

## **BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS**

**Boletín No. 5 Mayo - Junio 1997**

### **ANALGESICOS, ANTIPIRETICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**

Los AINE son medicamentos utilizados en la práctica médica diaria. Por eso resulta importante conocer cómo y dónde actúan estos medicamentos, sus interacciones y efectos adversos más frecuentes. Son sustancias que intervienen fundamentalmente en los mecanismos de la inflamación, pero también tienen otras acciones como son las de analgésicos y antipiréticos, lo cual depende de la dosis utilizada.

Por su estructura química son ácidos orgánicos débiles cuyas características determinan variaciones en la actividad terapéutica de los mismos. Por ejemplo, los AINE se disocian a un Ph determinado, lo que define su poder de penetración en los tejidos. Cuando el Ph es ácido, como el de los líquidos sinoviales de las articulaciones, penetran y se depositan con facilidad, siendo aquí más larga su vida media si la comparamos con la sanguínea. Esto influye en una mayor potencia, pues con menos dosis obtendremos mejores resultados y menos reacciones adversas.

#### **Mecanismo de acción**

Hoy día se sabe que los AINE tienen un mecanismo de acción a nivel enzimático donde inhiben la producción de prostaglandinas, mediante acción directa sobre las cicloxigenasas (COX-1 y COX-2). Adicionalmente, algunos de ellos inhiben la lipooxigenasa y bloquean la producción de leucotrienos como es el caso del diclofenaco. También se sabe que por estos mecanismos inhiben la producción de tromboxanos.

Hay 2 medicamentos que tienen una pobre acción antiinflamatoria, pero son muy útiles como analgésicos y antipiréticos, es el caso del paracetamol y la dipirona. Otros fármacos analgésicos utilizados en nuestro medio tales como el evanol y el alidon son asociaciones a dosis fijas irracionales que no aportan ningún beneficio adicional y sí el peligro de adicción y posibles reacciones adversas.

Entre los usos más importantes tenemos :

1. Antiinflamatorios: En trastornos musculoesqueléticos como artritis reumatoide, artritis postraumática y espondilitis anquilosante.
2. Analgésicos: Son eficaces para tratar dolores leves y moderados como los postoperatorios, los asociados a inflamación, cólicos, dolores postraumáticos, dolores oncológicos, dolor postparto, la cefalea y la osteoartrosis ( en esta indicación se prefieren los de escasa o nula actividad antiinflamatoria como son el paracetamol y la dipirona).

3. Antipiréticos: En este caso también se prefieren el paracetamol y la dipirona, aunque es igualmente de útil el ibuprofeno. El uso del Acido Acetil Salicilico (AAS) en niños es peligroso en enfermedades febriles de etiología viral (sobre todo por el virus de la influenza y el de la varicela, por su relación directa con la etiopatogenia del Síndrome de Reyé, razón por la que no se debe emplear en esta situación.
4. Otros usos: Para la dismenorrea primaria el medicamento de elección es el ibuprofen y para la persistencia del ductus arterioso ha demostrado ser efectiva en un 80 % de los casos la indometacina.

### Clasificación de los AINE de acuerdo con su tiempo de vida media

Fármaco	Vida Media (h)(*)	Tiempo para la concentración máxima (h)
<b>Vida media &lt; 5 h</b>		
Acido acetil salicílico	0.25	0.5-1
Acetaminofen	2	1-2
Ibuprofeno	2	1-2
Diclofenac	1	1-2
<b>Vida media &gt; 5 - 15 h</b>		
Naproxen	13	2-4
<b>Vida media &gt; 15 h</b>		
Piroxicam	50-80	3-5
(*) La <b>vida media</b> es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del fármaco en el cuerpo para disminuir a la mitad.		

