

Clínica Quirúrgica

**Tema 1.19. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos:
expresión tisular de la Cox-1 y de la Cox-2. Efectos
secundarios. Tratamiento del dolor postoperatorio con aine**



Fernando Luis Hernández de la Fuente
José Manuel Rabanal Llevot

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: EXPRESIÓN TISULAR DE LA COX-1 Y DE LA COX-2. EFECTOS SECUNDARIOS. TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON AINES

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los fármacos más prescritos hoy en día. El aumento en la prescripción de AINE en los últimos años se ha debido, sobre todo, al incremento del uso de ibuprofeno que vino a representar el 46% del consumo de AINE en España en el 2006. Ese mismo año el ibuprofeno, el diclofenaco y el aceclofenaco constituyeron el 70% de las prescripciones.

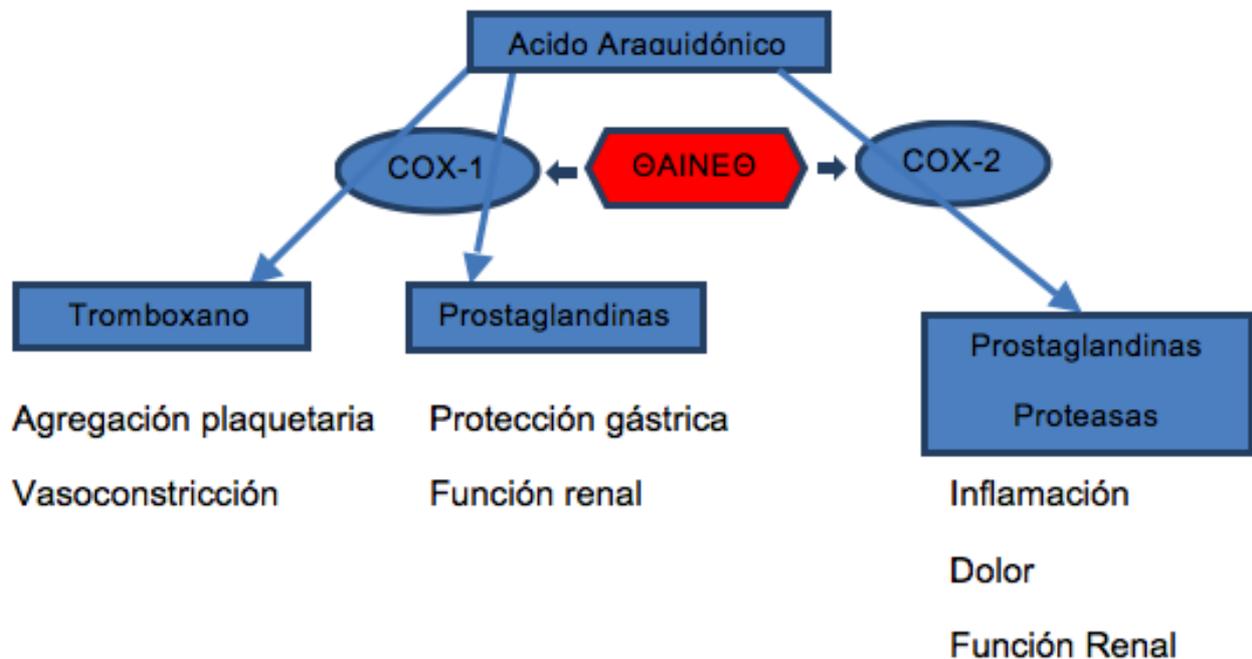
Los AINES tienen gran peso en la práctica clínica diaria, aun siendo un grupo heterogéneo de compuestos incluso no relacionados químicamente, comparten efectos terapéuticos y adversos. Aunque se agrupan por sus características antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias, no todos tienen el mismo componente para cada uno de los efectos, así, por ejemplo el Metamizol y Paracetamol tienen propiedades analgésicas y antipiréticas con escaso o nulo poder antiinflamatorio, el metamizol posee también propiedades espasmolíticas, mientras el ketorolaco presenta un potente efecto antiinflamatorio y menos antipirético. Los AINE no producen tolerancia ni dependencia y, en cambio, presentan techo analgésico.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LOS AINES

| DE CARÁCTER ÁCIDO | DE CARÁCTER NO ÁCIDO |
|--|---|
| Baja potencia y rápida eliminación: • Salicilatos (AAS, ácid. salicílico). • Ácidos arilpropiónico (ibuprofeno). • Ácidos antranílico (ácid. mefenámico, ácid. niflúmico). | Derivados anilínicos (paracetamol: baja potencia, rápida eliminación). |
| Alta potencia y rápida eliminación: • Ácidos arilpropiónicos (flurbiprofeno, ketoprofeno). • Ácidos arilacético (diclofenaco, ketorolaco, indometacina). • Oxicam (lornoxicam). | Derivados pirazolónicos y pirazolidinónicos (metamizol: baja potencia, eliminación intermedia; propifenazona, fenilbutazona). |
| Potencia intermedia, eliminación intermedia: • Salicilatos (diflunisal). • Ácidos arilpropiónicos (naproxeno). • Ácidos arilacéticos (6MNA, metabolito de nabumetona). | Derivados Coxib (celecoxib: potencia y eliminación intermedia; rofecoxib: alta potencia, eliminación intermedia). |
| Alta potencia, lenta eliminación: • Oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam). | |

