

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y PARACETAMOL EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUGS AND PARACETAMOL IN PAIN TREATMENT

ANTIINFLAMATORIO EZ- ESTEROIDEOAK ETA PARAZETAMOLA MINAREN TRATAMENDUAN

Vicente Ortiz-Pereda (1), Maite López (1), Agustín Arroita (1), Luciano Aguilera (2), Jon Azkue (3), F. Torre-Mollinedo (4), A. Isla-Baranda (5)

(1) Unidad del Dolor del Hospital de Basurto. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Bilbao. Bizkaia. España. UE

(2) Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital de Basurto. Bilbao. Bizkaia. España. UE

(3) Profesor adjunto al Departamento de Neurociencias, Escuela de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco. Leioa. Bizkaia. España. UE

(4) Unidad del Dolor del Hospital de San Eloy. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Barakaldo. Bizkaia. España. UE

(5) Unidad del Dolor del Hospital de Galdakao-Usansolo. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Galdakao. Bizkaia. España. UE

RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el PARACETAMOL incluye un grupo de fármacos con estructuras químicas diferentes que forman junto a la medicación coadyuvante el primer escalón del tratamiento del dolor propuesto por la OMS o que complementa la analgesia en los demás escalones. Estos medicamentos poseen un mecanismo de acción periférico sobre el proceso inflamatorio y también central minorando la transmisión del impulso doloroso. Se estudia su eficacia en los diversos tipos de dolor. Se discutirá la posibilidad de obtener analgesia con estos fármacos valorando las distintas familias de los mismos y sus características farmacológicas específicas, incluyendo los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2. Se revisan los efectos adversos de estos medicamentos en especial sus acciones en el sistema gastrointestinal, renal, cardiovascular, hepático y hematológico, sus reacciones de hipersensibilidad y posibles interferencias medicamentosas. Por último se sugiere una guía para su uso correcto.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, dolor agudo, dolor crónico, dolor oncológico, analgesia, efectos adversos.

SUMMARY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and PARACETAMOL include a group of medications with different chemical structures which form, together with coadjuvant medication, the first step in pain treatment proposed by the OMS or which complements analgesia in other steps. These medications have a peripheral mechanism which acts on the inflammation and a central one which decreases pain transmission. A discussion will take place over the possibility of obtaining analgesia with these drugs valuing their different families and their pharmacological characteristics, including new selective COX-2 inhibitors. These medications' adverse effects are revised, especially their actions in the gastrointestinal, renal, cardiovascular, hepatic, and hematological systems, their hypersensitivity reactions and possible medicinal interferences. Finally, a guideline of correct use is suggested.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, acute pain, chronic pain, cancer pain, analgesia, adverse effects.

LABURPENA

Antiinflamatorio ez esteroideoek (AIEE) eta paracetamolak egitura kimiko ezberdineko farmako talde bat osatzen dute. MOEk proposatutako minaren tratamendu-eskeileraren lehenengo maila osaten dute, sendagai osagarriekin batera, eta eskailararen gainontzeko mailetan ere analgesia osatzeko erabiltzen dira. Sendagaion eragina periferian gauzatzen da, inflamazioan bertan, baina eragina dute baita erdiko nerbio sisteman ere, minaren garraio sinaptikoa eragotziz. Lan honetan min mota ezberdinetan duen eragina aztertzen da. Analgesia lortzeko duten ahalmena izango da hizpide, familia ezberdinen farmakologi ezaugarri bereziak aintzat hartuz, eta COX-2ren berariazko eragotzleak ere aztertuz. Sandagai hauen albo eraginak aztertzen dira, batez ere digestio-aparatuan, gernu aparatuan, bihotz eta hodi aparatuan, gibelean eta odolean dituen eraginak, eta baita sortzen dituzten hipersentsibilitate erreakzioak eta beste farmakoezikiko elkarreaginak ere.

Azkenik, sendagaiok egoki erabiltzeko jarraibideak proposatzen dira.

Hitz gakoak: Antiinflamatorio ez- esteroideoak. Paracetamola. Min akutua. Min kronikoa. Min tumorala. Analgesia. Eragin desiragaitzak.

