



# FÁRMACOS

# Y DOLOR

JESÚS  
FLÓREZ

# Fármacos y dolor

# Fármacos y dolor

**Jesús Flórez**

*Catedrático de Farmacología  
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria  
Santander*

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los del Grupo Bristol-Myers Squibb. Algunas de las referencias que, en su caso se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos de los que es titular el Grupo Bristol-Myers Squibb pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin la autorización por escrito del editor.

© 2004 Fundación Instituto Uspa del Dolor

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 84-8473-264-9

Depósito Legal: M-23615-2004

# Sumario

---

<b>Presentación</b>	<b>1</b>
<b>I. Fármacos opioides</b>	<b>3</b>
1. Principios básicos y acciones generales	3
2. Características diferenciales	7
3. Reacciones adversas más frecuentes y su tratamiento	16
4. Normas generales de utilización	20
5. Principales vías de administración	26
<b>II. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos</b>	<b>35</b>
1. Acciones farmacológicas con proyección terapéutica	35
2. Acciones farmacológicas con consecuencias adversas	42
3. Propiedades diferenciales de los principales fármacos	49
4. Normas de utilización	61
<b>III. Analgésicos coadyuvantes</b>	<b>69</b>
1. Fármacos antidepresivos	71
2. Fármacos anticonvulsivantes	75
3. Fármacos neurolépticos y ansiolíticos	78
4. Fármacos corticosteroides	79
5. Anestésicos locales	80
6. Fármacos que alteran la actividad simpática	81
7. Otros fármacos	82
<b>IV. Fármacos antimigrañosos</b>	<b>87</b>
1. Objetivos terapéuticos	87
2. Tratamiento sintomático o supresor	88
3. Terapéutica profiláctica	94

<b>V. La utilización de analgésicos en el anciano</b>	<b>101</b>
1. Introducción: el dolor en el anciano	101
2. Principios generales de la aplicación de analgésicos en el anciano	103
3. Recomendaciones específicas sobre el uso de analgésicos en el anciano	105
<b>VI. La utilización de analgésicos en el niño</b>	<b>113</b>
1. El dolor en el niño	113
2. Propiedades diferenciales de los analgésicos	118
<b>Bibliografía</b>	<b>125</b>
<b>Índice por materias</b>	<b>129</b>

# Presentación

---

Va cobrando creciente arraigo en la opinión pública la idea de que disponemos en la actualidad de medios suficientes para suprimir o, al menos, aliviar sustancialmente la mayoría de las formas de dolor. Y vamos convenciéndonos también los profesionales de la sanidad de que, por nuestra inhibición o ignorancia, demasiadas personas sufren demasiado dolor durante demasiado tiempo.

Por ello estamos cambiando nuestra actitud ante el dolor y nuestros hábitos de prescripción, y dejando que aflore nuestra sensibilidad ante la persona que sufre. Vamos tomando decisiones consecuentes con esa sensibilidad, y arrinconando viejos prejuicios y vicios aprendidos, quizás, durante nuestros años de formación.

Es evidente que, en la actualidad, el medio terapéutico más utilizado para combatir el dolor es el farmacológico. Para que esta utilización sea correcta es necesario que esté bien informada, que se encuentre actualizada y disponible en términos sencillos y prácticos. Tales son los objetivos de este pequeño manual que va dirigido de manera prioritaria al médico generalista y al médico de familia, al farmacéutico al que se pide consejo en su oficina de farmacia, o al diplomado en enfermería, que es quien atiende de forma más próxima y permanente al paciente con dolor.

Éstos son los profesionales por los que, con frecuencia, ha de pasar la prescripción antiálgica inicial de un especialista; de modo que su opinión se convierte en válvula que abre o cierra o modifica el flujo de esa prescripción primaria.

Van a ser expuestos los diversos grupos farmacológicos de forma sistemática, dedicando mayor atención y extensión a los más utilizados, y prestando particular interés a los aspectos de aplicación práctica.

**J. Flórez**

*Catedrático de Farmacología de la Universidad de Cantabria, Santander*





# I. Fármacos opioides

---

## 1. PRINCIPIOS BÁSICOS Y ACCIONES GENERALES

### A propósito de la nomenclatura

La historia, como muy bien se sabe, se inició con la morfina, un alcaloide del jugo extraído de la planta del opio. Por eso, a cuantas sustancias naturales o sintéticas aliviaban el dolor como ella se las denominó fármacos analgésicos opiáceos.

Este término sustituyó al de analgésicos narcóticos porque la analgesia nada tiene que ver en sí con la narcosis, un término que, por otra parte, resulta bastante impreciso y crea un clima con tonalidad peyorativa que es falso y contraproducente. Por eso animamos a todos a que definitivamente prescindan de ese nombre que durante tanto tiempo hemos utilizado maestros y discípulos.

Fue en la década de 1970 cuando fue descubierto el receptor natural de la morfina, una molécula que se encuentra mayoritariamente en las neuronas del sistema nervioso, a la que se fija de forma selectiva y específica no sólo la morfina sino todos los analgésicos opiáceos. Esta molécula fue denominada **receptor opioide**, y a partir de ahí se ha decidido convencionalmente que cuantos productos alivien el dolor, previa fijación a dicho receptor, sean denominados analgésicos opioides. El término opiáceo quedaría, pues, relegado a los fármacos naturales y semi-sintéticos que derivan estrictamente del jugo extraído del opio.

Adoptaremos, pues, en adelante el término general de fármacos opioides para denominar a toda la gama de fármacos, naturales y sintéticos en su inmensa mayoría, capaces de aliviar o suprimir el dolor tras interactuar con alguno o algunos de los tipos de receptor opioide que se han ido identificando.

### Los receptores opioides

Se conoce con certeza la existencia de cuatro receptores opioides: el  $\mu$  ( $\mu$ ), el  $\delta$  (delta), el  $\kappa$  (kappa) y el "huérfano" u ORL<sub>1</sub>; de ellos puede

haber varios subtipos. Pero, a efectos prácticos, nos bastan los tres primeros. Conocemos igualmente con precisión su estructura química: es una proteína de membrana que posee siete segmentos transmembrana, y se encuentra asociada a una proteína G. Su distribución se extiende a todo lo largo y ancho del sistema nervioso central, periférico y entérico. Lógicamente, su ubicación marca la acción del fármaco opioide ya que, si la acción de un fármaco se debe a su interacción con su receptor y a la cascada de procesos bioquímicos intraneuronales resultantes de esa interacción, de dónde se encuentre el receptor (núcleos y vías del sistema nervioso) dependerán los efectos finales del fármaco.

En general, las consecuencias neuronales inmediatas de la activación de los receptores opioides consisten en una reducción de la actividad espontánea de la neurona, una menor capacidad para responder cuando es estimulada, y una menor capacidad para liberar o emitir sus neurotransmisores específicos, sean activadores o inhibidores. Queda deprimida, pues, la transmisión nerviosa.

En la tabla 1 se exponen las respuestas opiáceas más importantes relacionadas con la activación de los receptores, y que lógicamente marcan los efectos terapéuticos y tóxicos de los productos. Importa, por tanto, conocer qué receptor opioide es el activado por un fármaco, para deducir así sus principales efectos. A efectos prácticos, es útil clasificar los fármacos opioides en:

1. Agonistas puros
2. Agonistas parciales
3. Agonistas/antagonistas mixtos
4. Antagonistas puros

### Agonistas puros

Son los fármacos que fundamentalmente interactúan con receptores  $\mu$ . En consecuencia (Tabla 1) producen analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, náuseas y vómitos, estreñimiento, aumento de presión en vías biliares, dependencia física, grados crecientes de sedación en función de la dosis, y un conjunto de acciones endocrinológicas que cobran su mayor importancia cuando se administran los opioides a dosis altas y mantenidas (v. Reacciones adversas). En la tabla 2 se exponen los principales fármacos.

La intensidad de los efectos depende de la dosis; es decir, el grado de analgesia crece casi ilimitadamente con la dosis y podría alcanzar un *techo*

**TABLA 1.** Principales efectos producidos por la activación de los receptores opioides

Función	Tipo de receptores	Localización
Analgesia	$\mu$ , $\delta$ , $\kappa$	Espinal y supraespinal
Depresión respiratoria	$\mu$ , $\delta$ ,	Tronco cerebral: centro respiratorio
Rigidez muscular	$\mu$	Núcleos basales
Estreñimiento	$\mu$	Sistema nervioso entérico y centros espinales
Retención urinaria	$\mu$	Sistema nervioso autónomo y centros espinales
Náuseas y vómitos	$\mu$ , $\kappa$	Área postrema y sistema nervioso entérico
Diuresis	$\mu$ : inhibición $\kappa$ : estimulación	Hipotálamo/hipófisis ¿Riñón?
Hipotermia	$\mu$	Hipotálamo
Conducta	$\mu$ : euforia y sedación $\kappa$ : disforia, sedación, psicotomimesis	Sistema nervioso central
Bradicardia	$\mu > \delta = \kappa$	Tronco cerebral
Hipotensión	$\delta = \kappa > \mu$	Sistema nervioso autónomo, tronco cerebral
Dependencia física	$\mu$ : intensa; $\kappa$ : moderada	Sistema nervioso central
Adicción	$\mu > \kappa$	Sistema nervioso central
Acciones endocrinológicas		Hipotálamo/hipófisis
Liberación de prolactina	$\mu$	
Liberación de GH	$\delta > \mu$	
Liberación e inhibición de ACTH	$\mu$ , $\kappa$	
Inhibición de ADH	$\kappa$	
Inhibición de LH y FSH	$\mu$ , $\delta$	

*antiálgico* muy alto si no fuera por las limitaciones impuestas por sus efectos adversos (somnolencia y perturbación cognitiva/estupor/coma, depresión respiratoria grave, mioclonías). En la analgesia del opioide participan mecanismos críticos a nivel del asta posterior de la médula espinal, mecanismos supraespinales y cerebrales, incluidos aquellos que participan en la tonalidad afectiva del dolor, e incluso en ocasiones mecanismos a nivel de las propias terminaciones nerviosas en donde llegan a expresarse receptores opioides. Ésta es la razón de que la analgesia opioide sea tan poderosa, si bien es importante conocer que hay dolores, fundamentalmente de carácter neuropático, que son más rebeldes a la acción del opiáceo. Todos muestran potencialidad para inducir dependencia física y, en determinadas circunstancias, drogadicción.

