



## FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

# Sinergia en la analgesia tratada con ibuprofeno y codeína

J.L. López-Durán\* y J. Frías-Iniesta

Centro de Farmacología Clínica, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 20 de junio de 2011; aceptado el 19 de julio de 2011  
Disponible en Internet el 19 de octubre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Ibuprofeno;  
Codeína;  
Sinergismo

### KEYWORDS

Ibuprofen;  
Codeine;  
Drug Synergism

**Resumen** Una de las principales características de una buena combinación farmacológica es la sinergia. Existe en el mercado, desde hace relativamente poco tiempo, una nueva combinación analgésica de ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) muy usado en la práctica médica diaria por su buen cociente de eficacia y seguridad, y codeína, un opiáceo menor muy utilizado como segundo escalón analgésico en combinación. Hemos realizado una revisión en MEDLINE de los principales estudios publicados en la literatura médica en cuanto a eficacia y seguridad de ambos principios activos por separado, para finalizar con una aproximación tanto de la experiencia clínica mostrada en estudios con combinaciones analgésicas en general, como en las hipótesis de un posible sinergismo entre AINE y opiáceos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

### Drug synergism in analgesia treated with ibuprofen and codeine

**Abstract** One of the principal characteristics of a good pharmacological combination is drug synergism. A new analgesic combination of ibuprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, used frequently in clinical practice due to good quotient of efficacy and safety, and codeine, a minor opiate used very much as second analgesic step in combination, has recently come on the market. We have conducted a review in MEDLINE of the principal studies published in the medical literature as regards the efficacy and safety of both drugs separately and finally, a review of the clinical experience showed in studies with analgesic combinations in general and on the hypothesis of a possible drug synergism between NSAIDs and Opiates.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

## Introducción

En el tratamiento del dolor, usar una combinación de analgésicos con mecanismos de acción diferentes ofrece varias

ventajas con relación a utilizar solamente un principio activo de forma aislada. Por un lado, el hecho de combatir el dolor a través de caminos diferentes es una estrategia de optimización en la eficacia terapéutica, y por otro, en el caso de un posible sinergismo, obtendríamos la misma eficacia con dosis menores de ambos principios activos, con lo que se minimizaría la aparición de efectos adversos, optimizando así la seguridad.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: J.l.lopezduran@uam.es (J.L. López-Durán).

El beneficio de la combinación analgésica ha sido probado en numerosos ensayos clínicos y son muchas las sociedades y asociaciones que los recomiendan en sus guías clínicas de consenso<sup>1</sup>. En la práctica clínica habitual, la combinación de analgésicos es un hecho bien conocido y extendido, sobre todo en el ámbito de los cuidados post-operatorios y en el dolor crónico<sup>2</sup>.

La elección de una determinada combinación analgésica no es caprichosa. Lo adecuado sería unir moléculas que presenten mecanismos de acción efectivos pero diferentes y, además, que no compitan entre ellos metabólicamente. Lo ideal sería que, además de esto, tuvieran sinergia farmacológica, es decir, que el efecto resultante supere a la simple suma del efecto de los 2 fármacos por separado.

En el presente artículo se revisa la combinación de ibuprofeno (un antiinflamatorio no esteroideo [AINE] muy utilizado por su notable cociente eficacia/seguridad) y codeína (un opiáceo menor, que junto con tramadol, lidera el segundo escalón analgésico del conocido protocolo de la OMS).

### Mecanismo de acción del ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido propiónico, cuyo principal mecanismo antipirético, analgésico y antiinflamatorio radica en el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de las isoformas de la enzima ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2). El ibuprofeno se une de forma reversible a la COX-1, a diferencia de la aspirina que se une de forma irreversible. La COX-1 y la COX-2 tienen el mismo peso molecular y son muy similares en su estructura. Sin embargo, el sitio activo de la COX-1 es más pequeño que el de la COX-2. Esto implica que casi todos los AINE inhibidores de la COX-1 lo serán también de la COX-2. Por el contrario, muchos inhibidores de la COX-2 tendrán escaso poder bloqueante sobre la COX-1<sup>3</sup>.

La inhibición de las COX no explica del todo el efecto antiinflamatorio de los AINE, ya que al inhibir dichas enzimas se evita cierto grado de vasodilatación y quimiotaxis, pero no todos los procesos que ocurren durante la inflamación. Además, existen prostaglandinas con cierta actividad antiinflamatoria. Por tanto, para explicar el fenómeno antiinflamatorio de los AINE debemos tener en cuenta que actúan otros mecanismos implicados además de la inhibición de las COX. Por ejemplo, algunos AINE inhiben la expresión o la actividad de algunas moléculas de adhesión que participan en el fenómeno inflamatorio. Otros AINE, sobre todo los salicilatos, producen una inhibición de ciertos factores de transcripción que activan una serie de mediadores inflamatorios, como puede ser la interleucina 1 (IL-1) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Otra parte significativa del efecto antiinflamatorio de los salicilatos se debe a la inducción de la liberación de adenosina, que posee propiedades antiinflamatorias.