Correspondencia:

Vicente Ortiz-Pereda

Servicio de Anestesia, Reanimación y tratamiento del Dolor. Hospital de Basurto.

48013 Bilbao, Bizkaia, España UE.

Correo electrónico: vortip@gmail.com

Enviado: 05/03/07 Aceptado: 07/04/07

Introducción:

Este conjunto heterogéneo de medicamentos va a tratar el síntoma dolor, sobre todo el dolor agudo nociceptivo, fundamentalmente los AINES clásicos y los inhibidores de la COX 2 que actúan sobre la cascada inflamatoria. En el dolor del cáncer el objetivo de estos fármacos es controlar el dolor, provocando el mínimo de efectos adversos, para conseguir mejorar la capacidad física, psíquica y social del enfermo obteniendo una elevación de su calidad de vida (1). El empleo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y del paracetamol va tener un valor relativo (2) en el dolor oncológico presentando dos indicaciones: la primera cuando éste es de carácter suave a moderado, según la escalera analgésica propuesta por la OMS (3) (**Fig.1**) y la segunda es cuando el dolor está provocado por metástasis óseas o por inflamación de tejidos blandos y musculoesqueléticos, sirviéndonos como medicación coadyuvante de los analgésicos opioides, facilitando el reducir sus dosis (4).

Entre los diversos AINES y el paracetamol existen diferencias importantes tanto en su forma de actuar como en su capacidad de producir efectos secundarios y adversos, un adecuado conocimiento nos va ayudar a usar el más indicado para el tipo de dolor específico que tiene el enfermo al que vamos a pautar el tratamiento analgésico.

Mecanismo de acción

Los AINES son agentes con efectos antiinflamatorios y analgésicos mediados por un mecanismo periférico de inhibición del enzima ciclooxigenasa (COX) que facilita el paso de ácido araquidónico (**Fig.2**) a endoperoxido PGG₂ disminuyendo la síntesis de prostaglandinas (5,6) y tromboxanos, resultando de dicha acción la reducción de la concentración tisular de compuestos capaces de sensibilizar o activar los nociceptores periféricos. Además poseen un efecto inhibitor de la COX a nivel del sistema nervioso central reduciendo la formación de prostaglandinas en la médula espinal y en el cerebro disminuyendo los procesos de sensibilización central (7,8). Hoy en día se conoce la existencia de dos isoformas del enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), la COX-1 es una forma constitutiva con funciones fisiológicas en la homeostasis normal (es la responsable de la producción fisiológica de prostaglandinas), estando implicada en procesos protectores gástricos, renales etc., y la COX-2 es inducida por la respuesta inflamatoria, por citocinas, mitógenos y endotoxinas y es la responsable de la elevada producción de prostaglandinas durante la inflamación (9). Todos los AINES van a poseer un cociente de inhibición entre COX-1 a COX-2 específico que generalmente se expresa como la concentración del fármaco capaz de inhibir la actividad del enzima al 50%, y según

Fig. 1. Escalera Analgésica para el dolor oncológico propuesta por la OMS.

esta capacidad se han hecho clasificaciones de los diversos AINES. Tendremos un grupo con cociente bajo que son los inhibidores no selectivos de ambas enzimas, otro grupo que presenta cocientes intermedios que son los inhibidores COX-2 preferenciales y otro con cocientes altos que son los inhibidores selectivos (**Tabla I**) (10,11,12). Algunos además inhiben (in vitro y en animales) el enzima lipooxigenasa con un papel importante en el metabolismo del ácido araquidónico que pasa a hidroxiácidos y leucotrienos que son factores quimiotácticos que contribuyen al dolor y a la inflamación, entre ellos el diclofenac y la indometacina.

La literatura reciente sugiere la existencia de mecanismos analgésicos de acción central independientes de su acción antiinflamatoria periférica inhibiendo la actividad nerviosa inducida por aminoácidos excitadores (glutamato) o taurinas (sustancia P) (13). Algunos sugieren que pueden actuar como inhibidores del N-methyl-D-aspartato (NMDA) reduciendo los fenómenos de hiperalgesia mediados por estos receptores (4).