**TABLA 2.** Clasificación funcional de analgésicos opioides

<b>Agonistas puros</b>	
<i>Para dolor moderado-intenso</i>	<i>Para dolor ligero-moderado</i>
-De semivida corta	Codeína
Morfina	Dihidrocodeína
Petidina	Dextropropoxifeno
Heroína	Tramadol
Fentanilo	Oxicodona
Sufentanilo	
Remifentanilo	
Tramadol	
Oxicodona	
Oximorfona	
-De semivida larga	
Metadona	
Levorfanol	
L- $\alpha$ -acetilmetadol	
<b>Agonistas-antagonistas mixtos</b>	
Pentazocina	Butorfanol
Nalbufina	Dezocina
<b>Agonistas parciales</b>	
Buprenorfina	

Aun cuando la acción analgésica de este grupo de fármacos se deba a su interacción con el receptor  $\mu$ , es posible que adicionalmente puedan actuar también sobre el  $\delta$ , e incluso interactúen con otros sistemas transmisores y otros receptores, de modo que la analgesia sea la resultante de acciones múltiples. Este hecho explica que, en la clínica del dolor, cuando un opioide pierde actividad o desarrolla algunas reacciones adversas intolerables, puede ser sustituido por otro como más adelante se explicará.

A la intensidad de la analgesia conseguida solemos llamar *eficacia antiálgica*; y a la cantidad de producto necesaria para conseguirla llamamos *potencia*, de forma que es más potente quien menos dosis requiera para conseguir la analgesia, y no quien más grado o techo de analgesia consiga. Los agonistas que tienen un techo analgésico más bajo suelen ser denominados opiáceos menores, y se utilizan para dolores entre leves y moderados, unas veces solos y otras en asociación con anal-

gésicos no opioides. En contraposición, los denominados mayores sirven para dolores entre moderados e intensos; alguno, como el tramadol, se encuentra en posición intermedia.

### Agonistas/antagonistas mixtos

Se caracterizan por activar preferentemente el receptor opioide  $\kappa$ , y por comportarse como agonista débil y antagonista débil de receptores  $\mu$ . Su representante más conocido es la pentazocina (Tabla 2). De acuerdo con estas acciones, producen analgesia también, pero de calidad algo diferente: su techo antiálgico es más bajo que el de los agonistas  $\mu$ , no se acompaña del efecto euforizante que, por el contrario, puede ser disfórico. El aumento de dosis viene también limitado por la aparición de efectos psicomiméticos. Aventajan a los agonistas puros  $\mu$  en que inducen menor grado de depresión respiratoria, no producen estreñimiento ni aumentan la presión de vías biliares, y presentan menor potencialidad para crear drogadicción. Pero la disforia y la psicomimesis han limitado mucho su utilización en la práctica.

### Agonistas parciales

Su principal representante es la buprenorfina (Tabla 2). Se caracterizan por presentar una menor eficacia o menor techo antiálgico ya que su actividad intrínseca es algo inferior a la de los agonistas puros. Su utilización se expondrá más adelante.

### Antagonistas puros

Son fármacos con alta afinidad por todos los receptores opioides, pero sin actividad intrínseca. Por tanto, compiten con los agonistas en su capacidad de unirse a los receptores, los desplazan de éstos, y sirven así para evitar o suprimir los efectos de los agonistas. Sus principales representantes son la naloxona y naltrexona, cuyas características se explicarán más adelante.

## 2. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES

A efectos clínicos conviene distinguir los fármacos opioides que se emplean para tratar el dolor de intensidad débil o moderada, de aquellos que sirven para el dolor moderado a intenso o grave (Tabla 2). En la tabla 3 se exponen las principales características farmacológicas.

**TABLA 3.** Datos farmacocinéticos de los principales analgésicos opioides

Fármaco	Vía	Biodisponibilidad (%)	T <sub>max</sub> (h)	Semivida de eliminación (h)	Excreción renal (%)	Duración del efecto (h)	Índice de potencia PO	Comentarios
Morfina	PO PO (lib. lenta) IM(SC) IV Espinal	15-64   Ver texto	1,5-2 3-3,5 0,5-1 0,1-0,3 Ver texto	2,5-3	5-10	4-6 8-12 4-6 2-3 Ver texto	1 1 1:0,5-0,15 <sup>a</sup> 1:0,5-0,15 <sup>b</sup>	Metabolitos activos de eliminación más lenta
Petidina	IM		0,25-05	4-6	10	2-4	1:8	Metabolito tóxico de eliminación más lenta
Metadona	PO IM	90	1,5 0,5-1	18-47 <sup>a</sup>	30	4-6 4-8	1:0,3-0,25	Almacenamiento en tejidos
Fentanilo	IV Transdérmica Transmucosa	90 50	14 5-10 min	2-7 <sup>a</sup>	5-24	0,75-1 48-72 30 min		Almacenamiento en tejidos
Remifentanilo	IV		5 min	3,5 min		10-15 min		
Tramadol	PO PO (lib. lenta)	68 3-3,5	1,5-2	5	20	4-6 12	1	
Codeína	PO	50	1	3-4	10	4	1:12	¿Profármaco de morfina?
Dihidrocodeína	PO (retard)					12		
Buprenorfina	SL Transdérmica	60	3 25-50	4-45 <sup>a</sup> 30	70 (heces)	6-8 72	1:0,02	
Pentazocina	PO IM	40	1-3 0,25-1	2-3	10	3-4	1:1,8	
Dextropropoxifeno	PO	60	2	6-20		4-6		Metabolito tóxico de eliminación más lenta

<sup>a</sup>Según sea administración única o múltiple; <sup>b</sup>Puede ser más lenta con dosis altas o múltiples; IM: intramuscular; IV: intravenosa; PO: oral; SL: sublingual.

### Agonistas opioides utilizados en el dolor débil a moderado

En España utilizamos los siguientes: codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol. Se dispone de ellos en diversas formas:

1. Como preparados de formulación única y simple
2. Como preparados de liberación retardada o controlada
3. En combinación fija con analgésicos antipiréticos (AAP) o analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Todos ellos, en su formulación ordinaria, se caracterizan por tener una semivida que oscila entre 2 y 4 horas, por lo que en caso de tratarse de un dolor persistente han de ser administrados cada 4 o 5 horas si se quiere conseguir un control permanente del dolor. Por eso, cuando se administran en forma combinada con un AAP o un AINE, es conveniente que estos últimos tengan una semivida de duración similar, como suele ser el caso del ácido acetilsalicílico o del paracetamol. En las formulaciones de grageas de liberación retardada, la duración del efecto es de 8 a 12 horas.

La **codeína**, derivado metílico de la morfina, se emplea tanto por su actividad analgésica como por su actividad antitusígena y su capacidad para producir estreñimiento. Con frecuencia la codeína se prescribe en asociación con AAP/AINE como fórmula analgésica, o junto con otros fármacos (antihistamínico, vasoconstrictor de mucosas, cafeína) en fórmulas antigripales y anticatarrales. Sin embargo, es bastante frecuente que la dosis elegida como analgésica sea más bien baja; la dosis recomendable mínima en asociación es de 30 mg cada 4 horas, que podría elevarse incluso hasta 100 y 200 mg, si bien en estos casos es preferible prescribir un opioide con mayor eficacia analgésica. Puede producir sensación de mareo, náuseas y estreñimiento en intensidad relacionada con la dosis.

La **dihidrocodeína** se emplea en forma de liberación controlada; sus efectos son similares a los de la codeína. La dosis es de 60-120 mg cada 12 horas.

El **tramadol** tiene una eficacia antiálgica intermedia entre la de la codeína y la de la morfina. Además de activar receptores opioides  $\mu$ , inhibe la recaptación de noradrenalina y 5-hidroxitriptamina en las terminaciones nerviosas de los respectivos sistemas de neurotransmisión. Dado que tales terminaciones pueden formar parte de los sistemas endógenos nerviosos que controlan el dolor en el asta posterior de la médula espinal, el incremento de dicha actividad al favorecer la acumulación de esos

neurotransmisores en la médula espinal podría contribuir a la acción analgésica del tramadol. De hecho, el antagonismo opioide con naloxona no suprime toda la acción analgésica del tramadol. En conjunto, provoca menos depresión respiratoria y menos estreñimiento que los demás opiáceos debido a que su efecto analgésico se debe a la acción de sus metabolitos enantiómeros, y éstos presentan acciones dispares entre sí. Produce con frecuencia náuseas y vómitos, sudoración, mareo, sedación. Se emplea por múltiples vías: oral, parenteral, espinal y rectal. En el dolor moderado se emplea la vía oral o rectal, 50-150 mg cada 4-6 horas. La forma *retard* se administra 100 mg cada 12 horas.