El mecanismo de acción analgésico de los AINE probablemente sea también consecuencia directa de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas<sup>3</sup>. Inicialmente fue propuesto un mecanismo de acción exclusivamente periférico, inhibiendo la formación de prostaglandinas en el tejido periférico inflamado. Sin embargo, desde hace bastantes años (Hanzlick, 1926) se barajaba la posibilidad de un mecanismo

central analgésico. La expresión en el cerebro y medula espinal de las isoformas COX-1 y COX-2 ha permitido dar mayor fiabilidad a dicha hipótesis<sup>4,5</sup>. Más recientemente se ha sugerido un mecanismo central en la médula espinal no solamente relacionado con el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas a nivel central, sino también con posibles mecanismos adicionales de neuromodulación no relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa<sup>6,7</sup>.

En cuanto al mecanismo de acción antipirético, los AINE suprimen la elevación de prostaglandinas en el hipotálamo. Se sabe que en los procesos febriles se liberan una serie de citocinas. Estas citocinas incrementan la síntesis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en el área hipotalámica y otras zonas del sistema nervioso central (SNC). La PGE<sub>2</sub> aumenta el AMP cíclico (AMPc), estimulando al hipotálamo para elevar la temperatura corporal. Por lo tanto, al disminuir la producción de prostaglandinas por parte de los AINE, disminuye la fiebre.

### Mecanismo de acción de la codeína

La codeína es uno de los alcaloides que se encuentra en el opio. Su estructura original es la metilmorfina. Su efecto analgésico se basa en la capacidad del individuo para metabolizar la codeína (desmetilación) y convertirla en morfina. Como promedio, esto solamente ocurre en el 10% de la codeína ingerida. Por eso, la potencia analgésica de la codeína es unas diez veces menor que la de la morfina<sup>3</sup>. Además, al ser este proceso de desmetilación saturable, la codeína es considerada un opiáceo menor, con un techo analgésico demostrado en curvas de dosis/eficacia alrededor de los 60mg por vía parenteral, lo que quiere decir que a partir de dicha dosis no se conseguía aumentar el efecto analgésico aunque aumentáramos la dosis<sup>8</sup>. Es por ello que la codeína es considerada un fármaco con un perfil beneficioso/riesgo positivo para el tratamiento de los dolores de intensidad suave-moderada con una menor probabilidad de efectos adversos si lo comparamos con los opiáceos mayores (morfina, fentanilo, etc.).

Aunque desde hacía muchos años ya existía la hipótesis de que el mecanismo de acción analgésico de los opiáceos se debía a una unión agonista sobre unos receptores, no fue hasta finales de los ochenta cuando se pudieron caracterizar<sup>9</sup>. Estos receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) no solamente se encuentran a nivel central, ya que algunos autores han demostrado la presencia de los mismos en las terminaciones periféricas de las neuronas sensoriales<sup>10</sup>.

Aunque los estudios de unión de receptores permitieron postular la existencia de varios subtipos de receptores opioides, los datos obtenidos a partir de la clonación de los diferentes receptores no han permitido confirmar la existencia de los mencionados subtipos. La explicación podría ser por diferencias de acoplamiento una vez producido el ARN mensajero (ARNm).

Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores con 7 segmentos transmembrana, acoplados a proteínas G. Las neuronas opioides liberan péptidos endógenos que se unen a receptores neuronales de localización presináptica y bloquean la transmisión del estímulo nervioso. La unión del opioide al receptor provoca, mediante la proteína G que actúa como segundo mensajero, la inhibición de la adenilciclase encargada de transformar el ATP

**Tabla 1** Estudios de eficacia y tolerabilidad de ibuprofeno

Estudio	Fármacos comparativa	Diana	Conclusiones
Beaver, 2003 <sup>14</sup> (artículo de revisión)	Ibuprofeno 400 mg AAS 600 mg	Post-episiotomía	Superioridad analgésica de ibuprofeno 400
	Ibuprofeno 200 mg AAS 325 mg AAS 650 mg	Cirugía 3. <sup>er</sup> molar	Superioridad analgésica de ibuprofeno 400
Goldman et al., 2004 <sup>15</sup> (artículo de revisión)	Ibuprofeno 400 mg Paracetamol 1 g	Cirugía 3. <sup>er</sup> molar Cefalea tensional Dolor de garganta	Superioridad analgésica de ibuprofeno 400
	Ibuprofeno 7,5 mg/kg Paracetamol 10 mg/kg Ibuprofeno 7 mg/kg Paracetamol 8 mg/kg Ibuprofeno 5 mg/kg Paracetamol 12,5 mg/kg	Fiebre en niños	Superioridad antipirética de ibuprofeno Similares  Similares
Perrot et al., 2004 <sup>16</sup> (meta-análisis)	Ibuprofeno (4-10 mg/kg) Paracetamol (7-15 mg/kg)	Analgésico en extracción y cirugía dental y dolor de garganta y antipirético en niños	Superioridad de ibuprofeno como antipirético. Similar eficacia analgésica. Perfil de seguridad similar
Pierce et al., 2010 <sup>17</sup> (metaanálisis)	Ibuprofeno (200-1600 mg) Paracetamol (500-1.300 mg)	Analgésico (episiotomía, cirugía oral, dolor articular, menstrual, cefalea, garganta, cáncer, histerectomía, poscirugía general y experimental) y antipirético en niños y adultos	Superioridad de ibuprofeno como analgésico y antipirético en la mayoría de las ocasiones. Perfil de seguridad similar
Charles et al., 1997 <sup>18</sup>	Ibuprofeno 5 mg/kg vs. paracetamol (variable sin sobrepasar 15 mg/kg) + codeína 1 mg/kg	Dolor poscirugía amigdalor pediátrica	Eficacia similar pero mejor tolerancia de ibuprofeno
Peter et al., 2001 <sup>19</sup>	Ibuprofeno 400 mg vs. Paracetamol 600 mg + codeína 60 mg + cafeína 15 mg	Postepisiotomía	Ibuprofeno más eficiente (similar eficacia pero más barato) y mejor tolerado
Maaliki et al., 2002 <sup>20</sup>	Ibuprofeno 400 mg vs. Paracetamol 600 mg + codeína 60 mg + cafeína 30 mg	Post-episiotomía	Mejor tolerancia de ibuprofeno. Similar eficacia
Drendel et al., 2009 <sup>21</sup>	Ibuprofeno 10 mg/kg vs. paracetamol 24 mg/kg + codeína 1 mg/kg	Dolor fractura de brazo en niños	Igual eficacia. Mejor tolerancia de ibuprofeno
Chen et al., 2009 <sup>22</sup>	Ibuprofeno 400 mg vs. paracetamol 600 mg + codeína 60 mg	Cirugía post-operatoria facial	Igual eficacia. Mejor tolerancia de ibuprofeno
Heidrich et al., 1985 <sup>23</sup>	Ibuprofeno 400 mg vs. paracetamol 300 mg + codeína 30 mg	Dolor post-operatorio en cirugía ortopédica	Ibuprofeno más efectivo con mayor duración analgésica. Similar tolerancia