El paracetamol (Acetaminofen) posee una acción analgésica y antipirética, siendo su actividad antiinflamatoria muy escasa o nula (14). Su mecanismo de acción no está bien conocido, pero cada vez parece más claro que su acción es a nivel de sistema nervioso central y esta

Fig. 2. Cuadro del ácido araquidónico

acción se relaciona con la inhibición de la producción de prostaglandinas (15) o bien hay autores que sugieren un mecanismo serotoninérgico por estimulación de las vías descendentes serotoninérgicas (16,17) y su acción antipirética la realiza inhibiendo la síntesis de las mismas a nivel hipotalámico (18).

Indicaciones y eficacia

Estos medicamentos solos o acompañados de medicación coadyuvante forman la primera línea de tratamiento, el primer peldaño de la escalera del tratamiento del dolor

Tabla I: Selectividad de inhibición COX-2 (Se expresa como el cociente de la concentración necesaria para inhibir la actividad del enzima el 50% COX1/COX2).

Tabla II: Clasificación química de los AINES y el paracetamol y su dosificación.

propuesta por la OMS (**Fig.1**), Son analgésicos eficaces en el dolor oncológico tanto a dosis única como en tratamientos continuados (19), aunque algunos autores refieren una eficacia en tratamientos monoterápicos escasa (20) y que su valor mayor es en combinación con otros analgésicos. Son efectivos en el dolor suave y moderado, generalmente se administran vía oral, no causan dependencia física, ni se produce tolerancia con su administración repetida, sin embargo su problema estriba en que poseen un techo analgésico por encima del cual incrementando las dosis no incrementamos la analgesia (21). Son especialmente útiles en el dolor de las metástasis óseas ya que éstas pueden inducir la producción de pros-

taglandinas que causan osteólisis y bajan el umbral doloroso, y estos fármacos son potentes inhibidores de las mismas. Además presentan una acción antitérmica por vasodilatación periférica y a nivel central en el centro termorregulador disminuyendo la producción de prostaglandinas provocada por pirógenos.

Diferencias Farmacológicas

Los AINES existentes pertenecen a diversas familias químicas (**Tabla II**). En la actualidad no existen datos concluyentes que indiquen la superioridad de unos sobre otros

en cuanto a producción de analgesia (22), por tanto la selección del agente a emplear va a realizarse en función de las propiedades farmacológicas del analgésico específico y las características del paciente al que vamos a administrárselo.

En principio el agente de primera elección, OMS en 1996 en dolor de cáncer (23), Colegio Americano de Reumatólogos en el dolor osteoartístico (24), Liptom en el dolor de la migraña (25), por su eficacia y su menor incidencia de efectos adversos, es el paracetamol (acetaminofeno) a dosis de 500mg a 1gr cada 4 a 6 horas con una dosis máxima de 90mgr/kg al día, ya que a estas dosis no ocasiona toxicidad hepática. El problema de este agente es la carencia de efecto antiinflamatorio ya que no inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico, sin embargo su potencia analgésica y antitérmica es similar al ácido acetilsalicílico y otros AINES. Se ha discutido si se puede asociar paracetamol con AINES, en principio su mecanismo de acción preferentemente a nivel central y los AINES fundamentalmente periférico nos lleva a pensar en la posibilidad de un efecto sumatorio, sin embargo no hemos encontrado trabajos que reflejen aumento de eficacia de su empleo conjunto. Recientemente se ha estudiado en dolor experimental apoyando la tesis de efecto sumatorio (26).

