

## Antiinflamatorios no esteroideos. ¿Cuál elegir?

Dra. Yakelin Pérez Guirola.  
Hospital Hermanos Ameijeiras.

Los analgésicos con propiedades antipiréticas y antiinflamatorias de carácter no esteroideo constituyen un grupo de fármacos que cubren un número importante de indicaciones terapéuticas. No existe capítulo en toda la terapéutica farmacológica que ofrezca tal variedad de productos como el de ellos y durante años han sido los analgésicos a demanda por excelencia, los veteranos protagonistas de la analgesia controlada por el paciente, aunque este último concepto haya sido empleado más frecuentemente para los fármacos opioides.

Estos fármacos tienen sus ventajas y no son de subestimar sus riesgos, lo que se debe tener en consideración cuanto más se autoprescriben. Sólo en EEUU se realizan 70 millones de prescripciones y más de 30.000 millones de tabletas de venta libre son comercializadas anualmente, lo que representa un costo superior a los 1.000 millones de dólares por año, siendo la totalidad de las ventas mundiales, cercanas a los 6.000 millones de dólares desde 1995.

A partir de la introducción de la aspirina hace más de 100 años y hasta la actualidad ya son más de 50 los AINEs disponibles, que, a pesar de poseer diferente estructura química, comparten su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas, de modo irreversible, como es el caso del ácido acetilsalicílico, o de forma reversible, como es el caso de los demás. Todos ellos inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) que convierte al ácido araquidónico en los endoperóxidos cíclicos PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, para inmediatamente dar forma a los eicosanoides prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) y es derivado de estas acciones que se pretenden explicar los efectos farmacológicos comunes a todos estos fármacos, tanto los terapéuticos: la analgesia, la antipirexia, la acción antiinflamatoria y antiplaquetaria, como los tóxicos gastrointestinales, renales, alérgicos, etc.

La eficacia analgésica es, en general, de grado moderado a medio, lo que significa que son capaces de aliviar un número elevado de dolores y molestias de carácter muy diverso: cefaleas, artralgias, mialgias, tendinitis, dismenorreas, dolores dentarios, dolores postoperatorios y postraumáticos de intensidad moderada y dolores oncológicos en sus fases iniciales. Un hecho característico de esta analgesia es que, si bien la respuesta es función de la dosis, la pendiente de esta relación es muy baja y pronto se alcanza el techo antiálgico; en efecto, la dosis antiálgica máxima viene a ser sólo 2-2,5 veces mayor que la dosis eficaz mínima, una cifra notablemente inferior a la que se alcanza con los analgésicos opioides.

Si bien son drogas atractivas, su utilización prolongada está limitada debido a su toxicidad, principalmente gastrointestinal, que aún sigue siendo responsable en todo el mundo de gran número de complicaciones severas y muertes.

Sin embargo, no debe perderse de vista que la eficacia y los efectos adversos de los AINEs dependerán, independientemente de su selectividad relativa por una u otra COX, de la variabilidad genética de las mismas o de las enzimas metabolizadoras, de su concentración plasmática, su semivida, de las interacciones con otros fármacos o de las características del paciente.

Los efectos adversos gastrointestinales más frecuentes y leves de los AINEs son: diarrea, náuseas y vómitos, sin embargo las úlceras gastroduodenales y sus complicaciones: hemorragia digestiva y perforación son la causa de que en Estados Unidos mueran 16.500 personas (igual cantidad que por SIDA) y otras 103.000 sean hospitalizados al año, lo que representa un costo estimado de más de 2.000 millones de dólares anuales y un problema de salud alarmante.

Los AINEs dañan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado, y un efecto sistémico, que es menos específico de la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINE con la mucosa. Endoscópicamente, la lesión superficial aguda producida por la acción local se describe como una gastritis superficial y una hemorragia submucosa que, en general, no permite anticipar los síntomas y no suele tener significación clínica. En contraste, el uso crónico de AINE puede producir úlceras gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden sangrar o perforarse.

El paracetamol se destaca claramente de los AINEs ya que carece prácticamente de acción gastrolesiva. De los AINEs, los coxib que no inhiben la COX1 de la pared gastrointestinal son los menos gastrolesivos, seguidos en primer lugar por el metamizol, diclofenaco e ibuprofeno, después por el AAS, naproxeno, indometacina, siendo los más lesivos el piroxicam, ketorolaco y ketoprofeno.

Se ha demostrado que el consumo de inhibidores de la bomba de protones ha seguido un curso paralelo al de los AINEs.