en AMP cíclico (AMPC), disminuyendo así las concentraciones de AMPc intracelular. Además, los receptores opioides se relacionan con la apertura de canales de potasio y cierre de canales de calcio. Al abrirse los canales de potasio, se

producirá una hiperpolarización de membrana, que provocará una reducción tanto en la descarga de potenciales de acción, como en la duración de los mismos y, en definitiva, una disminución de la capacidad del terminal presináptico

para la liberación de neurotransmisores (como, por ejemplo, la sustancia P)<sup>11</sup>.

## Eficacia y seguridad del ibuprofeno

El ibuprofeno, como todos los AINE, es antipirético, analgésico y antiinflamatorio (con excepción del paracetamol, que no es antiinflamatorio). La reacción adversa más común de los AINE (exceptuando el paracetamol) es la gastropatía por afectación de la mucosa gastrointestinal<sup>3</sup>. Ibuprofeno es uno de los AINE que posee un menor riesgo de gastropatía y nefropatía. Algunos estudios han citado un ligero incremento del riesgo cardiovascular con ibuprofeno aunque más bajo comparado con los coxibs o diclofenaco<sup>12</sup>. Además, el inicio del efecto analgésico parece ser más lento para los inhibidores de la COX-2<sup>13</sup>.

La eficacia analgésica de ibuprofeno ha sido estudiada en numerosos trabajos (tabla 1). Existen estudios que afirman que ibuprofeno es superior como analgésico que la aspirina en cirugía del tercer molar y post-episiotomía<sup>14</sup>. Otros trabajos confirman que el ibuprofeno es ligeramente más eficaz que el paracetamol en el tratamiento de la fiebre en niños<sup>15</sup>. Un meta-análisis reafirma lo anterior exponiendo que el ibuprofeno en niños es igual de eficaz que el paracetamol como analgésico pero más efectivo como antipirético<sup>16</sup>. Otro meta-análisis concluye que en la población adulta y en niños, el ibuprofeno parece ser ligeramente más eficaz en su efecto antipirético y analgésico comparado con paracetamol<sup>17</sup>.

El análisis de la eficacia de ibuprofeno ha ido más allá con estudios que lo comparan no solo con paracetamol sino con la asociación paracetamol codeína. En niños operados de amígdalas se observó una eficacia analgésica similar entre la combinación de paracetamol y codeína y el ibuprofeno pero mejor tolerancia de éste por menor incidencia estadísticamente significativa de náuseas<sup>18</sup>. En estudios para el control del dolor post-episiotomía se prefirió ibuprofeno a la combinación paracetamol-codeína-caffeína por ser más eficiente<sup>19</sup> y tener menor aparición de efectos adversos<sup>19,20</sup>. En otro estudio en niños con fractura de brazo se observó que el ibuprofeno era, al menos, igual de efectivo que la combinación paracetamol-codeína y producía menor aparición de efectos adversos<sup>21</sup>. Se obtuvieron los mismos resultados en otro estudio para tratar el dolor post-operatorio en cirugía estética facial<sup>22</sup>. En otras ocasiones, la ventaja del ibuprofeno sobre la combinación paracetamol-codeína no se basó en una menor incidencia de efectos adversos, sino en una mayor duración de la acción analgésica para controlar el dolor en el post-operatorio de pacientes que recibieron cirugía ortopédica<sup>23</sup>.

## Eficacia y seguridad de la codeína

La codeína posee un claro efecto analgésico debido a su condición de profármaco que se transforma en morfina a través de un proceso de desmetilación hepática. Debido a que este proceso es saturable, posee un techo analgésico y, por consiguiente, es considerado por ello un opiáceo menor. Por lo tanto, la codeína, junto con tramadol (otro opiáceo menor que ha demostrado similar eficacia y tolerancia), son el referente opiáceo a asociar a los AINE en el segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS<sup>24</sup>.