En el dolor oncológico sea de tipo óseo, inflamatorio, por compresión de tejidos, o por irritación peritoneal o pleural se recomienda un AINE. Para decidir cual debemos emplear, en general se recomienda manejar pocos, conocerlos bien y administrarlos a dosis adecuadas inicialmente bajas, generalmente se estima que a los cinco días a una semana ya han conseguido su efecto techo, entonces sino logramos el objetivo analgésico deseado, los administraremos a dosis altas. Como pauta inicial si el enfermo no tiene ningún riesgo añadido nos guiaremos por sus efectos adversos (menos ibuprofén, salsalato) y por su comodidad de administración (vida media más larga o fórmulas de liberación retardada, fórmulas de administración IV, IM, rectal y tópica). Si el enfermo presenta factores de riesgo tendremos que individualizar el fármaco que precisa, en general si son mayores de 60 años se recomienda agentes de vida media corta, si hay antecedentes de toxicidad gástrica, renal u otros, usaremos, como se revisará más adelante, el que mejor corresponda. Existen en el momento actual varios fármacos con capacidad de inhibición específica del isoenzima COX2: unos con inhibición preferencial: meloxicam, nimesulida y otros con inhibición selectiva como el celecoxib y rofecoxib, que en teoría provocan menor daño de la mucosa gástrica y menor afectación de la función renal, sin embargo, no puede afirmarse con toda seguridad que no sean afectados estos sistemas por estos agentes farmacológicos (27), sobre todo con el meloxicam y la nimesulida que a altas dosis parecen inhibir también la COX1 (28), en cuanto a los inhibidores selectivos el rofecoxib ha sido

retirado por el laboratorio fabricante en relación con el aumento de efectos adversos a nivel cardiovascular, por lo cual la seguridad a día de hoy no está aún bien aclarada. Efectos adversos:

Gastrointestinales: El sistema gastrointestinal es el lugar más común de localización de los efectos adversos de los AINES pudiendo provocar alteraciones en cualquier parte del mismo (29). Se asocian con un incremento de 5 veces más de úlceras gástricas y con 3 veces más de complicaciones como resultado de la lesión, la úlcera duodenal no parece incrementarse. Por ello todos los AINES menos el paracetamol están relativamente contraindicados en personas que presentan esta patología. El riesgo está incrementado cuando existe Hª previa de úlcera o de sangrado tras la administración de AINES, en personas mayores de 65 años, el uso de dosis altas y periodos prolongados, la administración conjunta de corticoesteroides, anticoagulantes y posiblemente el hábito alcohólico o tabáquico (30). Todos los AINES pueden causar toxicidad gastrointestinal sin embargo existe variación en la frecuencia y en la severidad siendo los de mayor riesgo el meclofenamato, ketoprofén, indometacina, y piroxicam y los de menor el salsalato y el ibuprofén, la aspirina, el sulindac, naproxén y diclofenac estarían en una posición intermedia (31), no se incluyen los nuevos inhibidores de la COX2 como el Rofecoxib, Celecoxib que en principio serían más seguros a este nivel(28) y en menor medida el meloxicam y la nimesulida.

En cuanto a los agentes gastroprotectores podemos destacar al Misoprostol que parece ser capaz de prevenir las úlceras gástricas y duodenales, demostrado por gastroscopia (32), por ello es un agente a usar como prevención en pacientes de alto riesgo (pacientes > 60 años con antecedentes de úlcera péptica, en pacientes que están siendo tratados con tratamientos anticoagulantes o con corticoesteroides). También se han propuesto los antihistamínicos H2 que se han demostrado eficaces para reducir la incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes con artritis reumatoide o artrosis tratados con AINE. Un meta-análisis de los ensayos clínicos realizados con ranitidina (150 mg cada 12 h) demostró sólo una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de úlcera duodenal (33). En un ensayo clínico, la famotidina a dosis elevadas (40 mg cada 12 h, cuando la dosis recomendada para el tratamiento de la úlcera es de 20-40 mg al día), se ha mostrado eficaz para prevenir ambos tipos de úlcera (34). Por último y el más recomendable en el momento actual debido a su mayor tolerancia, son los inhibidores de la bomba de protones (35) (el más utilizado el omeprazol) que son eficaces en la prevención de las lesiones gastro-duodenales inducidas por AINE y presentan una buena tolerancia. Dos ensayos clínicos recientes confirman su eficacia en esta indicación. En el primero, en pacientes que precisaban tratamiento con AINE y presentaban lesio-

nes ulcerosas gastroduodenales. Se observó que una vez curadas, y continuando el tratamiento con AINE, el omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses fue más eficaz que misoprostol (200 µg 4 veces al día) en la prevención de las recidivas de las lesiones, sobre todo las duodenales, y mejor tolerado (36). En el segundo, pacientes que requerían tratamiento con AINE y presentaban lesiones ulcerosas, una vez curadas estas y continuar el tratamiento con AINE y omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses fue más eficaz que ranitidina (150 mg 2 veces al día), en la prevención de las recidivas gástricas y duodenales (37).