El **dextropropoxifeno**, que se prescribe como napsilato o como clorhidrato, es un análogo de la metadona. Su acción analgésica moderada dura unas 4 horas. Su principal metabolito es el norpropoxifeno, que se caracteriza por tener una semivida más larga que el producto original y ser más tóxico que él (toxicidad cardíaca, temblor, convulsiones). A la dosis recomendada (50-100 mg p.o. cada 4-6 horas) no presenta problemas pero, en caso de sobredosificación, la toxicidad es más grave que la de la codeína ya que a la toxicidad opiácea propiamente dicha se suma la de su metabolito.

## Agonistas opioides en el dolor moderado a intenso

### Morfina

La morfina es el alcaloide natural más abundante que se obtiene del jugo extraído de la planta *Papaver somniferum*. Es el prototipo de los analgésicos opioides ya que, a su buena eficacia analgésica, une su buena hidrosolubilidad que le permite ser utilizada en solución por todas las vías de administración, así como una suficiente biodisponibilidad (20-60%) como para poder ser administrada por vía oral. El único inconveniente –aparte, claro está, de sus reacciones adversas– es la corta duración de acción que, por vía oral, es de unas 4 horas y obliga a administrarla varias veces al día. Este inconveniente se supera con las *formulaciones orales de liberación retardada o controlada*.

Por todas estas razones la morfina es el opiáceo más utilizado para tratar el dolor intenso, tanto agudo como crónico; pero conviene tener muy en cuenta dos consideraciones: *a)* aunque los opioides sean los analgésicos de mayor eficacia, hay dolores que se resisten a ellos y responden mejor a otros tipos de analgésicos; *b)* hay enfermos que, necesitando



opiáceos, no toleran bien la morfina y responden, en cambio, a otros fármacos opioides. Este dato debe ser recordado por el médico que atiende a un paciente con dolor crónico para que esté alerta y sepa cambiar de producto sin que restrinja la eficacia terapéutica o se tenga que recurrir a medidas antiálgicas más complicadas. Puesto que esta revisión terapéutica va dirigida principalmente al médico de atención primaria, se destacarán las propiedades de la vía oral que será la más utilizada, ya que las otras vías –intravenosa, subcutánea, espinal– se utilizan sobre todo en situaciones especiales: la intravenosa en bolo o en infusión para situaciones de emergencia, la subcutánea en situación terminal.

Cuando la función renal es normal, la semivida plasmática es de 2-3 horas. En solución oral (elixires) o en comprimidos de liberación convencional, la concentración máxima en plasma se alcanza en menos de 1 hora y va decayendo a lo largo de 2-3 horas más hasta alcanzar niveles subterapéuticos. Con los comprimidos o grageas de liberación retardada el nivel máximo se alcanza en unas 3-6 horas y los niveles terapéuticos se mantienen a lo largo de 8-12 horas; las cápsulas de liberación controlado mantiene la analgesia durante 12 horas.

La morfina se elimina preferentemente por vía metabólica, principalmente por glucuronidación en posición 3 ó 6. El principal metabolito es el glucurónido-3-morfina (M-3-G) que carece de actividad analgésica pero puede ser responsable de algunos de los efectos desagradables de la morfina; en cambio, el glucurónido-6-morfina (M-6-G) tiene actividad analgésica y su excreción renal depende del aclaramiento de creatinina, por lo que en caso de insuficiencia renal sus niveles aumentan y pueden contribuir a incrementar la toxicidad del opiáceo.

Al iniciar un tratamiento con morfina oral es preferible utilizar un preparado de liberación convencional y ajustar con él la dosis diaria a emplear, teniendo presente que, si el dolor es crónico, el ritmo de administración debe ser cada 4 horas. Una vez establecida la dosis diaria se puede pasar a los preparados de liberación controlada; la dosis total será la misma pero se aumentará cada dosis en proporción al aumento de intervalo: si la dosis era de 20 mg cada 4 horas pasará a ser de 40 mg cada 8 horas o de 60 mg cada 12 horas.

En situaciones de dolor agudo (traumatismos, quemaduras, infarto, etc.), es evidente que hay que emplear la vía parenteral. La norma convencional ha sido la dosis de morfina de 10 mg por vía i.m., pero si el dolor es muy intenso la dosis debe ser mayor. La vía s.c. puede tener

una absorción más errática. Ninguna de ellas se recomienda si hay situaciones de compromiso circulatorio que dificultaría la absorción. La vía i.v. favorece la instauración rápida de la analgesia y puede ser muy bien controlada; es conveniente entonces reducir la dosis inicial a un 75% de la convencional hasta ver la tolerabilidad del paciente y su respuesta, así como infundir la dosis muy lentamente a razón de 1 mg/min, para lo que conviene diluir previamente la dosis total a inyectar de la ampolla de 10 mg/ml en 5 a 9 ml de suero salino o glucosado.

En caso de que el paciente desarrolle náuseas y vómitos, la morfina puede ir acompañada de algún antiemético como la metoclopramida, el haloperidol, el ondansetrón o el lorazepam.

En situaciones de dosis única para dolor oncológico se calculó que la relación entre la dosis intramuscular y la oral era de 1 a 6; sin embargo en régimen de administración continuada la relación es más baja: 1:3 o 1:2. Por tanto, en la práctica cuando haya de convertirse la dosis de morfina oral en s.c. o i.m., habrá que dividir la dosis oral por 2 o por 3.

### **Metadona**

Es un opiáceo sintético que puede sustituir perfectamente a la morfina en situaciones ordinarias cuándo ésta es mal tolerada por el paciente. Se emplea también ampliamente en el tratamiento de mantenimiento de heroinómanos.

Además de interactuar con los receptores  $\mu$ , la metadona presenta otras propiedades que pueden explicar su acción analgésica. Posee una sustancial afinidad por el receptor  $\delta$  e inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Por otra parte, la metadona es una mezcla racémica de los isómeros d- y l-, los cuales son capaces de unirse también al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del transmisor excitador glutamato. Estas acciones pueden explicar el hecho de que la metadona sea eficaz en dolores que no respondan a otros opioides, o incluso en dolores para los que se haya desarrollado tolerancia a la morfina. Además de su eficacia analgésica, la metadona es ampliamente utilizada en el tratamiento de mantenimiento de los heroinómanos.

En estudios de dosis única la metadona viene a tener una potencia similar a la de la morfina; pero en la práctica, cuando hay que administrarla de modo crónico, la metadona es varias veces más potente que la morfina lo que obliga a ajustar la dosis convenientemente. En estudios de dosis única la semivida de eliminación es de 15 a 20 horas, pero en

administración continuada la semivida varía mucho de un individuo a otro, entre 13 y 100 horas. Esto hace más fácil el ajuste pero obliga a individualizar mucho la dosis. Una vez iniciado el tratamiento con metadona o aumentada la dosis, su concentración aumenta lentamente, por lo que pueden aparecer los efectos adversos con retraso y, si se administran nuevas dosis a intervalos fijos y cortos, pueden originar una alta acumulación. Por eso se recomienda que, al iniciar un tratamiento con metadona, sea la evolución del propio dolor del paciente la que marque la dosis y el ritmo de administración.

A pesar de su larga semivida, muchos pacientes necesitarán recibir la metadona a intervalos de 4-8 horas. Para conseguir buenos efectos analgésicos, la biodisponibilidad por vía oral es alta, del 85%, y la relación de potencia entre la vía i.m. y la oral es de 1:2. La vía s.c. no es recomendable a causa de la irritación local que produce.

### *Petidina*

Es otro opioide sintético (se conoce también con el nombre de meperidina) de gran utilidad para situaciones agudas, pero sus propiedades limitan su uso cuando hay que administrarlo de forma repetida. Su potencia es unas 10 veces menor que la de la morfina, por lo que la dosis habitual es de 75 a 100 mg por vía parenteral. Es frecuente, sin embargo, que el enfermo esté infradosificado. Posee cierta actividad anticolinérgica por lo que produce menos miosis que la morfina y menos incremento de la presión de vías biliares. La duración del efecto analgésico es algo inferior a la de la morfina, unas 2-3 horas. En España no hay preparados por vía oral.

La petidina es N-desmetilada convirtiéndose en el metabolito norpetidina, con una potencia convulsivante dos veces mayor que la petidina y una semivida de eliminación más larga que depende fundamentalmente del aclaramiento renal. Por este motivo, dosis repetidas y sobre todo en pacientes con función renal deteriorada (como puede ser el caso de los ancianos) pueden provocar acumulación de norpetidina y ocasionar excitabilidad general del sistema nervioso central, con efectos sutiles pero claros en la conducta, temblores, mioclonus e incluso convulsiones. El antagonista naloxona no contrarresta las acciones del metabolito norpetidina; al contrarrestar, en cambio, las depresoras y sedantes de la petidina, podría incluso exacerbar la expresión tóxica de la norpetidina.

Es desaconsejable, por tanto, utilizar petidina en poblaciones con riesgo de desarrollar toxicidad, tanto más cuanto que existen actualmente numerosas alternativas mejor toleradas.

### Fentanilo

Hasta hace poco el empleo de este potente opioide sintético estaba restringido a las unidades de anestesia como analgesia peroperatoria o de cuidados intensivos. Sin embargo, su alta potencia y buena liposolubilidad han facilitado el desarrollo de la vía espinal (en situaciones aguda o crónica) y de la vía transcutánea para el dolor crónico oncológico o no oncológico. Esta última forma de administración ha hecho del fentanilo un fármaco con el que el médico de asistencia primaria debe estar familiarizado. La vía transmucosa oral para situaciones de rescate es otra nueva aportación de utilidad práctica en el tratamiento del dolor.