En cuanto a los efectos cardiovasculares es conocido que la acción antiagregante plaquetaria de la aspirina y de otros AINEs se debe al predominio de la inhibición de la COX-1 plaquetaria (cuyo resultado es la disminución del tromboxano A<sub>2</sub>, un poderoso factor protrombótico y vasoconstrictor), por sobre la inhibición de la prostaciclina originada en los vasos (de acción vasodilatadora y antiagregante). En las plaquetas sólo existe la COX-1, mientras que en el endotelio y músculo liso de los vasos se han identificado ambas enzimas: COX-1 y COX-2 responsables como ya se ha mencionado de la producción de PG. Los inhibidores selectivos COX-2, no poseen efecto antiagregante plaquetario, pero preocupa el hecho de que, al inhibir la síntesis de la prostaciclina vascular (dependiente de COX-2) y no la del tromboxano plaquetario (dependiente de COX-1), desplacen el equilibrio hemostático hacia la trombogénesis. De hecho, incrementan la incidencia de fenómenos tromboembólicos y cardiovasculares en pacientes que están tomando fármacos antiagregantes y fueron retirados del mercado basados, entre otros, en un reporte de 4 casos de trombosis arterial en pacientes con lupus que habían iniciado un tratamiento con celecoxib, luego se publicaron los datos del estudio VIGOR donde el rofecoxib presentó una incidencia significativamente mayor de infarto agudo de miocardio (0.4%), que el naproxeno (0.1%) y posteriormente se publicó un estudio que evaluó el riesgo cardiovascular de los coxib, donde se observa que los eventos cardiovasculares trombóticos (infarto agudo de miocardio, angina inestable, trombos cardíacos, paros cardíacos resucitados, muerte súbita o inexplicable, ACV isquémicos, y ataques isquémicos transitorios) fueron significativamente más frecuentes en el grupo que recibió rofecoxib que en el grupo tratado con naproxeno (el riesgo relativo de rofecoxib comparado con naproxeno fue de 2.38 con un intervalo de confianza 95%, 1.39-4.0; P=0.002), es decir, que los pacientes tratados con rofecoxib presentan un riesgo 2.38 veces mayor que los que reciben naproxeno. Inmediatamente después de estos hallazgos, la Food and Drug Administration (FDA) envió una carta de advertencia a Merck & Co. (laboratorio productor del rofecoxib) por la engañosa campaña sobre la seguridad del fármaco y le ordenó el cese de la promoción del

mismo basada en sus menores riesgos, además criticó al fabricante por minimizar el posible riesgo de accidentes cerebrovasculares asociados al rofecoxib y su potencial interacción con la warfarina.

Aunque la prevalencia de nefrotoxicidad por AINEs es baja, se calcula que 1%- 5% de los pacientes expuestos pueden manifestar algún grado de afectación renal.

En condiciones normales las PG se hallan en niveles bajos y no desempeñan funciones importantes en la homeostasia del riñón, sin embargo en situaciones de hipoperfusión renal, los niveles de PG se incrementan por acción de ambas COX, tratando de mantener el flujo sanguíneo y la filtración glomerular renal. Es por lo tanto en casos de: hipotensión, hipovolemia, lesión renal previa, insuficiencia cardíaca, deshidratación, ancianos, etc., donde el uso de AINEs puede agravar o desencadenar insuficiencia renal aguda. Parece existir acuerdo en que el fenoprofeno es el AINE más nefrotóxico. El consumo prolongado y constante de AINEs puede producir una nefropatía intersticial crónica, que desemboca en una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica.

Dada la importancia de las prostaglandinas en la actividad uterina de las últimas fases del embarazo y en la maduración del cuello, su inhibición puede, al menos teóricamente, reducir la actividad uterina y prolongar el parto, así mismo puede facilitar el cierre del ductus arterioso en el feto, hechos estos que se deben considerar en las últimas fases del embarazo.

En resumen, la realidad diaria indica, que debemos tener en cuenta que la respuesta clínica es individual y en ella hay que incluir el grado de eficacia terapéutica y el grado de tolerabilidad. Debido a que no existen diferencias importantes en la eficacia, en el momento de elegir un fármaco del grupo AINE y para disminuir la morbimortalidad, la selección debe basarse en:

- su toxicidad relativa,
- si su utilización va a ser aguda o crónica,
- si la aplicación es con fines analgésicos o eminentemente antiinflamatorios,
- la patología previa del paciente que pueda condicionar el empleo de uno u otro fármaco o que produzca interacciones.
- utilizar la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible.

Considero que existen prescripciones médicas basadas en la experiencia previa y en varios casos motivados por las campañas de publicidad.

No es posible calcular con anticipación para un paciente la relación “efecto tóxico/efecto terapéutico”, por lo que deberá determinarse empíricamente en cada uno a lo largo del tratamiento. No pueden ignorarse, sin embargo, las diferencias que pueden existir en la “toxicidad media” de diversos compuestos, porque si uno es doblemente tóxico que otro, su empleo sólo estaría justificado si su eficacia es también doble. Será por tanto, la toxicidad del compuesto la que marque la diferencia y sea factor de decisión.

Recurrir de manera exclusiva a los AINEs en el dolor crónico significa fracasar terapéuticamente, por cuanto se introduce el riesgo de la toxicidad crónica.

Dentro del dolor crónico oncológico, en el que los AINEs desempeñan un papel protagonista en la primera etapa de la escala terapéutica de la OMS, y en etapas posteriores en tumores con metástasis óseas, se consideran útiles como coadyuvantes y también en asociación con un opioide de acción moderada.

## Referencias

Prieto C, Vargas E. Problemas del uso de los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con patología crónica asociada. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 24: 85-91.

García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570-6.

Armijo JA. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*, 4ª edición. Barcelona: Masson; 2003.

Pransky G, Buchbinder R. Contemporary low back pain research and implications for practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:291-8.

Schatman ME. The role of the health insurance industry in perpetuating suboptimal pain management: ethical implications. *Pain Med* 2011; 12:415-26.

Ashburn MA. Integrating outcome data collection into the care of the patient with pain. *Pain* 2012; 153:1549-50.