Además de lesiones gastroduodenales los AINES pueden provocar alteraciones en todo el tránsito gastrointestinal ocasionando úlceras y estenosis en el esófago, en intestino delgado y en el colon pueden ocasionar también varios tipos de colitis sobre todo los ácidos fenámico y mefenámico (29).

Renales: Aproximadamente entre un 1% a un 5% de los pacientes expuestos a los AINES desarrollan diversos síndromes de toxicidad renal (38). A nivel renal es donde se sintetizan las prostaglandinas, se liberan y se degradan, los AINES van a inhibir su producción inhibiendo el enzima COX-1 y potencialmente al COX-2 cuya actividad puede tener una significación importante en los mecanismos compensadores de la hemodinámica renal y en la homeostasis hidroelectrolítica (39). El paciente con disminución de la función renal tiene un aumento de la actividad vasoconstrictora generado por el incremento de del sistema renina-angiotensina y de las catecolaminas y del sistema adrenérgico, la compensación renal se hace produciendo prostaglandinas vasodilatadoras pero si esto lo bloqueamos con los AINES se ocasiona un brusco compromiso de la función renal.

Los AINES pueden provocar Fracaso renal agudo de causa hemodinámica: Es la forma más común de daño provocado por los AINES. Está relacionado con la dosis y se desarrolla en pacientes predispuestos, no se asocia con daño estructural y usualmente es reversible. Algunas condiciones clínicas como insuficiencia cardiaca congestiva (40), cirrosis e insuficiencia renal precisan de la acción vasodilatadora de las prostaglandinas para mantener la perfusión renal, en estas patologías existe un riesgo especial de provocar una lesión isquémica renal. El sulindac y los agentes de vida media corta parece aunque hay resultados contradictorios los más seguros a nivel renal (41) Otra forma de daño renal por los AINES es la nefritis intersticial aguda o crónica que no se suele asociar a factores de riesgo (42) su clínica principal es la proteinuria que se puede acompañar de FRA no oligúrico. La nefropatía crónica por analgésicos produce una necrosis papilar y una nefritis crónica intersticial y se asocia a toma de grandes dosis de analgésicos principalmente fenacetina (hasta 2 y 3kg), la patogenia parece estar en el acumulo medular de metabolitos tóxicos disminuye el flujo medular de sangre produciéndose un proceso de destrucción

medular centrifugo, la clínica suele ser proteinuria leve (0,5 a 2gr día) piuria estéril, dolor de cabeza, dolor crónico no específico, hipertensión, dispepsia, necrosis papilar confirmada por pielografía IV (80-90%) y cáncer vesical (10%) de las que son mujeres el 85%. Parecen ser menos frecuentes con Sulindac, Piroxicam y Etodolac .

Las prostaglandinas inhiben el efecto hidrosmótico de la hormona antidiurética y modulan la absorción de cloruro por el asa de Henle, entonces en presencia de AINES existe un incremento de la absorción de sal por el asa y una disminución en la absorción de agua por el tubo colector que puede provocar edema e hiponatremia y puede interferir en el control de la hipertensión (43). Las prostaglandinas participan en la regulación de la excreción de potasio incrementando la liberación de renina, por ello no es sorprendente que los AINES puedan disminuir la liberación de renina, reduciendo la liberación distal de sodio y subsecuentemente causar hiperkalemia.