Por su gran liposolubilidad entra y sale del SNC con gran rapidez, lo que determina inicialmente el rápido comienzo y la corta duración de su acción analgésica por vía parenteral. En dosis única la semivida es corta, de 1-2 horas, pero en administración repetida se acumula en los depósitos ricos en lípidos y hace que la semivida se prolongue; de ahí que en situación de equilibrio estacionario, la semivida suba a 7 e incluso 12 horas.

Del *parche transdérmico* el fentanilo es liberado a velocidad constante; empieza a subir el nivel plasmático varias horas después de su aplicación, y permanece estable entre 48 y 60 horas para ir descendiendo lentamente. Esto permite aplicar un parche cada 3 días, consiguiendo una buena estabilidad de la concentración plasmática. Por supuesto, existe una enorme variabilidad individual en la biodisponibilidad por esta vía, por lo que resulta indispensable el ajuste a las necesidades de cada persona. En un dolor crónico, serán la tolerancia del paciente y sus particularidades las que condicionen la elección del opiáceo y su vía de administración.

En cuanto a la formulación *transmucosa*, v. pág. 24 y 29.

### Remifentanilo

Posee la misma estructura básica del fentanilo pero añade un grupo metilpropanoico asociado al anillo piperidínico, que es rápidamente hidrolizado e inactivado por esterasas tisulares y sanguíneas. Por este motivo su semivida es muy corta, 3 a 10 minutos, e independiente de

la función hepática o renal. Esto hace que la acción sea muy breve y que, en infusión intravenosa, su efecto analgésico se ajuste de manera inmediata a la velocidad de infusión, de modo que, al suspenderla, los efectos opioides desaparezcan con rapidez.

### Agonistas parciales

La **buprenorfina** es el opioide que mejor se ajusta a las características de este grupo. Debido a la escasa biodisponibilidad de la vía oral (16%), es preferible la sublingual. Se puede utilizar también la vía parenteral, espinal y transdérmica. La relación entre la dosis parenteral y sublingual es de 2:1. La dosis equianalgésica i.m. es 0,4 mg. Su semivida es larga, de 30 a 45 horas y no se ve influenciada por la insuficiencia renal.

Se fija con gran afinidad a los receptores opioides, lo que hace más costoso su desplazamiento cuando se administra el antagonista naloxona; esto puede ser peligroso en caso de intoxicación y obliga a recurrir a otras medidas reanimadoras.

### Agonistas-antagonistas mixtos

Ya se señalaron anteriormente sus características generales. La actividad psicotomimética con dosis altas y el límite o techo de su eficacia antiálgica son serias limitaciones para el empleo continuado de este grupo de fármacos. Su uso queda restringido a dolores más bien moderados y de carácter agudo, o como analgésicos menores, o cuando los agonistas puros son mal tolerados por exceso de sedación, o porque provocan prurito, excesivo estreñimiento o espasmo biliar. Téngase en cuenta, además, que al ser antagonistas moderados del receptor  $\mu$ , su administración a pacientes que estén tomando crónicamente un agonista puro puede desencadenar un síndrome de abstinencia.

La **pentazocina** tiene una semivida de 2-3 horas, y su potencia relativa por vía i.m. y oral es de 1:3. La dosis i.m. no debe superar los 30 mg y la oral unos 100 mg para evitar los efectos psicotomiméticos. Puede producir taquicardia e hipertensión, por lo que está contraindicada en pacientes cardíacos.

La **nalbufina** es equipotente con la morfina pero su semivida de eliminación es mayor, unas 5 horas. Su actividad psicotomimética es inferior a la de la pentazocina y butorfanol, pero por su menor biodisponibilidad oral su uso queda limitado a la vía parenteral.

El **butorfanol** tiene una semivida de unas 3 horas, y su dosis equianalgésica a la de la morfina por vía i.m. es de unos 2 mg. La biodisponibilidad y el comienzo de su acción por vía nasal son similares a los de la vía i.m., por lo que puede ser una buena alternativa. Tiene las limitaciones inherentes a este grupo de fármacos.

### 3. REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES Y SU TRATAMIENTO

#### Estreñimiento

Es la reacción adversa que con mayor frecuencia aparece en los tratamientos prolongados, hasta el punto de que debe ser considerada y prevenida de forma sistemática. Para ello es preciso beber agua abundante y utilizar medicación laxante de actividad y con frecuencia variables según la intensidad del estreñimiento y la reacción del paciente. Suele usarse la combinación de un laxante surfactante (p. ej., el docusato sódico) y un estimulante (sen, bisacodilo, fenoltaleína) a dosis variables según la respuesta. A veces puede ser necesario añadir un osmótico (lactulosa, lactitol, sales de magnesio), o incluso, intermitentemente, realizar un lavado de colon con soluciones apropiadas.

El estreñimiento adquiere proporciones mayores en personas encamadas, que realizan poco ejercicio, en ancianos y en pacientes con patología intrínseca gastrointestinal.

En situaciones rebeldes al tratamiento con laxantes, habrá de probarse el antagonista naloxona por vía oral que, por tener muy baja biodisponibilidad (menos del 3%) es improbable que se absorba y alcance niveles plasmáticos capaces de antagonizar la analgesia de los agonistas. La dosis inicial puede ser de 0,8-1,2 mg, 1 ó 2 veces al día; se puede ir subiendo la dosis lentamente hasta que se obtiene el efecto deseado o aparecen retortijones, diarrea u otros efectos adversos. No deberá administrarse si hay obstrucción intestinal.

#### Náuseas y vómitos

La incidencia de este efecto suele ser del 10-40%, especialmente en las primeras tomas con dosis moderadas. Se crea tolerancia con relativa facilidad. Estos efectos adversos se deben a varios factores: el aumento de tono en el antro gástrico por gastroparesia y contracción pilórica, la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema situada en el suelo del cuarto ventrículo, y la sensibilización del aparato vestibular.

De acuerdo con la historia y sensibilidad del paciente, se utilizarán, o no, antieméticos de modo profiláctico, eligiendo aquel que mejor controle la causa de la sensación nauseosa. Si predomina la gastroparesia con sensación de plenitud y vómitos postprandiales se utilizarán procinéticos del tipo de la metoclopramida que, además, posee actividad antiemética. Si predomina el componente laberíntico, será conveniente un antivértigo de tipo antihistamínico (difenhidramina, prometazina, tietilperazina). Si no hay gastroparesia ni disfunción vestibular, se utilizarán antieméticos: metoclopramida, domperidona, haloperidol, esteroides, antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón, etc.).

### Sedación y deterioro cognitivo

En los tratamientos crónicos, estas reacciones pueden ser muy limitantes. Hay personas en las que se crea tolerancia relativa con rapidez y, pasadas las primeras dosis, se recuperan. Otras, en cambio, muestran una gran susceptibilidad y persiste la sedación. Es importante en estos casos descartar que haya otros componentes que contribuyen a mantener la acción depresora, como pueden ser la coadministración de otros fármacos sedantes o la presencia de patología coexistente (demencia, encefalopatía diabética, metástasis cerebrales, etc.). Por otra parte, la presencia de dolor y su intensidad marcan la necesidad de mantener el opioide o la dosis necesaria para controlarlos; en tal caso, habrá que jugar con la posibilidad de reducir algo la dosis del opioide, o cambiar a otro analgésico, o utilizar una vía de administración menos limitante, o adicionar fármacos estimulantes del tipo del metilfenidato (5-10 mg, 2 veces al día), dextroanfetamina (5-10 mg, 2 veces al día), o pemolina (18-36 mg, 2 veces al día).

Ocasionalmente el opioide puede producir reacciones delirantes. Comprobado que no hay otra causa, se controlarán con haloperidol, empezando con 0,5 mg 3 veces al día. Si así no se controlan o el resultado en su conjunto no es conveniente, habrá que recurrir a otras medidas antiálgicas.

### Depresión respiratoria

Esta reacción adversa ha supuesto una rémora en la aplicación de un tratamiento eficaz del dolor por el temor excesivo a su aparición, por ejemplo en los postoperatorios. No debe ocurrir si la dosis del fármaco es convenientemente adaptada a las necesidades, y ciertamente no apa-

rece en los tratamientos ordinarios por vía oral. Pero la depresión respiratoria es algo real que aparece cuando hay sobredosificación o cuando el paciente tiene problemas respiratorios, porque los opioides deprimen directamente al centro respiratorio y su sensibilidad al  $\text{CO}_2$ . La depresión respiratoria suele ir acompañada de otros signos de depresión del sistema nervioso central (somnolencia, estupor mental, bradipnea). El distrés respiratorio con disnea, taquipnea y ansiedad nunca se debe al opiáceo, por lo que han de investigarse otras causas (embolia pulmonar, neumonía).

El antídoto específico de la depresión respiratoria es la naloxona pero, por el riesgo de que reaparezca el dolor, será mejor reservarla a situaciones en las que se aprecie que el paciente va empeorando; si el paciente responde bien a los estímulos sensoriales y se ha pasado el momento en que se piensa que se ha alcanzado la concentración plasmática máxima, bastará con suspender temporalmente el opioide y mantener la vigilancia.

La naloxona ha de darse en dosis bajas (0,4 mg en 10 ml de suero salino), y dada su corta semivida, hay que tener en cuenta la posibilidad de recaída de la depresión, sobre todo si se han dado dosis muy altas de opioide, o de lenta liberación, o fentanilo transdérmico, o metadona.

