buprenorfina	Naloxona Naltrexona

Agonistas parciales

Actúan sobre receptores μ con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros. En presencia de un agonista puro, pueden comportarse también como antagonistas. En este grupo, se encuentra la buprenorfina. Tienen techo analgésico.

Antagonistas puros

Tienen afinidad por todos los receptores opiáceos ($\mu > \delta > \kappa$), pero carecen de actividad intrínseca. Compiten con los agonistas por el receptor, desplazando a éstos, y sirven para evitar sus efectos secundarios. Son la naloxona y la naltrexona.

En la **tabla 5-5** se puede observar la clasificación de los fármacos opioides según su acción en el receptor como agonista puro, agonista/antagonista, agonista parcial y antagonista puro.

La activación de MOR tiene un poderoso efecto analgésico, además de un efecto depresor sobre el centro respiratorio y está relacionado con la producción de dependencia.

La activación DOR produce también analgesia y ligera depresión respiratoria. Aumenta la actividad de la secreción endocrina y exocrina en el sistema digestivo y la contractilidad del músculo liso intestinal.

La activación KOR se relaciona con analgesia, miosis, sedación y ligera depresión respiratoria.

Acciones farmacológicas

Los principales efectos farmacológicos tras la administración de un agonista son: sedación, euforia, analgesia, náusea y vómito, miosis, supresión de la tos, depresión respiratoria, rigidez, estreñimiento, enrojecimiento facial y prurito, retención urinaria y la posibilidad de dependencia (tolerancia y abstinencia).

La tolerancia y dependencia física parecen deberse a una regulación por incremento de la adenilciclasa y del AMPc.

El efecto buscado con la utilización de estos fármacos es la analgesia y el resto de acciones farmacológicas son reacciones adversas.

Reacciones adversas de los opiáceos

Los opiáceos, como todos los fármacos, pueden producir diversos efectos adversos, por lo que conocerlos oportunamente permite su prevención y tratamiento. Cabe destacar las siguientes reacciones adversas por su frecuencia o por su gravedad:

- Depresión respiratoria: atención en pacientes con asma, EPOC o con aumento de la presión intracraneal.
- Sedación: más frecuente en ancianos. Tolerancia: desaparece en días.
- Miosis: diagnóstico en sobredosis.
- Náuseas y vómitos: estimulación del SNC (zona quimiorreceptora gatillo [ZQG]). RAM más frecuente: antieméticos.
- Gastrointestinal:
 - Aumento del tono miógeno del tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres, y retraso en el vaciamiento gástrico.
 - Estreñimiento: laxantes.
- Tolerancia: se instaura rápidamente. Tolerancia cruzada. Necesita aumento de dosis.
- Dependencia: síndrome de abstinencia.

Otros: retención urinaria, hipotensión, hipotermia.

Principales principios activos

A continuación, se describen los principales principios activos más utilizados dentro del grupo de los fármacos opioides.

Codeína

Está indicada para el tratamiento del dolor moderado, se encuentra en el segundo escalón terapéutico de la escala de la OMS, cuando los AINE y el paracetamol ya no son suficientes. Pese a ser agonista puro, presenta menor afinidad por receptores, produciendo menor depresión del SNC y menor farmacodependencia. Presenta efecto antitusígeno y produce estreñimiento.

Farmacocinética: presenta buena biodisponibilidad vía oral (100%). Su concentración máxima ($C_{máx}$) = 1 h vía oral y 30 min vía parenteral. Se concentra en los pulmones, los riñones, el hígado y el bazo. Se metaboliza en el hígado, produciendo morfina y norcodeína por el citocromo CYP2D6. Existe un escaso número de personas que carecen de este citocromo, por lo que la codeína puede resultar ineficaz.

Tiene indicación terapéutica como analgésico, en el dolor leve o moderado en combinación con AINE o paracetamol, como antidiarreico y como antitusígeno.

Tramadol

Al igual que la codeína, se encuentra en el segundo escalón terapéutico, indicado para dolor moderado. Es agonista de receptores κ y agonista parcial o antagonista de receptores μ opioides, produciendo: analgesia, miosis, hipotermia (κ , μ); menor depresión respiratoria (μ); cansancio, somnolencia, desorientación, mareo, vértigo y ansiedad (κ).

Modifica la actividad serotoninérgica y noradrenérgica de las vías nerviosas descendentes moduladoras del dolor, por lo que es efectivo en el dolor neuropático. Su potencia es 5-10 veces menor que la de la morfina y ligeramente superior a la de la codeína.