Hepáticas: Es rara la hepatotoxicidad, se asocia al paracetamol, aspirina y pirazolonas. El paracetamol produce una hepatotoxina, relacionada con la dosis (generalmente cuando se a dosis mayores que las terapéuticas, como en las intoxicaciones), que causa necrosis hepática fulminante y la produce por acción de un metabolito que surge cuando el paracetamol se metaboliza por oxidación del citocromo P-450 produciéndose N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI) que se detoxifica uniéndose a glutatión y se excreta por orina, pero cuando se excede la capacidad de conjugación con el glutatión (los alcohólicos tienen disminuidos los depósitos de este agente) se produce la necrosis hepática (44). La neutralización se realiza con dadores de radicales SH como la acetilcisteína (45).

Hematológicas: Todos AINES excepto el paracetamol producen inhibición reversible de la agregación plaquetaria y la aspirina de manera irreversible, lo consiguen inhibiendo la formación del trombosano A2 un eicosanoide activador de las plaquetas y vasoconstrictor (46). A dicho nivel el efecto más importante, aunque raro, es la agranulocitosis, siendo los que más la producen la indometacina y los derivados de la fenilpirazolona, también pueden ocasionar anemia aplásica y trombopenia (47). La intoxicación por fenacetina puede causar metahemoglobinemia.

Broncoespasmo: se asocia con la administración de aspirinas y otros AINES. La prevalencia de la sensibilidad a AINES en adultos asmáticos es del orden de un 5 a un 10% (48).

Acciones cardiovasculares: Son las más estudiadas en la literatura actual y existen diversas controversias, en general los que más problemas ocasionan parecen ser los inhibidores selectivos de la COX 2 que parecen aumentar, sobre todo con su uso prolongado, el numero de infartos de miocardio, cerebrales y el índice de trombosis, esa fue la causa que determinó la retirada del rofecoxib y la reco-

mendación de su uso restringido por la FDA (49). No obstante parece que el resto de AINES también puede incrementar el riesgo, algunos incluso más que los inhibidores de la COX 2 (50). Lo que si se puede decir a la luz de la literatura actual es que el riesgo está especialmente aumentado en pacientes con historia de infarto previo tanto con los inhibidores de la COX 2 como con los AINES tradicionales a dosis altas (51). Un hecho importante a reseñar es que pueden interferir con la labor protectora de la aspirina que también es AINE y presenta una acción claramente cardioprotectora (los que más interfieren esta acción son el ibuprofeno, el flurbiprofeno y el que menos parece ser el naproxeno), para evitar esto si se debe dar el AINE y existe alto riesgo cardiovascular según la recomendación de expertos debiera darse clopidogrel y naproxeno (52). Recientemente la FDA alerta diciendo que el ibuprofeno interfiere con la inhibición plaquetaria irreversible de la Aspirina compitiendo por los mismos lugares (400mg con 81mg), Esta interferencia desaparece casi entera a las 8 horas de administrar el Ibuprofeno o si la Aspirina se ha tomado 30 minutos antes (53).

Interacciones:

Son muy numerosas, sobre todo en ancianos y cuando existen enfermedades sistémicas. También aparecen con la coadministración de anticoagulantes ya que pueden desplazarlos aumentando el tiempo de protrombina posibilitando la aparición de hemorragias por su capacidad de provocar erosiones gástricas, con las sulfonilureas, anti-convulsivantes, diuréticos (reduciendo su acción), amino-glucósidos, litio y antihipertensivos (disminuyendo su efecto).

Por último debe recordarse que las asociaciones pueden propiciar la aparición de fenómenos de hipersensibilidad

Bibliografía:

- 1.-Practice Guidelines for Cancer Pain Management A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Cancer Pain Section. Anesthesiology 1996; 84:1243-57
- 2.- Levy, Michael H.. Drug Therapy: Pharmacologic Treatment of Cancer Pain. New England Journal of Medicine, 1996; 335:1124-1132
- 3.-World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
- 4.-Jenkins CA, Bruera E.. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients.
- 5.-Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action from aspirin-like drugs. Nature New Biology 1971; 231: 232-239
- 6.- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;104: 25-85.
- 7.- Jurna I, Brune K. Central effect of the nonsteroidal antiinflammatory agents, indomethacin, ibuprofen and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurones of the rat thalamus. Pain 1990; 41: 71-80.