## Mioclonías

Su aparición guarda relación con la dosis de opioide, especialmente con la petidina en la que puede sumarse la acción de su metabolito norpetidina. Si resultan muy molestas y no se puede bajar la dosis, o bien se recurre a otro opioide, o se incorpora una benzodiazepina a dosis bajas (p. ej., el clonazepam), o el ácido valproico.

## Retención urinaria

Es infrecuente pero a veces se observa en varones mayores, o tras inyección espinal. Se desarrolla tolerancia con facilidad pero puede ser necesaria la cateterización.

## Efectos hormonales

A largo plazo la administración continuada de opioides puede afectar el eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal y el hipotalámico-hipófiso-gonadal. En el primero, los opioides crónicamente utilizados reducen



la secreción de cortisol. En el segundo favorecen la secreción de prolactina y reducen la de LH, FSH, testosterona y estrógenos; en consecuencia pueden provocar galactorrea, amenorrea o ciclos irregulares y reducción de la libido. Se ha podido observar reducción de testosterona incluso tras administración continuada de morfina por vía intratecal.

### Efectos inmunológicos

La aplicación mantenida de opioides puede ocasionar depresión de la respuesta inmunitaria; de hecho, son varias las células que intervienen en el proceso inmunitario y poseen receptores opioides. Este fenómeno adquiere especial importancia durante el tratamiento del dolor crónico de enfermos inmunodeprimidos, en los que puede elevar la carga vírica. En animales de experimentación la metadona muestra menor poder inmunodepresor que la morfina, pero no hay datos clínicos.

### Dependencia física y adicción

Son otros de los problemas que más han contribuido a infrautilizar los opioides. La dependencia física es un problema estrictamente farmacológico que consiste en que aparece un síndrome de abstinencia con toda su expresión física cuando se interrumpe la dosificación del opioide crónicamente administrado, o se reduce bruscamente la dosis, o se administra un antagonista en el curso de la administración crónica de un agonista puro (antagonista puro como la naloxona, o agonista/antagonista mixto como la pentazocina). Pero dependencia física no significa adicción. La adicción implica la aparición de un cuadro psicológico y conductual en donde el sujeto se esfuerza por conseguir nuevas dosis de opioide que le permitan seguir sintiendo sus efectos.

La dependencia física aparecerá con probabilidad a lo largo de un tratamiento prolongado (con fines médicos), pero no tiene por qué constituir un problema médico si: *a)* se advierte al paciente que no suspenda ni reduzca la dosis de opioide con brusquedad, *b)* se la rebaja lentamente cuando convenga suprimirlo, y *c)* se evitan los antagonistas e incluso los agonistas/antagonistas mixtos. En cambio, la adicción real no se suele desarrollar en el curso de un tratamiento con fines médicos; varias estadísticas coinciden en dar tasas muy bajas de aparición de adicción, y aún menos en pacientes oncológicos.

### Estado hiperalgésico

La aplicación muy prolongada de opioides –en especial, morfina– ocasiona a veces el desarrollo de un peculiar estado que se caracteriza por la presencia de una sensibilidad anómala al dolor, con fenómenos de hiperalgesia y alodinia. Es una reacción claramente paradójica ya que no se trata de un simple estado de tolerancia, que se solucionaría aumentando la dosis de morfina, sino de que es la propia morfina la que desencadena el estado hiperalgésico. Lo que el clínico aprecia, en última instancia, es una menor respuesta analgésica a la morfina que le induce a incrementar la dosis. Pero no es éste el medio de afrontar la situación.

El mecanismo de la hiperalgesia morfínica no está aclarado todavía; pero dado que algunas de sus características remedan las de la hiperalgesia propia de una neuropatía, se sospecha que puedan existir mecanismos comunes a ambos fenómenos. Uno de los más estudiados es la implicación expresa de procesos de neurotransmisión por glutamato a través de sus receptores NMDA. Su interés práctico estriba en que, si esto es cierto, el bloqueo de receptores NMDA podría aliviar la hiperalgesia morfínica; y ésta es la razón, quizá, de que la sustitución de morfina por metadona –que también bloquea receptores NMDA como se ha explicado anteriormente– resulte beneficiosa en estos pacientes.

### Efectos intolerables de la morfina

Algunas de las reacciones descritas pueden aparecer con la morfina de manera específica y en un grado intolerable. En la tabla 4 se indican las adaptaciones que se deben realizar.

## 4. NORMAS GENERALES DE UTILIZACIÓN

Si el clínico desea dominar la utilización clínica de los opioides tendrá que familiarizarse no sólo con las acciones terapéuticas y adversas ya descritas, sino también con las características que rigen la selección de un determinado opioide, sus vías posibles de administración y la dosificación. Lo primero que tendrá que considerar es incorporar el opioide en sus pautas de tratamiento del dolor, venciendo miedos y falsos esquemas incorporados a veces muy intensamente durante los años de formación. Naturalmente, habrá de conocer las otras formas de terapia antiálgica, incluidas las que suponen apoyo psicológico, rehabilitador, etc.

TABLA 4. Efectos intolerantes de la morfina

Tipos	Efectos	Acción inicial	Comentario
Estasis gástrico	Plenitud epigástrica, flatulencia, anorexia, hipo, náusea persistente	Metoclopramida, 10-20 mg/4 h	Si persiste el problema, cambiar a otro opioide
Sedación	Sedación persistente e intolerable	Reducir la dosis de morfina; considerar la administración de metilfenidato, 10 mg, 1-2 veces al día	La sedación puede estar causada por otros factores; rara vez está justificado el estimulante
Fallos cognitivos	Delirio agitado con alucinaciones	Reducir la dosis de morfina, prescribir haloperidol 3-5 mg en ese momento y al acostarse; cambiar a otro opioide.	Algunos pacientes desarrollan un delirio intratable con un opioide y no con otro
Mioclonías	Sacudidas multifocales, sacudidas en las piernas	Reducir la dosis de morfina pero volver a ella si persiste el dolor; añadir benzodiazepina	Infrecuente con las dosis orales típicas; más con dosis altas iv o espinal
Hiperexcitabilidad; hiperalgesia	Espasmos de músculos abdominales y sacudidas simétricas de piernas; alodinia en todo el cuerpo e hiperalgesia en forma de dolor intenso	Reducir dosis de morfina; cambiar a otro opioide	Síndrome muy raro que se ve con la morfina a dosis altas iv o espinal; ocasionalmente por vía sc u oral
Estimulación vestibular	Náuseas y vómitos inducidos por movimiento, muy incapacitantes	Ciclizina o dimenhidrinato o prometazina, 25-50 mg cada 6-8 h	Raro. Probar otro opioide o la levomepromazina
Liberación de histamina			
• Cutánea	Prurito	Antishistamínico oral (clorfeniramina 4 mg 2-3 veces al día)	Si el prurito no cede en pocos días, dar otro opioide.
• Bronquial	Broncoconstricción → disnea	Antihistamínico iv/im y un broncodilatador	Rara. Cambiar inmediatamente a otro opioide químicamente diferente (metadona).

### ¿Qué dolores hay que tratar con opioides?

Nadie discute la indicación de los opioides en el tratamiento del **dolor oncológico**, en el cual su utilización sigue una pauta de escalada de analgésicos de menos a más activos, en asociación con fármacos coadyuvantes, que se conoce con el nombre de *escalera de la OMS*.

Tampoco se discute su eficacia en el **dolor agudo**, de duración relativamente corta, provocado por traumatismos, heridas o quemaduras, por problemas de localización visceral (parto, infarto y otros accidentes isquémicos, dolores abdominales de diversa etiología), dolores postoperatorios, etc. Pero, aunque no se discute, sorprende la enorme frecuencia con que se infrautilizan. Unas veces porque se emplean dosis bajas o a un ritmo inadecuado; otras porque se espera a que sea el paciente quien lo pida, cuando se sabe por numerosos estudios que los pacientes, o no se atreven a pedir opiáceos o esperan a que el dolor sea muy intenso; y aun pidiéndolos, el tiempo transcurrido hasta que se les administra suele ser a veces muy largo. Debe tenerse muy en cuenta que el dolor agudo, por sí mismo, es origen de reacciones reflejas orgánicas que pueden agravar los mecanismos patogenéticos puestos en marcha por el proceso inicial, y complicar la situación. El caso de los niños es peor porque, por una parte, hay una conciencia vaga pero muy extendida e indudablemente falsa, de que los niños sienten menos el dolor; y por otra, no aciertan a comunicarlo y a pedir analgesia. Por todos estos motivos, en muchos tipos de dolor agudo el clínico tiene que acostumbrarse a prescribir el opioide a ritmo de reloj, siempre con la salvaguarda de que no altere el proceso que lleva al diagnóstico. Deberá prever cuánto puede durar el dolor, con qué velocidad piensa que irá remitiendo espontáneamente, etc.

Pero existen otros tipos de dolor en los que el recurso al opioide suscita más dudas y suspicacia.

**El dolor agudo recurrente.** No parece discutirse en el caso de las crisis dolorosas de la pancreatitis, hemofilia o anemia de células falciformes. Más discutible es el caso de las cefaleas paroxísticas graves y refractarias, o de las dismenorreas muy intensas (en este último caso lo que procede es evitarlas con anticonceptivos hormonales).