Es interesante observar que en estudios clínicos que comparan AINE + codeína con AINE solo, codeína sola y placebo, el tratamiento que está más cerca del placebo y que, por lo tanto, es más difícil de demostrar eficacia con respecto a él, es la codeína sola<sup>25</sup>.

Aparte de su efecto analgésico, la codeína posee un efecto antitusígeno, como la mayoría de opioides. De hecho, probablemente la codeína sea el fármaco antitusígeno más utilizado. Dicho efecto antitusígeno se alcanza con dosis subanalgésicas (la dosis antitusígena en adultos es de 10-20 mg)<sup>3</sup>.

Entre sus efectos adversos más importantes se encuentra la sedación y los trastornos gastrointestinales (náuseas, estreñimiento). Debe usarse con precaución en la población anciana (por mayor sensibilidad a la sedación con mayor riesgo de depresión respiratoria y por la retención urinaria), en los asmáticos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como en la insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca, renal, hepática o hipotiroidismo. En dosis elevadas en la embarazada puede producir una prolongación del parto y en el neonato un síndrome de abstinencia<sup>3</sup>.

Sus efectos adversos se ven aumentados por el consumo de alcohol y otros depresores centrales, así como por el uso de anticolinérgicos (que aumentan el estreñimiento y la retención urinaria)<sup>3</sup>.

Por otro lado, el consumo de inductores o de inhibidores enzimáticos puede modificar la eficacia analgésica de la codeína, sobre todo en relación con la isoforma del citocromo P450 CYP2D6. Así, para un metabolizador lento del CYP2D6 (y el 7% de los caucásicos lo son) la codeína puede resultar ineficaz<sup>26</sup> y para los metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6, producir un aumento de sus efectos adversos<sup>27</sup>.

## Experiencia clínica con combinaciones analgésicas

Para que la elección de una determinada combinación farmacológica analgésica sea adecuada hay que tener en cuenta los siguientes requisitos: por un lado, unir moléculas con mecanismos de acción analgésicos efectivos y diferentes, y por otro, que estos principios activos no compitan metabólicamente<sup>2</sup>. Con esta premisa, existen estudios que han evaluado la farmacocinética de la combinación ibuprofeno-codeína en diferentes dosis para llegar a la conclusión de que no existe interacción farmacocinética alguna entre estos 2 compuestos<sup>28,29</sup>. Además, se sugiere que la similar vida media observada entre la codeína y el ibuprofeno podría ser una ventaja para la combinación analgésica de ambos principios activos<sup>29</sup>.

Antes de evaluar el sinergismo entre ibuprofeno y codeína, se pensó en demostrar el efecto aditivo de la codeína en el paracetamol. Existen estudios que demuestran que, aunque con diferencias pequeñas pero estadísticamente significativas, la eficacia del paracetamol más la codeína supera a la del paracetamol solo, aunque con el inconveniente de que los efectos adversos eran significativamente mayores con la combinación cuando se utilizaba a dosis múltiple, pues en la primera dosis la tolerancia era similar<sup>30</sup>.

Existen estudios clínicos de otras combinaciones analgésicas de opiáceos parecidos a la codeína con ibuprofeno.

**Tabla 2** Estudios clínicos con la combinación ibuprofeno-codeína

Estudio	Fármacos comparativa	Diana	Conclusiones
Cooper et al., 1982 <sup>28</sup>	Codeína 60 mg, aspirina 650 mg, ibuprofeno 400 mg, aspirina 650 mg + codeína 60 mg, ibuprofeno 400 mg + codeína 60 mg, placebo	Extracción 3. <sup>er</sup> molar	Ibuprofeno + codeína fue el tratamiento más eficaz
Norman et al., 1985 <sup>33</sup>	Ibuprofeno 400 mg + codeína 30 mg, codeína 60 mg sola, placebo	Dolor postepisiotomía	Ibuprofeno + codeína fue el tratamiento más eficaz. Similar tolerabilidad
Hellman et al., 1992 <sup>34</sup>	Ibuprofeno 200 mg + codeína 30 mg, aspirina 500 mg + codeína 30 mg, codeína sola 30 mg	Extracción del 3. <sup>er</sup> molar	Ibuprofeno + codeína fue el tratamiento más eficaz
Po et al., 1998 <sup>36</sup> (meta-análisis)	Ibuprofeno 50-400 mg, ibuprofeno 200 mg + codeína 15 mg, ibuprofeno 400 mg + codeína 60 mg, ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg	Dolor postquirúrgico (la mayoría por extracción del 3. <sup>er</sup> molar o dolor post-episiotomía)	Añadir codeína a ibuprofeno lo hace más efectivo (excepto 15 mg). Cafeína no parece que aporte un plus analgésico
Frame et al., 1986 <sup>37</sup>	Placebo AAS 600 mg, ibuprofeno 200 mg + codeína 15 mg Ibuprofeno 400 mg + codeína 30 mg Ibuprofeno 800 mg + codeína 60 mg	Extracción 3. <sup>er</sup> molar	Ibuprofeno + codeína fue el tratamiento más eficaz. Dosis óptima de ibuprofeno 400 mg y codeína 30 mg
Sunshine et al., 1987 <sup>25</sup>	Ibuprofeno 400 mg + codeína 60 mg, ibuprofeno 200 mg + codeína 30 mg, ibuprofeno 400 mg, codeína 60 mg, placebo	Dolor por episiotomía, cesárea o cirugía ginecológica	Rama de tratamiento más eficaz y con mayor duración analgésica ibuprofeno 400 mg y codeína 60 mg

Es el caso de la hidrocodona. En un estudio se compararon 15 mg de hidrocodona + 400 mg de ibuprofeno con los componentes por separado y con placebo en mujeres con moderado o grave dolor post-operatorio de cirugía abdominal o ginecológica. La combinación fue significativamente superior al placebo y a los componentes por separado. Se habló en todo momento de efecto aditivo pero no de sinergia<sup>31</sup>. Sin embargo, la sinergia entre ibuprofeno e hidrocodona fue medida y observada más tarde en modelos experimentales de nocicepción en ratones<sup>32</sup>.