Se comercializa como mezcla racémica con acción analgésica sinérgica y efectos contrapuestos respecto a la depresión respiratoria, aportando menos reacciones adversas y escasa adicción.

Tema 5: Farmacología básica del dolor (analgésicos)

En cuanto a su farmacocinética, tiene buena absorción oral, presentando una biodisponibilidad del 68 %, tras dosis repetidas, ésta alcanza el 100 % por saturación del efecto de primer paso hepático. Se une un 20 % a proteínas plasmáticas y tiene un metabolito activo que alarga su vida media.

Las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, hipotensión.

Se presenta en preparados orales de liberación normal y retardada cada 12 o 24 h, preparados para la administración parenteral (s.c., i.m., i.v.) y rectal.

Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista parcial y presenta techo analgésico. Es 25-30 veces más potente que la morfina y posee una acción analgésica duradera.

El cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada.

Vía oral presenta una baja biodisponibilidad del 16 %; y vía sublingual, del 56 %. Se utiliza también en parche transdérmico.

RAM: depresión respiratoria, miosis, náuseas, vómitos, menos estreñimiento y no afecta a nivel cardiovascular.

Puede producir síndrome de abstinencia en enfermos que reciben crónicamente un agonista puro.

Oxicodona

La oxicodona es agonista mu, kappa y delta. Resulta más potente que la morfina en el tratamiento del dolor y también es eficaz para el tratamiento del dolor neuropático.

El perfil de efectos adversos es mejor que el de morfina.

Existen preparados de liberación inmediata y otros de liberación prolongada que permiten la administración dos veces al día.

Se dispone de la presentación oxicodona/naloxona. La naloxona actúa como tratamiento profiláctico del estreñimiento, bloqueando los receptores opioides en la zona intestinal (vía oral no se absorbe y hace efecto local), evitando así las reacciones adversas gastrointestinales de los opioides.

Morfina

La morfina como agonista μ produce las acciones farmacológicas analgésico, depresión respiratoria, inhibición de la motilidad intestinal, reducción de la secreciones, dependencia física y euforia. Y como Agonista κ : analgesia espinal, miosis, sedación.

Farmacocinética: tiene una absorción oral rápida pero variable. Su biodisponibilidad de 10-50 % por efecto de primer paso intestinal (EPP_{h,i}). Metabolismo hepático con metabolitos activos y circulación enterohepática. Excreción renal. Vía i.v. Efecto rápido pero fugaz: infusión. Pasa difícilmente la barrera hematoencefálica (BHE) y bien la placentaria. Es hidrófila y se excreta con la leche. Elevada UPP y tisulares.

Reservorio musculoesquelético

Dosificación: la primera dosis debe ser oral de 10 mg/4 h, para ir aumentando la dosis hasta conseguir la analgesia. Una vez conocida la dosis, dar comprimidos de liberación retardada:

- Programar formas de morfina prolongada y otras rápidas para rescate si hay dolor.
- Prevenir, en la medida de lo posible, la aparición de efectos secundarios.
- Se recomienda la prescripción de un laxante de forma profiláctica.

No presenta techo analgésico, excepto por la aparición de efectos secundarios que deben controlarse periódicamente y que pueden indicar la necesidad de cambio del tratamiento.

Efectos adversos: mioclonías multifocales, *delirium*, somnolencia persistente, diaforesis profusa, náuseas y vómitos persistentes.

Analgesia controlada por el paciente. Es una técnica que permite al paciente autoadministrarse una cantidad determinada de opiáceo cuando aparece el dolor, por medio de un aparato computarizado:

- Este dispositivo está dotado de un sistema de seguridad que impide la autoadministración del fármaco si no ha transcurrido, desde la dosis precedente, un período de tiempo fijado previamente (tiempo de seguridad).
- La morfina, por su acción de duración intermedia es el fármaco de elección para iniciar tratamiento con opioides mayores.

Interacciones farmacológicas

Es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas que se pueden dar con la medicación que utilice de manera concomitante el paciente, principalmente:

- Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) incrementan los efectos de los opioides.
- Los depresores del SNC, el alcohol y los relajantes musculares, potencian la depresión respiratoria.
- Se reduce la eficacia de los diuréticos al aumentar la liberación de ADH.

Precauciones

Hay que prescribir con precaución la morfina en las siguientes situaciones fisiológicas y patológicas:

- Neonatos. Bajo monitorización por riesgo de depresión respiratoria.
- Embarazadas y lactantes:
 - Atraviesa la BHE y puede producir depresión respiratoria y alteraciones cardíacas en el neonato, además de síndrome de abstinencia.
 - No se usa como analgésico en el parto.
 - Puede suprimir la secreción láctea. Su concentración en leche es baja.
- Ancianos: debido a su menor aclaramiento, hay riesgo de acumulación.
- Insuficiencia renal e insuficiencia hepática: hay que monitorizar los niveles plasmáticos.