**El dolor crónico no maligno.** El recurso al opioide no debe descartarse como principio; de hecho va siendo cada vez más aceptado si bien exige lógicamente una conveniente valoración previa. En primer lugar, que el dolor se deba a una causa orgánica real y no ceda a otras

medidas antiálgicas correctamente aplicadas. En segundo lugar, que el dolor que el paciente refiere guarde relación con la causa y no lo exagere (aunque en este punto hay que ser extremadamente cuidadoso y ayudarse de expertos, si es necesario, porque el único dolor que a uno *no le duele* es el ajeno). En tercer lugar, asegurarse de que el paciente tiene madurez psicológica y no muestra conductas o tendencia al abuso de drogas. La experiencia indica que cuando se eligen bien los pacientes, la probabilidad de que surja abuso es muy baja.

**El dolor neuropático.** Suele afirmarse que el dolor neuropático resiste a la acción analgésica del opiáceo. Es una afirmación arriesgada si se interpreta de manera absoluta porque cada vez aparecen más estudios probando lo contrario: hay pacientes con dolor neuropático intenso que, si se aplican dosis correctas, obtienen un alivio sustancial con la aplicación de opiáceos. No se deben, pues, descartar de entrada. Lo que sí es cierto es que la respuesta es menos predecible y menos dramática, y que probablemente necesitará el apoyo de medicación coadyuvante y de otras medidas, incluidos los bloqueos simpáticos.

Recuérdese que el dolor neuropático es el producido por una lesión o enfermedad de estructuras nerviosas, tanto periféricas como centrales (traumas, secciones, infecciones, amputaciones, metabolopatías, tóxicos, etc.). Como consecuencia de la lesión primaria, frecuentemente se generan, en algún lugar de las vías nociceptivas dentro del sistema nervioso central, mecanismos compensadores que se constituyen en focos irritativos que amplifican la información nociceptiva. Ello induce fenómenos de hiperalgesia y ampliación de los campos receptivos periféricos en los que se suscita el dolor.

### ¿Qué opioide se debe utilizar?

En el **dolor agudo** originado por un percance fortuito debe usarse un opioide de acción rápida; el más común y con el que más experiencia se tiene es la morfina en forma de clorhidrato (parenteral) o sulfato (oral). Permite ser repetido al ritmo marcado por su semivida o continuar su administración por vía oral. La petidina es ampliamente utilizada en España, especialmente en dolores agudos de origen visceral y frecuentemente a dosis subterapéuticas ya que se contentan con 50 mg. Tiene el inconveniente de que la duración de su acción es más breve y que no debe emplearse en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal porque la acumulación de su metabolito origina reacciones neurológi-

cas. Al no existir en formulación oral, no es posible pasar de la vía parenteral a la oral sin cambiar de compuesto. El tramadol (según la intensidad del dolor) y la buprenorfina son buenas alternativas.

El **dolor postoperatorio** presenta dos particularidades: su intensidad es muy variable y normalmente disminuye progresivamente en dos o tres días. La intensidad depende de muchos factores, entre los que destaca el tipo de intervención quirúrgica y la personal sensibilidad del paciente. Es pauta ordinaria, desgraciadamente, que el dolor postoperatorio sea literalmente maltratado. Es cierto que algunos dolores postoperatorios responden muy bien a analgésicos de tipo AAP o AINE, pero otros exigen los opioides (especialmente la cirugía torácica o la abdominal, pero no sólo ellas) y a veces se espera a que el dolor resulte ya intolerable, o se administra una dosis que es miedosamente insuficiente. Si el paciente puede tragar y el dolor no es intenso, suele bastar la vía oral con preparados de acción rápida (morfina, tramadol) o buprenorfina sublingual. Si el dolor es intenso se debe recurrir a la vía parenteral e incluso a la espinal en sus diversas modalidades: bolos, infusión, analgesia controlada por el paciente. La tendencia actual es a utilizar la infusión continua controlada por el paciente, siempre que se disponga de recursos humanos y materiales apropiados.

En el dolor originado por una **manipulación breve** con fines diagnósticos o terapéuticos se utiliza un opioide de duración corta: fentanilo, petidina, morfina. La formulación transmucosa de citrato de fentanilo se emplea para dolores incidentales o irrumpivos (agudizaciones de dolor sobre el fondo de un dolor crónico estable), como forma de rescate. Inicia la analgesia en 5-10 minutos y llega al máximo en unos 20 minutos.

Pero es el **dolor crónico** con el que más se enfrenta el médico general y el que requiere mayor consideración por las múltiples circunstancias que en él influyen. En todo dolor crónico hay que valorar la situación personal del paciente, y mucho más en el oncológico en el que el dolor es una circunstancia importante pero no la única y, a veces, ni siquiera la más importante. No es infrecuente que, afrontadas serenamente otras preocupaciones del paciente que le producen enorme ansiedad, su dolor disminuya y la necesidad de tomar analgésicos disminuyan.

El uso de opioides en el dolor crónico viene condicionado por los siguientes factores:

1. La intensidad del dolor marca el opiáceo, la vía de administración y el coanalgésico o coadyuvante utilizado. Dolores moderados requerirán asociación de un opiáceo menor (codeína, dihidrocodeína, tramadol) con una AAP (paracetamol) o un AINE (ibuprofeno, metamizol). Hay que saber combinar las dosis, o incluso saber variar de manera independiente las dosis del fármaco opiáceo y del no opiáceo. La tolerabilidad del paciente y la respuesta irán marcando la necesidad de transferir a un opiáceo de mayor eficacia antiálgica por vía oral (morfina, metadona, buprenorfina) o transdérmica (fentanilo).
2. Las características cinéticas del fármaco y de la formulación elegida son fundamentales. La vía oral es en principio la vía de elección en el dolor crónico, por ser la más cómoda y barata, y cada vez ofrece formulaciones más fáciles de usar. En España no hay mucho opioide oral que elegir, pues superado el techo antiálgico del tramadol o de la buprenorfina, no queda más recurso que la morfina o la metadona. Sin duda la morfina tiene una cinética más fácil de controlar que la metadona, ya que se alcanza y se mantiene la concentración estable de forma rápida; eso permite ajustar la dosis a las necesidades del paciente con más facilidad. Pero es importante reconocer que un paciente puede tolerar mal la morfina, y que entonces la metadona puede ser una magnífica alternativa. La disponibilidad de preparaciones de liberación retardada o controlada de morfina permite espaciar su administración, haciéndolo cada 8-12 horas (grageas) o cada 12 horas (cápsulas) en lugar de cada 4-6 horas. Por supuesto, existen otras vías utilizables en el dolor crónico que serán consideradas más adelante.
3. La experiencia previa con opioides condiciona la prescripción. Si es buena, no hay por qué cambiar. El cambio será obligado si el paciente desarrolla intolerancia al que está usando (Tabla 4); o si es precisa una nueva formulación para la que no existe con el opioide que se estaba utilizando; o si consideramos que no es aconsejable utilizar a largo plazo el que el enfermo venía tomando. Habrá ocasiones en que sea preciso tantear con más de un preparado hasta dar con el que realmente se ajusta a las necesidades del paciente. Por eso, ahora que el mercado español va incrementando su oferta de productos y de formulaciones, es conveniente que el médico general se familiarice con dos o tres productos de características distintas.
5. La presencia de patología concurrente condiciona la administración de opioides. Si hay insuficiencia renal, puede haber acumulación de

codeína, dihidrocodeína y metadona, del metabolito activo M-6-G de la morfina, y de los metabolitos tóxicos de la petidina (norpetidina) y dextropropoxifeno (norpropoxifeno). La existencia de patología respiratoria puede hacer más sensible al paciente frente a la depresión respiratoria. La administración conjunta de otros fármacos puede incrementar la aparición o la intensidad de ciertas reacciones adversas.

### Sustitución o rotación de opioides

Conforme se van utilizando más opioides, durante más tiempo, a dosis cada vez más altas, y en dolores crónicos no oncológicos que persisten durante años, aparecen más casos de tolerancia farmacológica o de peor tolerabilidad debido a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes. Podría parecer a primera vista que la ineficacia de un agonista puro debería ir acompañada por ineficacia de los demás fármacos del grupo. Y no es así por dos razones: a) la acción analgésica de un agonista puro por activación del receptor opioide  $\mu$  puede ir acompañada por otras acciones farmacológicas propias de él y no de los demás; b) no todas las reacciones adversas son comunes a todos ellos ni en la misma proporción.

Estos hechos favorecen la práctica de la sustitución o rotación de opioides cuando se presume la aparición de signos de tolerancia o de toxicidad a un opioide determinado (mioclonía, hiperalgesia, sedación excesiva). En la práctica clínica se recomienda especialmente incorporar la metadona como sustituto de la morfina o del fentanilo transcutáneo. De hecho, se recomienda que la metadona se incorpore a una dosis que esté entre el 10 y el 50% de la que le correspondería como dosis equianalgésica en relación con el opioide hasta entonces utilizado. Así, por ejemplo, si el paciente ha llegado a recibir 3.500 mg (¡l) de morfina al día, la conversión inicial en metadona es de 240 mg al día divididos en 4-6 dosis. Y a partir del 6º día se puede intentar el paso a intervalos de 12 horas porque la semivida se alarga, manteniendo la misma dosis diaria total

## 5. PRINCIPALES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El éxito y la fiabilidad de la terapéutica del dolor con fármacos opioides se basan, no sólo en su indudable acierto para encontrar los sitios en donde más pueden perturbar la transmisión y la percepción del dolor, como ya se ha explicado, sino también en las múltiples posibilidades de acceso y penetración en las estructuras del sistema nervioso en donde



más útiles pueden ser. En los últimos veinticinco años se ha revolucionado el sistema de administración de opioides, a favor de los siguientes hechos:

- El aprovechamiento máximo de la vía oral como forma corriente de administración, asegurada la suficiente biodisponibilidad de los opioides más comunes.
- El desarrollo de formas orales de liberación retardada que reducen el número de tomas diarias y mejoran, por tanto, el cumplimiento terapéutico.
- La constatación de la eficacia de la vía espinal, una vez demostrada la riqueza de receptores opioides presentes en el asta posterior de la médula espinal, tanto en neuronas como en terminaciones de aferentes primarios, y el papel crítico que esta localización desempeña como punto de encrucijada entre la penetración de los impulsos nociceptivos aferentes y los sistemas controladores descendentes.
- El reconocimiento de que, para tratar el dolor con contundencia, no hay mejor prescriptor que el mismo paciente, cuando es responsable y prudente, lo que ha promovido el desarrollo de la analgesia controlada por el paciente.
- La disponibilidad de nuevas vías cuyo uso sea cómodo y, al mismo tiempo, asegure un efecto de duración prolongada, como es el caso de la vía transdérmica.