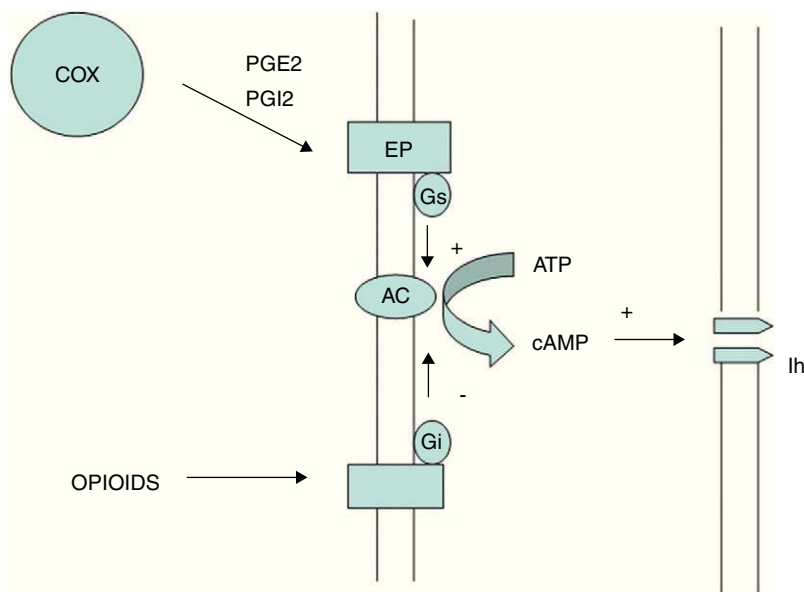
Los estudios clínicos con la combinación ibuprofeno y codeína comienzan a principios de los años ochenta (tabla 2). Se evaluó la eficacia analgésica en sujetos que habían tenido una extracción del tercer molar con distintos tratamientos: codeína 60 mg, aspirina 650 mg, ibuprofeno 400 mg, aspirina 650 mg + codeína 60 mg, ibuprofeno 400 mg + codeína 60 mg o placebo. La combinación de ibuprofeno y codeína fue el tratamiento más eficaz (aunque no estadísticamente significativo con respecto al ibuprofeno solo), incluso ibuprofeno solo fue superior a la aspirina sola y alcanzó una eficacia analgésica incluso mayor a la combinación de aspirina y codeína<sup>28</sup>.

Otro estudio comparó la eficacia analgésica después de una episiotomía de la combinación ibuprofeno-codeína, codeína sola y placebo, resultando más eficaz la combinación<sup>33</sup>. Otro estudio posterior dio a la combinación ibuprofeno 200 mg-codeína 30 mg como la más eficaz en comparación con aspirina 500 mg-codeína 30 mg y codeína sola de 30 mg en pacientes que tuvieron una extracción del tercer molar<sup>34</sup>.

En otro estudio se demostró que la combinación ibuprofeno-codeína producía una analgesia mayor estadísticamente significativa que la combinación paracetamol-codeína-cafeína, aunque las dosis de codeína eran distintas según los grupos (25,6 mg de codeína en la combinación con 400 mg de ibuprofeno versus 16 mg de codeína en la combinación con 1 g de paracetamol y 60 mg de cafeína). La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (en torno al 20%)<sup>35</sup>.

Un meta-análisis de finales de los años noventa evaluó la eficacia analgésica de ibuprofeno solo y en combinación con codeína o cafeína en el dolor posquirúrgico (la mayoría de ellos por extracción del tercer molar o dolor post-episiotomía). Los resultados indicaron que la combinación ibuprofeno-codeína aportaba un mayor efecto analgésico que el ibuprofeno solo pero solamente a partir de unas determinadas dosis de codeína. Es decir, la codeína en dosis bajas (15 mg) no aportaba un plus analgésico (probablemente porque la codeína a estas dosis posee un efecto más antitusígeno que analgésico). Los resultados con cafeína son inciertos y probablemente no mejore la eficacia analgésica de ibuprofeno solo<sup>36</sup>.