### Uso en el anciano

El anciano es el paciente que más se beneficia de su uso, pero a su vez es el que está expuesto a un mayor riesgo. La inhibición de las prostaglandinas producirá alivio del dolor y la inflamación, pero también disminuye los efectos protectores de estas en el tractus gastrointestinal y el riñón. No se han descrito diferencias en cuanto al metabolismo y distribución del fármaco entre jóvenes y ancianos, a menos que haya daño hepático o renal, bien sea subclínico o evidente y por tanto se deben utilizar con precaución en estos pacientes. Si es necesario se aconseja usar los AINE de vida media corta siempre que sea posible y los de vida media y larga deben evitarse sobre todo en los ancianos por el mayor riesgo de efectos indeseables, para el dolor que produce la

osteoartrosis cuando no existen signos de inflamación asociados se debe utilizar preferiblemente paracetamol o dipirona.

El anciano tiene más tendencia a las complicaciones de tipo digestivas y se debe estar alerta ante cualquier dispepsia. También se indicarán con precaución ante enfermedad hepática, renal, pulmonar o cardíaca, si se utilizan corticoides y si hay historia anterior de úlcera o sangramiento digestivo. El riesgo se asocia con la duración del tratamiento y la dosis, por eso se recomienda utilizarlos por periodos cortos de tiempo (hasta 7 días. En general se plantea que los riesgos son más graves con el uso de fenilbutazona.

### **Uso en niños**

No es común en la práctica diaria el uso de AINE a edades tempranas de la vida, aún así si la patología lo requiere, podrá utilizarse ibuprofen en niños mayores de 6 meses, de segunda elección serian la indometacina y el ácido acetyl salicílico. La fenilbutazona está contraindicada por las graves reacciones adversas que pueden presentarse.

### **Vías de administración y posología**

En general la vía de administración de los AINE es la oral, pero algunos de ellos en condiciones muy específicas pueden utilizarse por vía parenteral. Existen además preparaciones tópicas y de uso oftálmico, cuyo uso debe ser bien fundamentado. Las preparaciones tópicas pueden dar lugar a reacciones adversas locales como dermatitis por contacto y urticaria local pero también sistémicas ya que el producto es absorbido por la piel y se han descrito casos de urticaria generalizada, asma bronquial, rinoconjuntivitis, síntomas gastrointestinales y reacción anafilactoide.

A continuación se presenta una breve reseña de las dosis terapéuticas de los AINE más utilizados:

MEDICAMENTOS	VIA	DOSIS
Acido Acetil Salicilico	Oral	0.3-0.9 gr c/4-6 horas. Máx : 4 gr/día
Ibuprofeno	Oral	400 mg 3-4 v/día. Máx : 2.4 gr/día
Naproxeno	Oral	250-500 mg 2 v/día. Máx : ??? gr/día
Diclofenaco	Oral	75-100 mg 2-3 v/día. Niños > 6 años : 1-3 mg/kg
	IM	3 mg/kg - 75 mg/día
Piroxicam	Oral	20 mg/día dosis única por 14 días.  Niños > 6 años : 5 mg hasta 30 kg, 10 mg, 15-30 kg, 15 mg 25-45 kg, 20 mg > 45 kg ???
Dipirona	Oral, IM	
Paracetamol	Oral	500-1000 mg c/4-6 h. Niños:
Indometacina	Oral	25 mg 2-3 v/día y aumentar 25 a 50 mg semanales hasta 200 mg dosis máxima.  Terapia corta 25-50 mg c/4-6 h
Fenilbutazona	Oral	100 mg c/4hs no más de 400 mg/día y no más de 7 días
Acido mefenámico	Oral	500 mg 3 v/día. Niños : 25 mg/kg/día. No usar más de 7 días

Es importante señalar que hoy día la bencidamina está en desuso en el mundo, pues en los ensayos clínicos realizados no han demostrado efectividad como antiinflamatorio sistémico. En algunos países se utiliza como antiinflamatorio en preparaciones de uso tópico.