Cada vía tiene, lógicamente, sus ventajas, sus inconvenientes y sus indicaciones más precisas. Puesto que esta serie está dirigida principalmente al médico de asistencia primaria, se insistirá preferentemente en la exposición de los sistemas de administración que se utilizan en la práctica ordinaria.

### La vía oral

Es la vía de elección cuando se trata de un dolor estable y controlable, como por ejemplo el dolor oncológico. Desde los opiáceos de acción moderada (codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno), a los de acción media (tramadol, pentazocina, buprenorfina) y a los de acción más intensa (morfina, metadona) existe un espectro suficiente de fármacos administrables por esta vía que cubre de sobra las necesidades ordinarias. Los fármacos administrados por vía oral tardan más tiempo en conseguir su efecto máximo en comparación con la vía parenteral; en los de liberación ordinaria se consigue aproximadamente al cabo de 60-90 minutos,

mientras que en los de liberación retardada se alcanza en unas 3 a 5 horas. Caso aparte es el fentanilo transmucoso que, absorbido por la mucosa oral, pasa a la cava superior y se distribuye rápidamente, consiguiéndose la analgesia en unos 20 minutos.

El buen control de un dolor crónico que exige opioides requiere que el ritmo de administración sea constante para que los niveles plasmáticos se mantengan estables. Para la mayoría de los opiáceos en formulación ordinaria la duración del efecto de una dosis es de 4 y, como mucho, 6 horas; para la buprenorfina y la metadona (cuando ésta se administra de forma crónica) puede llegar a las 8 horas. En los de formulación retardada el efecto dura entre 8 y 12 horas aunque eso no influye en la dosis total diaria que será la misma, con independencia del tipo de formulación.

No es posible predecir una dosis de opiáceo por vía oral, ya que esta dosis viene condicionada por un conjunto de factores que, en su mayoría, dependen de las circunstancias del paciente: el tipo y la intensidad del dolor, las características personales del paciente y su entorno, el grado de tolerancia farmacológica que haya desarrollado al opioide, y la tolerabilidad que ofrezca frente a sus reacciones adversas. Eso obliga a ajustar la dosis en función, no de criterios rígidamente preestablecidos, sino de las necesidades reales del paciente. Dolores de parecido origen y características son experimentados y percibidos de diversa manera por pacientes distintos, por lo que necesitarán dosis diferentes.

La vía oral admite dosis muy elevadas de opioides sin que se induzcan efectos secundarios peligrosos (aunque sí molestos, como se explicó en el epígrafe 3; son raros la aparición de depresión respiratoria e incluso el desarrollo de farmacodependencia, pero pueden aparecer enlentecimiento del tránsito intestinal y evacuación rectal, aturdimiento y mareos coincidiendo con el pico máximo, náuseas e incluso vómitos, exceso de sudoración. Recuérdese, sin embargo, que se desarrolla tolerancia a la mayoría de estos efectos por lo que, al mantener la dosificación, van desapareciendo. La vía oral está contraindicada en los pacientes que tengan dificultades de deglución u obstrucción intestinal.

Es posible que en los dolores crónicos, incluido el oncológico, haya que ir aumentando la dosis paulatinamente; unas veces porque el progreso del curso de la enfermedad va provocando incrementos en la intensidad del dolor, otras porque se va creando tolerancia farmacológica real al opioide, y otras por la concurrencia de ambos factores. Puede llegarse a un punto en que la dosis sea tan alta que ya no resulte práctica la vía

oral; será el momento de pasar a otra vía. Pero es preciso recalcar que la vía oral, bien utilizada, cubre un altísimo número de prescripciones en el tratamiento del dolor de la vida ordinaria. Sin duda, el opioide más utilizado por vía oral en el tratamiento del dolor crónico oncológico es la morfina, tanto en formulación ordinaria como de liberación controlada.

### La vía rectal

Es una vía poco considerada en España que, sin embargo, representa una alternativa a considerar cuando la vía oral no es adecuada y no se desea pasar a la vía parenteral. En términos reales y aunque la farmacocinética es distinta, la potencia de los opioides por vía rectal es similar a la de la vía oral porque, si bien la absorción puede ser algo menor, el metabolismo hepático "primer-paso" también lo es, y por tanto aumenta la fracción de fármaco aprovechable, con lo que ambos elementos se compensan mutuamente.

Puede retrasarse el comienzo de la acción, la duración del efecto es similar al de la vía oral. Se puede administrar en forma de supositorios, de solución líquida, e incluso se ha llegado a utilizar la formulación de tabletas de liberación controlada.

### La vía sublingual

Para que esta vía sea realmente útil, el opioide debe ser suficientemente liposoluble. Esta es la razón de que la morfina no se absorba con rapidez por esta vía y lo haga, en cambio, la buprenorfina, cuya formulación en gotas utiliza con frecuencia la vía sublingual, incluso para dolores agudos postoperatorios. No debe desdeñarse, sin embargo, esta vía para el uso crónico de morfina en pacientes con problemas de deglución, ya que la colocación de un preparado en la mucosa sublingual puede solucionar los problemas, al menos temporalmente.

### La vía transmucosa

La mucosa bucal es otra alternativa para conseguir la penetración de los fármacos en el organismo. Se ha diseñado el citrato de fentanilo en forma de tabletas color frambuesa con mango de plástico para chupar (¡el chupa-chups de opioide!), de forma que el fármaco se mantenga en contacto con la mucosa bucal durante 15 minutos y penetre en la circulación. Se consiguen concentraciones máximas en 20 minutos y, como ya se ha explicado, es útil en dolores de rescate.

## La vía transdérmica

La lipofilia del opiáceo es el elemento determinante de la eficacia de esta vía, cuya comodidad y ventajas han sido ya comprobadas abundantemente con otros fármacos (p. ej., nitroglicerina, estrógenos). El fentanilo y la buprenorfina reúnen las mejores condiciones ya que, a su elevada lipofilia, une su gran potencia que permite utilizar cantidades muy pequeñas y colocarlas en los parches-depósito. Su empleo se ha generalizado y ha demostrado gran eficacia para el tratamiento crónico del dolor.

Existen formulaciones transdérmicas del fentanilo que aseguran su liberación a la velocidad de 25, 50, 75 y 100  $\mu\text{g}/\text{hora}$ , consiguen el efecto máximo a las 8-12 horas de administración, y mantienen el efecto entre 2 y, como mucho, 3 días. Es evidente que la formulación sirve sólo para el dolor crónico, y que será preciso administrar otro analgésico para cubrir las primeras 12 horas hasta que el transdérmico actúe.

En cuanto a la buprenorfina, los parches la liberan a la velocidad de 35, 52,5 y 70  $\mu\text{g}/\text{hora}$ ; la concentración mínima eficaz se alcanza entre 10 y 20 horas de la aplicación, el efecto dura alrededor de 2-3 días, y en aplicación cada 3 días la concentración estable se alcanza en 7-10 días; retirado el parche, la concentración desciende con una semivida de 25-30 horas.

Lo más prudente es aplicar los parches en las primeras horas del día para que el paciente disponga de todo el día para dar tiempo a que los niveles del fármaco aumenten y el paciente observe los efectos que le produce, no sea que aparecieran durante el sueño fenómenos depresores peligrosos por sobredosificación involuntaria. Debe tenerse en cuenta también que, una vez retirado el parche, siguen existiendo concentraciones plasmáticas significativas de los fármacos durante varias horas como consecuencia del retraso en la liberación del producto y de la formación de depósitos en el tejido celular subcutáneo.

La vía transdérmica adquiere su máxima eficacia en el tratamiento del dolor crónico, siempre que el médico y paciente acierten en el ajuste de la dosis, mientras que no sirven para el dolor agudo o el postoperatorio.

## Las vías parenterales

Numerosos dolores agudos que aparecen por múltiples causas en la vida ordinaria requieren la utilización de alguna de estas vías para yugular con rapidez el dolor. Otras veces, la inutilidad de la vía oral obligará a recurrir a alguna modalidad de la vía parenteral.

En principio, las inyecciones repetidas de bolos por vía parenteral pueden hacerse por vía intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.) o subcutánea (s.c.). Para administraciones esporádicas, la vía i.m. suele ser la más empleada; pero si es previsible una secuencia de administraciones repetidas, es mejor recurrir a la vía s.c. o i.v. valiéndose de un sistema de infusión permanente. Téngase presente que un sistema “mariposa” del 27 puede dejarse implantado bajo la piel durante una semana.