Guía de uso de AINES en el tratamiento del dolor

Valoración adecuada:

- Definir el síndrome doloroso, estado funcional, alteraciones psicosociales y enfermedades intercurrentes.
- Considerar la eficacia del AINE en el síndrome doloroso específico y su papel en el tratamiento multidisciplinar.

Sección del agente:

- Evitar los AINES, si es posible, en pacientes con gastroduodenopatía, diátesis hemorrágica, Insuficiencia Renal, hipertensión, encefalopatías severas y fallo cardiaco. Evitar el paracetamol en pacientes con enfermedad hepática.
- Si el AINE está claramente indicado en un paciente con relativa contraindicación, considerar el paracetamol y si se precisa efecto antiinflamatorio usar uno con larga experiencia y con buen perfil de seguridad (ibuprofén, un salicilato no acetilado). Si hay patología renal usar sulindac.
- En todos los pacientes considerar que existen diferencias selectivas en su toxicidad .
- Considerar los efectos de la administración de otras drogas con posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- Considerar las variaciones interindividuales, ttos anteriores y preferencias.
- Conocer las preparaciones existentes.
- Conocer las diferencias de precio.

Selección de ruta:

- Usar la ruta menos invasiva.

Dosificación y titración de la dosis:

- Iniciar con dosis bajas y ajustar semanalmente o más a menudo.
- Incrementar la dosis hasta llegar a analgesia adecuada, techo de dosis o dosis máxima recomendada.
- Saber que después de unas semanas puede precisarse reevaluar eficacia.
- Para calcular el intervalo de dosis se deben considerar las propiedades farmacocinéticas y si es necesario ajustar las dosis a los ritmos circadianos del dolor y la inflamación.
- Revisar el tratamiento frecuentemente para evitar tomas de larga duración innecesarias.

Ensayo de AINES alternativos:

- Tomar nota de las variaciones de respuesta a varios AINES, considerar el empleo de otro si falla el anterior.

Monitorización de la toxicidad:

- Monitorizar regularmente el daño gastrointestinal, renal o hepático incrementando el control en ancianos o en enfermedades intercurrentes.

Profilaxis gastroduodenal:

- Considerar en pacientes > de 60 años y en Hª de enfermedad gastroduodenal, dolor abdominal, riesgo de sangrado, coagulopatía, el uso de OMEPRAZOL o MISOPROSTOL, si no fuera posible valorar un inhibidor selectivo de la COX-2.
- Si hay sangrado digestivo OMEPRAZOL 40mg cada 12h.

Riesgo cardiovascular:

- Considerar que el ibuprofén pueden inhibir el efecto cardioprotector de bajas dosis de aspirina, por ello puede ser más correcto usar naproxén o ibuprofén pero con clopidogrel más el inhibidor de la bomba de protones.