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS CLÍNICOS

El mecanismo de acción, común a todos los AINE y base de su efectividad clínica, es la INHIBICIÓN de la ENZIMA CICLOOXIGENASA (COX), encargada de convertir al ácido araquidónico en distintas prostaglandinas. Como consecuencia los AINE inhiben la formación de Prostaglandinas y de ello se explican los efectos terapéuticos (analgesia, antipiresis, antiinflamatoria, antiplaquetaria) y los adversos (gastrointestinales, renales). Existen dos isoformas de la COX: COX-1 (Constitutiva) y COX-2 (Inducible), ligadas a genes presentes en distintos cromosomas. Ambas tienen el mismo peso molecular, se diferencia estructuralmente en un solo aminoácido, sin embargo, es muy distinto su papel fisiológico.



La COX-1 es una enzima Constitutiva, esta expresada en la mayoría de los tejidos del organismo (plaquetas, células endoteliales, tracto digestivo, renal). Su inhibición se asocia a efectos adversos.

La COX-2 es una enzima casi indetectable en forma basal. En respuesta a inflamación o lesión tisular, se expresa. Su inhibición es la responsable de los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los AINE.

Existe una COX-3, es posible que sea una isoforma constitutiva del SNC, involucrada en fenómenos analgésicos y antipiréticos centrales.

FARMACOCINÉTICA

Por lo general, son ácidos débiles, y destacan por su rápida y excelente absorción en administración oral. Sufren un metabolismo hepático que hace necesario tener en cuenta posibles interacciones medicamentosas; presenta alta unión a proteínas, pero muy dissociables, otra característica importante en lo referente a las interacciones. Poseen una amplia distribución favorecida por su elevada liposolubilidad; finalmente, la excreción renal por lo general es despreciable.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS TERAPEÚTICAS

- **ANALGÉSICA:** acción analgésica de intensidad moderada. En presencia de lesión tisular, los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas e impiden que así no se puedan sensibilizar las terminaciones nerviosas nociceptivas.
- **ANTIINFLAMATORIA:** Los AINE reducen la actividad sensibilizadora de mediadores implicados en la respuesta inflamatoria sobre terminaciones sensitivas, modificando la transmisión nociceptiva, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica.
- **ANTITÉRMICA:** la inhibición de la COX a nivel central reduce los niveles de prostaglandina E₂, que en el área preóptica hipotalámica regulan el termostato central.
- **ANTIAGREGANTE o ANTITROMBÓTICA:** efecto debido a la inhibición de la producción de prostaglandinas I₂ (endotelial) y tromboxano A₂ (plaqueta).

EFECTOS ADVERSOS

Los AINE son responsables de un 21-25% de las reacciones adversas a medicamentos y más de una cuarta parte de ellas son de tipo gastrointestinal.

- **EFECTOS GASTROINTESTINALES:** son los más frecuentes (excepto para el paracetamol y el metamizol) hasta el 30% de los consumidores crónicos de AINE van a presentar alguna clínica dispéptica. Dosis altas de AINE o asociación entre ellos aumentan el riesgo. Estos efectos son debidos a la inhibición de la producción de prostaglandinas con efecto citoprotector. Los efectos gastrolesivos más preocupantes pueden ser úlceras, hemorragias y perforaciones.
- **LESIONES RENALES:** la incidencia del daño renal es en torno a un 5%, la mayor parte de las lesiones son reversibles, siempre que se identifiquen a tiempo y se retire la medicación, por norma, se asocian a dosis altas durante largo tiempo. La disminución en la producción de prostaglandinas renales redundan en una reducción del efecto de la renina pudiendo provocar toxicidad aguda o crónica con alteraciones hidroelectrolíticas, edema, retención urinaria, HTA en casos graves, IRA, IRC, Síndrome Nefrótico.
- **LESIONES HEPÁTICAS:** los AINE con mayor potencial hepatotóxico son sulindaco, fenilbutazona, indometacina, y el diclofenaco. La incidencia de hepatitis asociada a AINE se estima en 2-9 por cada 100.000 personas/año. La manifestación clínica habitual es en forma de proceso agudo. El paracetamol presenta hepatotoxicidad ligada a dosis altas (más de 6g/día de forma continuada).
- **EFECTOS HEMATOLÓGICOS:** efecto antiagregante plaquetario de los AINE con alargamiento del tiempo de sangría, este efecto es más potente con el AAS, que inhibe irreversiblemente la COX-1 de las plaquetas. Se han descrito discrasias sanguíneas por consumo de AINE. El metamizol está asociado a raros pero graves cuadros de agranulocitosis.
- **ASMA:** el 10% de los pacientes en tratamiento con AINE puede sufrir una exacerbación de su asma, este efecto es más patente con los salicilatos.
- **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** es importante tener en cuenta las potenciales interacciones de los AINE frente a los fármacos más usados.