### Efectos indeseados

Entre los más frecuentes están los trastornos gastrointestinales, que varían desde ligeros síntomas dispépticos hasta úlceras gastroduodenales, hemorragias y perforaciones del tubo digestivo. Estos síntomas pueden pasar inadvertidos en ocasiones, hasta que se presenta un cuadro agudo, se sabe que algunos irritan directamente la mucosa gastroduodenal, pero también la inhibición de las prostaglandinas protectoras del epitelio mucoso juega un papel importante en la patogenia de esta manifestación. La incidencia global de

morbilidad y mortalidad por esta causa es del orden de 50 a 100 ingresos hospitalarios por 100 000 habitantes por año en los países desarrollados. Los de mayor riesgo son los del grupo de los oxícam y los de menor riesgo los del grupo de ácido propiónico como el ibuprofen.

Algunos ensayos clínicos han demostrado que los AINE pueden incrementar las cifras tensionales de las personas normotensas e hipertensas tratadas o no con fármacos, se ha sugerido que esto podría ser debido a la inhibición de prostaglandinas en el riñón, lo que provocaría una mayor reabsorción tubular de sodio y agua, se han descrito también alteraciones renales asociadas con la disminución de la producción renal de prostaglandinas. En el sistema nervioso pueden aparecer diferentes manifestaciones como visión borrosa, papiledema, trastornos retinianos, depósitos corneales, ambliopía y agravamiento del glaucoma, sobre todo con tratamientos prolongados, especialmente con indometacina, naproxeno e ibuprofen. Al intervenir en los mecanismos de producción de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad cruzada, y otras manifestaciones alérgicas como broncoespasmo o empeoramiento del asma bronquial ya existente. También pueden empeorar cuadros de EPOC.

Se han descrito algunos cuadros de anemia aplásica, agranulocitosis y neutropenia asociados al uso de AINE, más frecuente con fenilbutazona. También producen alteraciones de la agregación plaquetaria que suele ser reversible con la suspensión del tratamiento, en un tiempo variable según su vida media. Pueden aparecer alteraciones de las transaminasas, aunque las hepatitis clínicas son raras.. Su uso en el embarazo está contraindicado, ya que no existen estudios controlados en humanos, aunque se plantea que en el 1er. trimestre pueden ser embriotóxicos y teratogénicos. En el 2do y 3er trimestre pueden provocar oligohidramnios, sangramiento fetal por disminución de la agregación plaquetaria, perforación del tubo digestivo fetal y cambios degenerativos en el miocardio. Casi todos atraviesan la leche materna, variando sus concentraciones según su composición y vida media. El riesgo de lesiones gastrointestinales parece ser especialmente elevado en pacientes con insuficiencia cardíaca (bien por el uso concomitante de otros medicamentos o por edema de la mucosa digestiva), otros factores de riesgo son las altas dosis, el tiempo d vida media largo, administración prolongada y edad avanzada.

## **Interacciones**

1. Antihipertensivos: Disminuyen el efecto de todos los grupos farmacológicos que se utilizan para tratar la hipertensión arterial, sobre todo de los b -bloqueadores y los BCC.
2. Sustancias con alta afinidad por las proteínas, que al competir aumentan sus niveles séricos como: fenitoína, ácido valproico, metotrexate, dogixina, warfarina e hipoglucemiantes orales.
3. Otros: alcohol, corticosteroides, suplementos de potasio, trombolíticos como estreptokinasa, anticoagulantes y quinolonas (asociados a estas últimas pueden producir convulsiones).