- 8.- Bjorkman R. Central antinociceptive effects of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand Supl* 1995; 103: 1-44.
- 9.-Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, et al. The induction and supresion of prostaglandin H2 synthasa (cyclooxygenasa) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-16740.
- 10.- Chan CC, Boyce S, Briedeau C, et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966;4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanona]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor: pharmacological and biochemical profiles. *J PharmacolExp Ther.* 1999;290:551-560
- 11.- Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenasa-1 and Cyclooxygenasa-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs *Am J Med.* 1998; 104: 423-421
- 12.- Gierse JK, Koboldt CM, Walker MC, Seibert K, Isakson PC. Kinetics basis for selective inhibition of cyclo-oxygenases. *Biochem J.* 1999; 44: 293A
- 13.-Gebhart, G.F., and McCormack, K.J. Neuronal plasticity. Implication for pain therapy. *Drugs*, 1994, 47 Suppl. 5:1-47.
- 14.- Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschaliere A. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs* 2003; 63 (spec n° 2): 1-4.
- 15.- Yask TL, Dirig DM, Malmberg AB : Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest* 1998;16: 509-527,
- 16.- Millan MJ Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
- 17.- Libert F, Bonnefont J., Bourinet E., Doucet E., Alloui A., Hamon M., Nargeot J, and Eschaliere A. Acetaminophen: A Central Analgesic Drug That Involves a Spinal Tropicsetron-Sensitive, Non-5-HT3 Receptor-Mediated Effect. *Mol Pharmacol* 2004; 66:728-734,
- 18.- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin syntetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetaminophenol). *Nature.* 1972; 240:410-411
- 19.- Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-2765.
- 20.- Schug SA. Dunlop R. Zech D. Pharmacological management of cancer pain.*Drugs.* 1992;43:44-53
- 21.- Inturrisi CE. Management of cancer pain. *Pharmacology and principles of management.* *Cancer* 1989;63:2308-2320.
- 22.- Tulder M van, Scholten RJ, Koes BW, Deyo RA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. A systematic review within the framework of cochrane collaboration back review group. *Spine*; 25:2501-2513
- 23.- World Health Organization. *Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability.* Geneva: World Health Organization 1996
- 24.- American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1905-1915.
- 25.- Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Archives of internal medicine* 2000; 160: 3486-3492.
- 26.- Miranda HF, Puig MJ, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006; 121: 22-28.
- 27.- Simon LS, MD. Biologic and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors compared with traditional NSAIDs. *Current Opinion in Rheumatology* 2000, 12:163-170.
- 28.- Feldman M and McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 Inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Annals Internal Medicine* 2000; 132:134-143.
- 29.-Cryer B. And Kimmey MB. Gastrointestinal Side Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *American Journal of Medicine.* 1998; 105 (1B): 20S-30S.
- 30.-Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991;115:787-96.
- 31.-Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *American Journal of Medicine.* 1998; 105(1B):31S-38S.
- 32.-Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM et al Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249
- 33.- French PC, Darekar BS, Mills JG, Wood JR Ranitidine in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastric and duodenal ulceration in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1.141-1.147
- 34.-Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J et al Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.435-1.439
- 35.- Becker JC, Domschke & Thorsten W. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol.*2004; 58: 587-600
- 36.- Hawkey CJ, Karrassch JA, Szepeński L, Walker D, Burkun A, Swannell AJ et al, for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734
- 37.-Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, Van Rensburg J et al, for the Acid Suppression Trial Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 719-72
- 38.-Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B): 13S-24S
- 39.- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et als. Efect of cyclooxygenasa-2 inhibition on Renal Funtion in Elderly Persons receiving a Low – Salt Diet: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1-9
- 40.- Walshe , Venuto RC. Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanisms. *Ann Intern Med.* 1979; 91: 47-49
- 41.-Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med.*1990; 112:568-576.
- 42.- Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol.*1984;4:1-6
- 43.- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993; 153:477-484
- 44.- Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *American Journal of Medicine* 1998; 105(1B):13S-19S.
- 45.- Rumack, B.H., Peterson, R.C., Koch, G.G., and Amara, I.A. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch. Intern. Med.*, 1981, 141:380-385.
- 46.- Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *Am J Med* 1999; 106(5B):25S-36S.
- 47.- Rybak M E M. Hematologic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Borda I T, Koff R S (eds) NSAIDs: a profile of adverse effects. Hanley & Belfus, Philadelphia and Mosby-Yearbook, St Louis, 1992. p 113-132
- 48.- Szczeklik A Analgesics, allergy and asthma. In: Lasagna L, Prescott L F (eds) Non-narcotic analgesics today: benefits and risks.*Drugs* 1986 32 (suppl 4):148-163
- 49.- US Food and Drug Administration. FDA Talk Paper: FDA issues public health advisory recommending limited use of Cox-2 inhibitors. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01336.html>.
- 50.-McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and no selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006; 296: 1633-1644.
- 51.- Gunnar H G. Søren J et als. Risk of Death or Reinfarction Associated With the Use of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906 – 2913.
- 52.- GROSSER T, FRIES S, FITZGERALD GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J. Clin Invest.* 2006.116; 4-15.
- 53.- US Food and Drug Administration. Science Paper. Concomitant use of ibuprofen and aspirin: Potential for attenuation of the anti-platelet effect of aspirin. September 2006. Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ibuprofen/science_paper.htm