Aplicaciones terapéuticas

Las aplicaciones terapéuticas más comunes de la morfina son: en el dolor agudo postoperatorio, dolor severo crónico y como sedante y analgésico en cuidados intensivos.

Tapentadol

El tapentadol es una molécula nueva con acción central y mecanismo de acción dual: agonista μ (MOR) e inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NRI). Produce una analgesia comparable a la de los opioides mayores. La molécula fue sintetizada mediante un diseño racional de fármacos, buscando una molécula que tuviera una actividad dual sinérgica:

- MOR: reduciendo la vía ascendente de transmisión del dolor al inhibir los receptores μ opioides, relevante en el dolor agudo nociceptivo.
- NRI: aumentando la inhibición de la vía descendente del dolor mediada por noradrenalina, implicado en el dolor crónico neuropático.

Debido a la combinación de mecanismos de acción, es eficaz y funciona tanto en el tratamiento del dolor agudo como en el crónico. Existen formas de liberación inmediata o prolongada y es una alternativa equivalente, e incluso más útil que otros analgésicos opioides en el dolor neuropático.

Resulta un fármaco más aceptado por el paciente y sufre menos fracaso terapéutico. Las reacciones adversas, asociadas al agonismo del receptor μ , disminuyen significativamente, ya que, al tener efecto sinérgico con NRI, se necesita menos cantidad de opioide (40% de agonista opioide en esta molécula con efecto similar al 100% del opioide sólo).

La Agencia Británica de Medicamentos (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ha informado que el tapentadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral de convulsiones, por ejemplo, antidepresivos y antipsicóticos. También se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando el tapentadol se usa en combinación con antidepresivos serotoninérgicos.



- El tratamiento del dolor oncológico debe incluir siempre dosis de opioides de rescate para el control del dolor irruptivo.
- Hay que tener siempre en cuenta los efectos secundarios de los opioides y prevenirlos.
- La rotación o el cambio de opiáceos es una alternativa terapéutica para mejorar la relación entre la eficacia analgésica y la aparición de efectos secundarios de tratamiento opiáceo.
- Se deben pautar antieméticos y laxantes para prevenir los efectos adversos.

Titulación de opioides

La titulación consiste en el ajuste gradual individualizado de dosis hasta conseguir la mínima dosificación efectiva que permita un adecuado control del dolor, sin efectos secundarios intolerables, en pacientes que inician tratamiento con opioides.

El objetivo al alcanzar la dosis eficaz debe ser la administración regular de fármacos de liberación sostenida o transdérmicos (excepto en el dolor irruptivo) siempre con rescates. No eternizar los escalones terapéuticos ni las dosis ineficaces.

Una vez conseguida la dosis mínima eficaz, se pasa a formas de liberación prolongada con rescates del 10% de dosis

basal diaria. En caso de imposibilidad para el control de los síntomas o de aparición de efectos adversos intolerables, se debe plantear la rotación de fármacos o el cambio de vía de administración.

Otros fármacos analgésicos

Otros fármacos analgésicos con diferentes mecanismos de acción introducidos recientemente en terapéutica son los siguientes:

Ziconotida

Ziconotida es un análogo sintético de un omega (ω)-conopeptido encontrado en el veneno de la serpiente marina *Conus magus*. El péptido es un bloqueante de los canales de calcio de tipo N (BCCN) que se encuentran en los terminales nerviosos presinápticos responsables del procesamiento medular del dolor. Inhibe la corriente de calcio sensible al voltaje en las vías aferentes nociceptivas y, en consecuencia, la liberación de neurotransmisores (incluida la sustancia P) y, por tanto, la señalización medular del dolor.

Se trata de una opción terapéutica para el tratamiento del dolor crónico severo en pacientes que no obtienen una analgesia adecuada al tratamiento convencional o que sufre reacciones adversas intolerables con los opioides sistémicos.

Ziconotida se debe administrar en perfusión continua a través de un catéter intratecal, utilizando una bomba de perfusión mecánica externa o implantada interna capaz de liberar un volumen de perfusión exacto. Dado que el riesgo de meningitis secundaria al cateterismo prolongado del espacio intratecal es mayor utilizando un sistema de perfusión por catéter externo, para administrar ziconotida durante períodos prolongados, se recomiendan sistemas internos.