## Conclusiones

Los AINE son medicamentos útiles, pero debe valorarse muy bien por el médico prescriptor la relación beneficio-riesgo a la hora de indicarlos. Es importante tener en cuenta la edad del paciente, la asociación con otros fármacos y otras posibles patologías concomitantes, sobre todo trastornos gastrointestinales y de la coagulación. Para un uso racional es de vital importancia conocer su vida media en sangre y el tiempo de inicio de su acción, que como hemos visto varía según el medicamento a utilizar. En general podemos decir que la dosis terapéutica como analgésicos es la mitad a la que de la que se usa como antiinflamatorio y que en el anciano solamente deben usarse en las crisis agudas de artritis por las posibles reacciones adversas que pueden aparecer por ser un grupo de alto riesgo. No existen estudios amplios comparando la eficacia de los distintos productos, y esta debe ser individualizada en cada caso, es decir cada paciente puede responder a un AINE específico, mientras que otro necesitará de un producto diferente, sin embargo el de mejor relación beneficio riesgo es el Ibuprofeno y el de peor relación es la Fenilbutazona. Su uso en niños está limitado por la toxicidad que pueden tener estos medicamentos, aunque por suerte las patologías que requieren de estos no son frecuentes a estas edades. Ninguno debe utilizarse en pacientes con antecedentes de alergia al AAS ya que puede aparecer un cuadro anafiláctico irreversible. Se deben evitar en el embarazo.

## Referencias bibliográficas

1. Buttleli Groc. Institut Catalá de Farmacología :

Reacciones adversas de los antiinflamatorios tópicos. Vol. 3 No. 3 Jul-Sep. 1990

Los antiinflamatorios no esteroideos y la hemorragia digestiva. Vol. 4 No. 1. Ene-Mar 1991

Nuevos antiinflamatorios no esteroideos. Vol. 5 No. 2 Abr-Jun 1992

Antiinflamatorios no esteroideos y presión arterial. Vol. 7 No. 2-3, Abr-Sep 1994

Efectos indeseables de los analgésicos y antiinflamatorios de comercialización reciente. Vol. 8 No. 3 Jul-Sep 1995

Úlcera gastroduodenal por antiinflamatorios no esteroideos y su prevención. Vol. 10 No. 3 May-Jun 1997

2. AINE : Importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética en su selección racional. Pérez Torres, H. Tribuna Médica 92 (1) 38-43 1995
3. Antiinflamatorios no esteroideos en pacientes de edad avanzada. Cómo utilizarlos sin riesgo. Conaway D.C. Tribuna Médica. 92 (1)45-57 1995
4. USP DI, 1995 15 th Edición
5. Martindale The Extra Pharmacopeia. 31 st. Edition. 1996

6. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman and Gilman 9na. Edición. Vol. 1 1996
7. Medicamentos para el dolor. Compendio de medicamentos de elección. The medical letter. 1996

## **Policosanol (PPG)**

### **Indicaciones**

Terapia hipocolesterolemizante a aquellos pacientes con hiperlipoproteinemia primaria tipo II a o II b. Podrá prescribirse a aquellos pacientes hipercolesterolémicos con diabetes mellitus no insulino dependiente, cuya hipercolesterolemia cumpla con las características mencionadas. Debe prescribirse cuando la dieta solo sea insuficiente para controlar los niveles séricos de colesterol total t LDL-C. por ello, antes de ser indicado el uso de este producto, deberán descartarse otras causas de hipercolesterolemia. Como antiagregante plaquetario.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.(Eduard : Si no se ponen los componentes como se sabe,¿ todos los médicos tienen esta información ?)

### **Precauciones**

Este medicamento contiene tartrazina como agente colorante, el cual puede inducir reacciones alérgicas en cierto individuos. La eficacia y seguridad en niños no han sido establecidas, razón por la cual no se recomienda su uso en niños. No se recomienda a mujeres embarazadas.

**Próximo número: Información sobre el manejo de las infecciones respiratorias agudas y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.**

**Coordinador:** Dr. Eduardo Vergara Fabián

**Comité de redacción :** Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Furones Mourelle, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.- Dra. Rodríguez Ruiz, Ana Especialista en Alergología.

**Colaboradora :** Lic. Iliana Martínez Heredia.

**Auspicia :** Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (MINSAP)