Otro tema relacionado con la optimización de la combinación analgésica son las dosis. Para ello se han realizado estudios para clarificar cual dosis sería la óptima para la combinación ibuprofeno-codeína. Con este respecto, a mediados de los años ochenta, un estudio doble ciego controlado con placebo comparó 3 dosis de combinaciones entre ibuprofeno y codeína y otro brazo de tratamiento con aspirina. Los pacientes diana fueron aquellos a los que se le



**Figura 1** Mecanismo de sinergia periférico entre AINE y opiáceos. AC: adenilciclase; COX: ciclooxigenasa; EP: receptor prostanoide. Gi: proteína G inhibidora; Gs: proteína G estimuladora; Lh: corrientes catiónicas activadas por hiperpolarización. Las prostaglandinas formadas por la vía de la ciclooxigenasa (particularmente PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>) actúan sobre sus receptores prostanoideos para estimular la vía de la adenilciclase a través de proteínas G estimuladoras. La adenilciclase cataliza la conversión del ATP en AMP cíclico (AMPc). Este AMPc formado se encarga de modular las corrientes catiónicas activadas por hiperpolarización (I<sub>h</sub>), aumentando la excitabilidad y la frecuencia del potencial de acción del nervio. Por lo tanto, los AINE, al inhibir la producción de prostaglandinas estarían inhibiendo de forma indirecta la activación de la adenilciclase para formar AMPc y por lo tanto disminuyendo la excitabilidad del nervio sensitivo. Por otro lado, los opiáceos actúan sobre los receptores  $\mu$  que funcionalmente antagonizan la vía de la adenilciclase a través de proteínas G inhibitorias, disminuyendo su actividad y producción de AMPc, por lo que también disminuirían la excitabilidad de las neuronas aferentes.

había extraído el tercer molar. La combinación ibuprofeno-codeína superó en eficacia a la aspirina y el placebo y la dosis más óptima en términos de minimización de aparición de efectos adversos fue ibuprofeno 400 mg/codeína 30 mg<sup>37</sup>.

Un año más tarde, un estudio comparó la eficacia analgésica de dosis única de los siguientes tratamientos para mujeres que habían sufrido una episiotomía, cesárea o cirugía ginecológica: Una combinación ibuprofeno 400 mg + codeína 60 mg, ibuprofeno 200 mg + 30 mg de codeína, ibuprofeno 400 mg solo, codeína 60 mg sola o placebo. El resultado fue que la dosis más eficaz correspondió a la combinación ibuprofeno 400 mg + codeína 60 mg. Además, se observó que la adición de codeína confería mayor duración analgésica al ibuprofeno<sup>25</sup>.

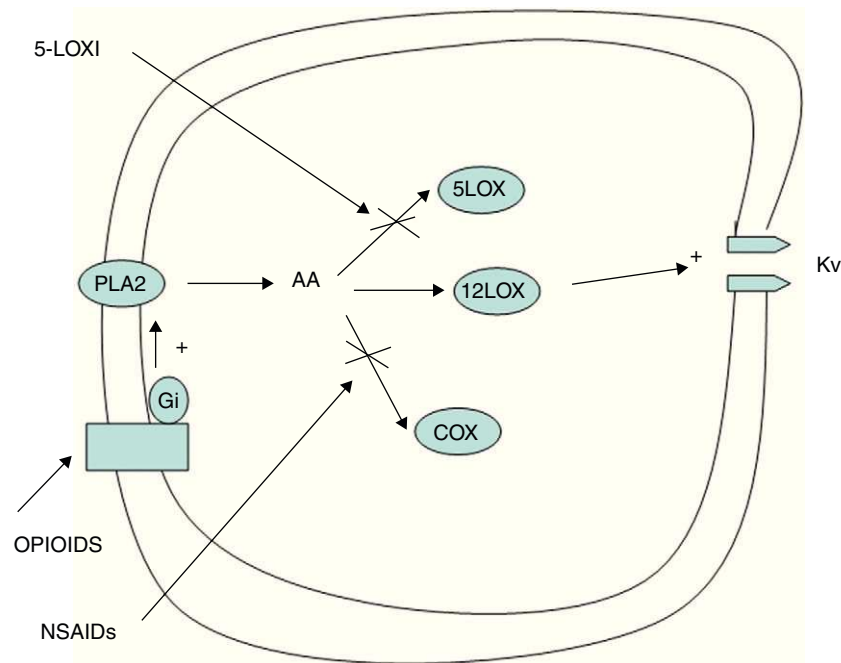
### Hipótesis de sinergismo ibuprofeno-codeína

Parece ser que los mecanismos moleculares que pueden explicar el sinergismo entre opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son varios. Un primer mecanismo a nivel periférico ha sido demostrado experimentalmente en neuronas del trigémino y del ganglio nodoso (fig. 1). En estas neuronas aferentes, las prostaglandinas formadas por la vía de la ciclooxigenasa (particularmente PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>) actúan sobre sus receptores prostanoideos para estimular la vía de la adenilciclase a través de proteínas G estimuladoras. La adenilciclase cataliza la conversión del ATP en AMP cíclico (AMPc). Este AMPc formado se encarga de modular las corrientes catiónicas activadas por hiperpolarización (I<sub>h</sub>), aumentando la excitabilidad y la frecuencia del potencial de

acción del nervio. Por lo tanto, los AINE, al inhibir la producción de prostaglandinas, estarían inhibiendo de forma indirecta la activación de la adenilciclase para formar AMPc y por tanto disminuyendo la excitabilidad del nervio sensitivo. Por otro lado, los opiáceos actúan sobre los receptores  $\mu$  que funcionalmente antagonizan la vía de la adenilciclase a través de proteínas G inhibitorias, disminuyendo su actividad y producción de AMPc, por lo que también disminuirían la excitabilidad de las neuronas aferentes.