Indicaciones del tratamiento del dolor refractario en pacientes con:

- Dolor nociceptivo y neuropático (neuropatía diabética, etcétera).
- Dolor oncológico que ya ha sido tratado con fármacos de primera (morfina) y segunda línea (morfina + bupivacaína/morfina + clonidina) vía intratecal y no ha sido suficiente para controlar su dolor.

Clonixino

El clonixino lisina es un antiinflamatorio no esteroideo, con acción analgésica predominante. Este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas en el tejido periférico mediante la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa. Dicha acción es predominante sobre la acción de la enzima catalizadora de la síntesis de prostaglandinas mediadoras de la inflamación (COX-2) con menor actividad sobre la enzima catalizadora de la síntesis de prostaglandinas de la mucosa gastrointestinal y de los riñones (COX-1). Clonixino lisina inhibe la formación de los productos derivados de la 5-lipooxigenasa que han demostrado ser ulcerogénicos. A diferencia de otros AINE, cuya acción inhibitoria del tromboxano A_2 sigue activa después de 48 horas, el tiempo de inhibición de clonixino lisina sobre tromboxano A_2 es inferior a 6 horas.

La absorción de clonixino lisina por vía oral es rápida y no se ve modificada ni por la edad ni por la ingestión de alimentos.

Cannabinoides

La principal sustancia psicoactiva de la planta del *Cannabis sativa* L. es uno de los cuatro estereoisómeros del delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), también se denomina dronabinol. En menor cantidad, posee ácido delta-9-THC, delta-8-THC, cannabidiol y cannabinol.

Actualmente hay dos tipos principales de medicamentos autorizados que contienen delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol). Uno de estos tipos es un preparado de cannabis denominado Sativex que contiene, a partes aproximadamente

iguales, la sustancia psicoactiva Δ 9-THC y cannabidiol y que no tiene propiedades psicoactivas. Sativex se utiliza para tratar la espasticidad que causa la esclerosis múltiple. El segundo tipo contiene solamente Δ 9-THC como principio activo y se utiliza para tratar la anorexia asociada con la pérdida de peso en los pacientes que padecen sida y las náuseas y vómitos ocasionados por la quimioterapia antineoplásica, que no responden suficientemente a los tratamientos antieméticos habituales. Los efectos terapéuticos y adversos del Δ 9-THC sintético son indistinguibles de los del Δ 9-THC extraído de la planta de cannabis. Todos estos medicamentos se toman por vía oral y su uso está autorizado en varios países. De acuerdo con los datos disponibles, estos medicamentos que contienen Δ 9-THC no causan dependencia y no se desvían con fines distintos de los médicos.

★ CONCLUSIONES

- Según la OMS, «se manejará el tratamiento del dolor de manera escalonada, teniendo en el primer escalón terapéutico fármacos como paracetamol, metamizol y AINE que se pueden combinar entre sí al actuar cada uno de los tres por diferentes mecanismos de acción.
- Los opioides débiles aparecen en el segundo escalón terapéutico y se pueden asociar también a los anteriores.
- En el tercer escalón, están los opioides mayores sin techo analgésico.
- Es muy importante valorar el beneficio/riesgo de cada opción terapéutica de forma individualizada en cada paciente según sus características y patologías asociadas y vigilar las posibles reacciones adversas.
- Dado el amplio arsenal terapéutico disponible para tratar el dolor, es muy importante pautarlo a las dosis necesarias y durante el tiempo requerido para que el efecto analgésico sea eficaz».

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno y dexibuprofeno: recomendaciones de uso. En: aemps.gob.es. AEMPS; 13 Abr 2015.
- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105-18.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. 2019. Madrid: CGCOF; 2019.
- Jin Lee H; Cantú SM; Peredo HA, Puyó AM, Donoso A. Prostanoides: un viaje a lo largo de su evolución histórica y aplicaciones clínicas. *Ciencia e investigación.* 2017;67:13-22.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velazquez. *Farmacología Básica y Clínica.* 19ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2018.
- Marco Tejon E, Marcos Pérez G, Martí Gil C, Lara Olivares R, Caniego Rodrigo MD, Barreda Hernández D. Fundamentos para una prescripción segura de AINES: riesgo cardiovascular, riesgo gastrointestinal y complicaciones renales. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha.* 2016;7:1-11.
- Rane MA, Gitin A, Fiedler B, Fiedler L, Hennekens CH. Risks of Cardiovascular Disease and Beyond in Prescription of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Show less. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25:3-6.