| INTERACCIONES DE LOS AINES | | |
|---|---------------------|---|
| FÁRMACO | AINE IMPLICADO | RESULTADO DE LA INTERACCIÓN |
| Metrotexato. | Todos. | Disminuye la excreción. |
| Digoxina, Aminoglucósidos. | | Aumento de la concentración plasmática. |
| Quinolonas. | | Aumenta el riesgo de convulsiones. |
| Ciclosporina, Tacrolimus, Diureticos, IECAS. | | Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. |
| Antihipertensivo. | | Antagonismo del efecto antihipertensivo. |
| Clopidogrel, Pentoxifilina. | | Aumento del riesgo de hemorragia. |
| Litio. | Todos menos el AAS. | Disminuye la excreción de litio. |
| Anticoagulantes. | Fenilbutazona. | Aumenta el efecto anticoagulante. |
| Antidiabéticos orales. | | Disminuye el metabolismo de la sulfonilureas. |
| Fenitoina. | | Aumenta la concentración plasmática. |

COXIB: INHIBIDORES DE LA COX-2

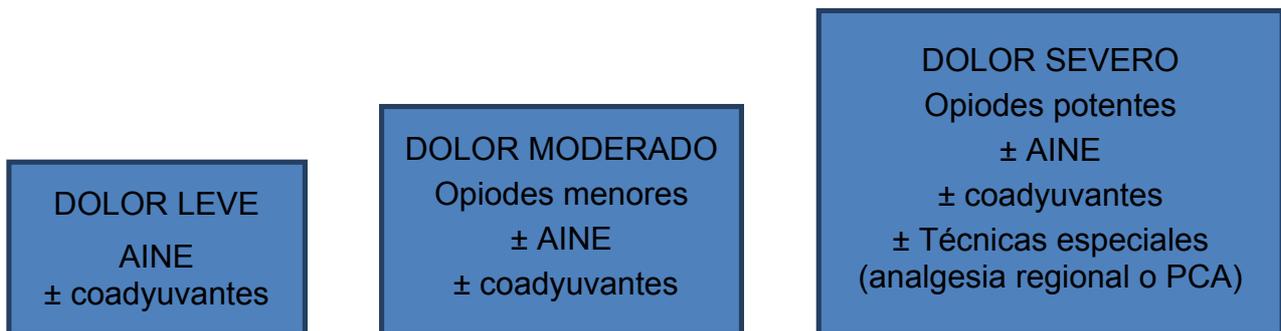
AINE totalmente selectivos para inhibir la COX-2, eficacia similar al resto de AINE, con mejor perfil de tolerancia gastrointestinal, carecen de efecto antiagregante plaquetario pero pueden desencadenar toxicidad renal (debido a que la COX-2 funciona también en el riñón). No obstante, en el otro lado de la balanza de estos inicialmente superanalgésicos está la posibilidad de incremento de la morbilidad cardiovascular, circunstancia que restringe su uso y determina que su indicación se ajuste a la valoración de beneficio-riesgo, incluso se desaconseja su uso en primera línea en pacientes con historia de complicaciones gastrointestinales, siendo la primera opción terapéutica el paracetamol o la combinación de AINE con inhibidor de la bomba de protones, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

El Rofecoxib, fue el único retirado del mercado porque se demostró una clara asociación con mortalidad por eventos trombóticos graves, en el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) y APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx).

En la actualidad se comercializan: celecoxib, etericoxib, valdecoxib y parecoxib (profármaco parenteral del anterior), siendo el parecoxib el único disponible en forma parenteral.

TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON AINE

Actualmente son tres los grupos farmacológicos más utilizados en el tratamiento del dolor postoperatorio: AINE, opioides y anestésicos locales. La utilización de cada uno de ellos dependerá en gran medida de la intensidad del dolor postoperatorio. Actualmente se recomienda analgesia anticipada o preventiva y Multimodal. Con la estrategia multimodal al asociar fármacos analgésicos que actúan por distintas vías, conseguimos sinergismo, efecto en múltiples componentes de la señal nociceptiva y a su vez nos permite disminuir dosis de analgésicos y disminuir por tanto sus efectos secundarios. Los AINE son de elección en el dolor leve y asociados con otros fármacos en el dolor moderado-severo. Para el tratamiento postoperatorio analgésico seguimos rigiéndonos por la escalera de la OMS.



BIBLIOGRAFÍA

Capítulo 24: “Analgésicos en el dolor agudo”. C Tornero Tornero y Capítulo 98: Dolor postoperatorio agudo. Miller anestesia.