Un segundo mecanismo de sinergia podría explicarse a nivel central (fig. 2). Una región clave en la acción analgésica farmacológica en el sistema nervioso central es la llamada sustancia gris periacueductal mesencefálica (PAG). Esta región es rica en receptores opiáceos y posee una moderada densidad de receptores prostanoideos. Esto sugiere que los AINE pueden producir analgesia y sinergia con opiáceos también por un mecanismo central. En principio se podría asumir y explicar este hecho en base a un mecanismo dependiente de prostaglandinas similar al mecanismo periférico descrito anteriormente. Sin embargo, se ha podido comprobar que la naloxona, antagonista opioide, es capaz de atenuar la analgesia producida por los AINE a nivel de la PAG, sugiriendo que estos producen analgesia en parte por un mecanismo endógeno opioide independiente de las prostaglandinas.

Se ha propuesto que el efecto analgésico de los opiáceos en la PAG está relacionado con la supresión de la influencia inhibitoria del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico)<sup>38</sup>. El mecanismo responsable de esta acción supresora de los receptores  $\mu$  opiáceos sobre la respuesta



**Figura 2** Mecanismo de sinergia central entre AINE y opiáceos.

AA: ácido araquidónico; COX: ciclooxigenasa; Gi: proteína G inhibidora; 5LOX: 5-lipooxigenasa; 12LOX: 12-lipooxigenasa; 5-LOXI: inhibidores de la 5-lipooxigenasa; NSAID: antiinflamatorios no esteroideos; PLA2: fosfolipasa A<sub>2</sub>; Kv: canales de potasio dependientes del voltaje. Los opiáceos a nivel de la sustancia gris periacueductal mesencefálica (PAG) estimulan a la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>. Esto da lugar a un aumento en la formación de 12-lipooxigenasa, 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa a través del ácido araquidónico. Los metabolitos de la 12-lipooxigenasa potencian la actividad dependiente del voltaje de los canales de potasio (K<sub>v</sub>) que inhiben la respuesta neurotransmisora gabaérgica. Los AINE y los inhibidores de la 5-lipooxigenasa bloquean las vías alternativas de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, por lo que a partir del ácido araquidónico se formaría más 12-lipooxigenasa, lo que potenciaría el efecto inhibitor del neurotransmisor GABA a través de la mayor activación de la conductancia de los canales de potasio K<sub>v</sub>, favoreciendo, por lo tanto, la eficacia de los opiáceos.

gabaérgica de las células nerviosas se relaciona con la inhibición de los canales de calcio y la apertura de la conductancia del potasio presináptico, ambos dependientes del voltaje. Todas estas acciones están mediadas de forma completa y directa por proteínas G inhibitorias y son independientes de la adenilciclase. Los opiáceos a nivel de la PAG estimulan a la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>. Esto da lugar a un aumento en la formación de 12-lipooxigenasa, 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa a través del ácido araquidónico. Los metabolitos de la 12-lipooxigenasa potencian la actividad dependiente del voltaje de los canales de potasio (K<sub>v</sub>) que inhiben la respuesta neurotransmisora gabaérgica. Los AINE y los inhibidores de la 5-lipooxigenasa bloquean las vías alternativas de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, por lo que a partir del ácido araquidónico se formaría más 12-lipooxigenasa, lo que potenciaría el efecto inhibitor del neurotransmisor GABA a través de la mayor activación de la conductancia de los canales de potasio K<sub>v</sub>, favoreciendo, por tanto, la eficacia de los opiáceos.

Este mecanismo es el que podría también explicar el sinergismo de los AINE sobre los opiáceos a nivel central, independientemente de la formación de prostaglandinas. Además, puede ser una hipótesis explicativa de la capacidad de la naloxona para disminuir la acción analgésica central de los AINE.

No todos los AINE poseen la misma capacidad analgésica central. Aunque tanto la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) están expresadas en el cerebro,

parece ser que la COX-1 tiene una mayor importancia en el rol analgésico de los AINE a nivel central, y por lo tanto, en el sinergismo con los opiáceos.

Todavía no se sabe la veracidad de este mecanismo de inhibición presináptica mediado por la 12-lipooxigenasa en humanos ya que solamente se ha experimentado en neuronas de invertebrados. Lo que sí se cree es que dicho mecanismo no es exclusivo de la PAG, sino que en otras regiones del SNC donde los AINE producen analgesia el mecanismo debe ser similar, por ejemplo, en la espina dorsal de la médula espinal, ya que se ha demostrado que en esta zona la naloxona ha revertido los efectos analgésicos de los AINE. Aunque, en parte, en esta región también puede explicarse la analgesia por la vía dependiente de la síntesis de prostaglandinas. Es más, la densidad de receptores prostanoides es más alta en esta zona que en la región PAG.

Una vez expuestas estas hipótesis de mecanismos de acción, sería interesante en el futuro examinar la analgesia y el sinergismo que podrían realizar los inhibidores de la 5-lipooxigenasa (5-LOXI)<sup>39,40</sup>.

## Conclusiones

La combinación ibuprofeno-codeína aporta 2 mecanismos diferentes (antiinflamatorio no esteroideo y opioide) habiéndose demostrado que no interaccionan entre ellos. Esto es una ventaja con respecto a combinaciones analgésicas como

paracetamol-codeína ya que esta última no presenta propiedades antiinflamatorias. Por otro lado, ibuprofeno es de los mejores AINE en cuanto a cociente de eficacia y seguridad y la codeína posee una mejor tolerancia que los opiáceos mayores. Además, se han señalado diversas hipótesis de sinergismo farmacológico entre estas 2 sustancias: una de ellas, a través de un mecanismo del sistema nervioso periférico, relacionado con la inhibición de las prostaglandinas vía adenilciclase para la formación de AMP cíclico. Otra hipótesis, del SNC, independiente del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas y de la vía de la adenilciclase, activando a la fosfolipasa A2 e inhibiendo el impulso nervioso a través de la conductancia de canales de potasio mediados por metabolitos de la 12-lipooxigenasa.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimiento

Agradecimientos a Laboratorios Abbott.

## Bibliografía

- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:257-64.
- Gonzalez-Escalada JR. La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia: revisión de la combinación de ibuprofeno con codeína. *Rev Soc Esp Dolor.* 2010;17:51-60.
- Velázquez. Farmacología básica y clínica. 17.<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley PF. Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins.* 1997;54:601-24.
- Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol.* 2001;64:327-63.
- Cherng CH, Wong CS, Ho ST. Spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1996;34:81-8.
- McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain.* 1994;59:9-43.
- Wolff HG, Hardy JD, Goodell H. Studies on pain. Measurement of the effect of morphine, codeine, and other opiates on the pain threshold and an analysis of their relation to the pain experience. *J Clin Invest.* 1940;19:659-80.
- Goldstein A, Naidu A. Multiple opioid receptors: ligand selectivity profiles and binding site signatures. *Mol Pharmacol.* 1989;36:265-72.
- Stein C, Hassan AH, Przewlocki R. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:5935-9.
- Romera E, Perena MJ, Perena MF, Rodrigo MD. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7 Suppl 2:11-7.
- Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009;17:275-342.
- Dionne R. Relative efficacy of selective COX-2 inhibitors compared with over-the-counter ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003;135:18-22.
- Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003;135:13-7.
- Goldman RD, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother.* 2004;38:146-50.
- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:521-6.
- Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010;44:489-506.
- St Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:76-82.
- Peter EA, Janssen PA, Grange CS, Douglas MJ. Ibuprofen versus acetaminophen with codeine for the relief of perineal pain after childbirth: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2001;165:1203-9.
- Maaliki H, Church L. Which is better for the management of postpartum perineal pain: Ibuprofen or acetaminophen with codeine? *J Fam Pract.* 2002;51:207.
- Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, Lyon R, Brousseau DC, Kim MK. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med.* 2009;54:553-60.
- Chen T, Adamson PA. Comparison of ibuprofen and acetaminophen with codeine following cosmetic facial surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;38:580-6.
- Heidrich G, Slavic-Svircev V, Kaiko RF. Efficacy and quality of ibuprofen and acetaminophen plus codeine analgesia. *Pain.* 1985;22:385-97.
- Rico MA, Cura MA, Harbst H, Palominos A, Figueroa M, Kramer V. Evaluación de tramadol como un opioide alternativo a la codeína en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7:345-53.
- Sunshine A, Roue C, Olson N, Laska EM, Zorrilla C, Rivera J. Analgesic efficacy of two ibuprofen-codeine combinations for the treatment of postepisiotomy and postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42:374-80.
- Lurcott G. The effects of the genetic absence and inhibition of CYP2D6 on the metabolism of codeine and its derivatives: hydrocodone and oxycodone. *Anesth Prog.* 1998;45:154-6.
- Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J.* 2007;7:257-65.
- Cooper SA, Engel J, Ladov M, Precheur H, Rosenheck A, Rauch D. Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination. *Pharmacotherapy.* 1982;2:162-7.
- Kaltenbach ML, Mohammed SS, Mullersman G, Perrin JH, Derendorf H. Pharmacokinetic evaluation of two ibuprofen-codeine combinations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994;32:210-4.
- De Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ.* 1996;313:321-5.
- Wideman GL, Keffer M, Morris E, Doyle Jr RT, Jiang JG, Beaver WT. Analgesic efficacy of a combination of hydrocodone with ibuprofen in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:66-76.
- Kolesnikov YA, Wilson RS, Pasternak GW. The synergistic analgesic interactions between hydrocodone and ibuprofen. *Anesth Analg.* 2003;97:1721-3.
- Norman SL, Jeavons BI, O'Brien PM, Johnson IR, Hitchcock A, Noyelle RM, et al. A double-blind comparison of a new ibuprofen-codeine phosphate combination: codeine phosphate, and placebo in the relief of postepisiotomy pain. *Clin Ther.* 1985;7:549-54.
- Hellman M, Ahlström U, Andersson L, Strid S. Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination in patients with pain



- after removal of lower third molars. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43:347-50.
35. McQuay HJ, Carroll D, Guest P, Juniper RP, Moore RA. A multiple dose comparison of combinations of ibuprofen and codeine and paracetamol: codeine and caffeine after third molar surgery. *Anaesthesia.* 1992;47:672-7.
  36. Po AL, Zhang WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;53: 303-11.
  37. Frame JW, Fisher SE, Pickvance NJ, Skene AM. A double-blind placebo-controlled comparison of three ibuprofen/codeine combinations and aspirin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1986;24:122-9.
  38. Vaughan CW, Ingram SL, Connor MA, Christie MJ. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature.* 1997;390:611-4.
  39. Christie MJ, Vaughan CW, Ingram SL. Opioids: NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. *Inflamm Res.* 1999;48:1-4.
  40. Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27:520-3.