Un peligro evidente de la inyección tipo bolo es la inducción de efectos tóxicos coincidiendo con el nivel pico, y la pérdida de eficacia con reaparición del dolor en el momento de nivel mínimo. Para evitar ambos efectos es preciso valorar el tipo de dolor, la dosis, el ritmo de administración y la velocidad de inyección. Para la vía i.v. se recomienda diluir la ampolla de morfina en 9 ml de solución salina o glucosada e inyectarla lentamente a razón de 1 ml por minuto; puede ser preciso, también reducir la dosis a inyectar en 1/4 o 1/3 de la dosis total.

Existen ya equipos de complejidad diversa que permiten la infusión de un opioide en régimen ambulatorio, de gran precisión en la velocidad de infusión, ritmo horario, y posibilidad de introducir dosis de rescate. Son equipos que exigen un seguimiento y control por parte de las Unidades especializadas de Dolor, por lo que su descripción se escapa de los objetivos de esta exposición. Es preciso dar a conocer, sin embargo, que incluso en la infusión continua la vía s.c. está siendo revalorizada siempre que la velocidad de inyección no supere los 5 ml por hora para no provocar hinchazón local y molestias al paciente. Esto obliga a utilizar una solución concentrada, sólo posible con fármacos suficientemente hidrosolubles como es el caso de la morfina.

Por lo demás, la vía s.c. aventaja a la i.v. en la mayor facilidad y comodidad de empleo y su menor riesgo de complicaciones. La infusión i.v., en cambio, es la vía apropiada para hacer llegar un opioide cuando es preciso inyectar un volumen abundante de líquido, o es obligada la rapidez en conseguir el efecto analgésico, o hay que administrar metadona.

### La vía espinal

No es, ciertamente, una vía de uso habitual, ni será la que prescriba o utilice el médico de atención primaria. Éste debe conocer, sin embargo, las ventajas e inconvenientes que ofrece en el tratamiento del dolor. La ventaja más importante es la de bloquear la transmisión del dolor en un sitio crítico y fácilmente abordable como es el asta posterior de la

médula espinal y las raíces dorsales, sin necesidad de que el fármaco alcance altas concentraciones en el cerebro; aumenta, por tanto, la eficacia terapéutica y reduce algunas de las reacciones adversas, lo que significa un aumento sustancial del índice terapéutico. Sirve para dolores tanto agudos (parto, postoperatorio, traumatismos) como crónicos de diverso origen y naturaleza. Permite asociar un anestésico local, y puesto que ambos fármacos actúan por mecanismos distintos, su acción analgésica queda potenciada. La duración del efecto por esta vía es superior a la conseguida por cualquiera de las otras vías.

Debe recordarse, sin embargo, que cada opioide presenta su peculiar perfil farmacocinético cuando se administra por esta vía, y ello repercute en la duración del efecto, en el paso a la sangre y, por tanto, en la posibilidad de que ejerza efectos sistémicos y en la velocidad con que el fármaco ascienda a niveles superiores del sistema nervioso central y actúe sobre los núcleos cerebrales. El fentanilo, por ejemplo, por su elevada lipofilia actúa con rapidez iniciándose la analgesia a los 10 min, pero su duración no sobrepasa las 6 horas. La morfina, en cambio, menos liposoluble, llega más lentamente al sistema nervioso de la médula, tarda unos 30 min en iniciar su acción, pero ésta se prolonga de 12 a 24 horas.

La necesidad de implantar un catéter, sea para uso de 24 horas o de varias semanas, requiere unos cuidados especiales, una vigilancia precisa y supone un riesgo de que surjan complicaciones.

### Cómo cambiar de una vía a otra

Es frecuente que, en el curso de tratamientos prolongados, haya que cambiar de una vía de administración a otra. Para ello se hace preciso tener muy en cuenta las características y potencias relativas que quedaron expuestas en la tabla 3. Lo mismo cabe decir cuando hay que cambiar de un opioide a otro.

### Recomendaciones prácticas

1. *Cobertura de 24 horas.* Se trata de dolores crónicos o agudos de aparición muy frecuente (p. ej., postoperatorio) en los que es preciso que el paciente se sienta controlado de manera constante. Para ello se administra a una dosis fija con un ritmo preestablecido, por la vía que resulte más conveniente. En los primeros días habrá que vigilar de modo especial, ya que las concentraciones plasmáticas van aumentando hasta alcanzar el nivel estable. Sin duda, las formula-

ciones orales de morfina por liberación controlada y la transdérmica solucionan muchos problemas en el dolor crónico y ofrecen un buen servicio práctico. Para utilizar la formulación oral de liberación controlada es preferible conocer primero la dosis diaria total de la formulación convencional, y pasar después a los mismos mg/día de la formulación controlada, aunque a un ritmo diferente. En el dolor postoperatorio, la cobertura inicial de 24 horas deberá dejar pasar a una dosificación según la necesidad del paciente, conforme vaya remitiendo el dolor.

2. *La dosis de rescate o de socorro.* Es frecuente que, por bien controlado que esté el dolor crónico con un régimen de cobertura diaria, surjan circunstancias en las que el dolor aumente de tal forma que este régimen se quede corto. Resulta obligado entonces recurrir a dosis extra o de rescate, a poder ser del mismo opioide que se está utilizando como tratamiento de base. En términos aproximados, la dosis de rescate suele ser el 5-15% de la dosis total de 24 horas. En cuanto a la frecuencia con que se puede ofrecer la dosis de rescate, dependerá del tiempo que se tarda en conseguir el efecto máximo y de la vía de administración; por vía oral la dosis de rescate puede ser de hasta cada 60 minutos, y por vía parenteral de hasta cada 15 minutos (las cifras son máximas y excepcionales).
3. *Dosificar según necesidad.* Es la situación en que el dolor del paciente marca la exigencia de una dosificación. Es el caso del comienzo de un régimen de opioides, especialmente si se precisa una rápida escalada de dosis, o si se administra un opioide de semivida larga; puede ser el caso de la metadona o cuando hay una insuficiencia renal.

### La dosificación en general

Para tratar un dolor agudo e intenso en un paciente que no esté recibiendo ya opioides, la dosis de entrada puede ser de 10 mg de morfina por vía i.m o s.c. cada 3-4 horas, o dosis equivalentes de los demás opioides (tabla 3). Si se necesita cambiar de un opioide a otro, consúltese también esa tabla. Si el dolor se controla bien pero los efectos secundarios se controlan mal, la dosis inicial del nuevo opioide será el 50-75% de la equivalente, y si el control del dolor es escaso pero los efectos secundarios no están controlados, la dosis del nuevo opioide será del 75-100% de la equivalente. Siempre que se cambie de opioide hay que aconse-

jar al paciente que observe el control de la analgesia que obtiene y el desarrollo de efectos secundarios, y en razón de ello se ajuste la dosis.

La escalada de dosis para llegar a controlar bien el dolor puede hacerse a base de aumentarla en un 30-50%. De esta manera se puede ir valorando prudentemente el grado de analgesia que se obtiene en contraste con la intensidad de los efectos secundarios que se producen. Médico y paciente, al unísono, tendrán que ir decidiendo sobre el nivel de inconveniencia que habrá de consentirse en función del grado de analgesia que el paciente esté dispuesto a conseguir. En el paciente oncológico, a veces se llega a dosis diarias que pueden parecer exageradas –¡hasta 2 y más gramos diarios por vía oral!– y con relativamente escasa yatrogenia.

En cuanto a la velocidad con que se ha de ajustar la dosis, la intensidad del dolor será el factor determinante. En pacientes con dolor muy intenso que exija un rápido alivio, puede administrarse el opioide por vía parenteral cada 15 ó 30 minutos hasta que se alivie el dolor. Administrada esta dosis de carga con un opioide de semivida corta, se administrará una dosis de mantenimiento cada hora dividiendo la dosis total de carga que ya se ha administrado por el doble de la semivida de eliminación de ese fármaco. Por ejemplo, si un paciente ha necesitado una dosis de carga i.v. de morfina de 30 mg, como su semivida es de unas 3 horas, la dosis inicial de mantenimiento será de 5 mg/hora. En pacientes con dolores menos intensos, la escalada de dosis será lógicamente más gradual.

### En caso de insuficiencia renal

Los opioides más peligrosos en caso de insuficiencia renal (y esto incluye el progresivo descenso de la función renal en el anciano) son la petidina (meperidina) y el dextropropoxifeno, ya que sus metabolitos (norpetidina y norpropoxifeno, respectivamente), tienen unas semividas muy largas, se acumulan, y resultan tóxicos. No se emplearán en tales casos. La morfina se elimina en escasa cantidad por el riñón pero su metabolito activo, la M-6-G lo hace en mayor proporción; es aconsejable, por tanto, utilizarla con mayor vigilancia en caso de insuficiencia renal terminal. Con el fentanilo, sólo si se administra de forma continuada será necesario vigilar los efectos. Con la metadona se deberá disminuir la dosis en un 50% en caso de insuficiencia renal terminal. Con la codeína y dihidrocodeína habrá que reducir algo la dosificación. No hay problema con la buprenorfina.



## II. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

---

Los analgésicos con propiedades antipiréticas (AAP) y con propiedades antiinflamatorias de carácter no esteroideo (AINE) constituyen un formidable grupo de fármacos que, por sus cualidades, cubren un número importante de indicaciones terapéuticas, convirtiéndose en compañeros eficaces y cómodos que ayudan a sobrellevar las no infrecuentes molestias que acaecen en nuestra vida cotidiana. Necesitamos tenerlos a mano; durante años han sido los *analgésicos a demanda* por excelencia, los veteranos protagonistas de la *analgesia controlada por el paciente*, por más que este último concepto haya sido acuñado sólo recientemente y de manera principal para los fármacos opioides. Hasta en los países de venta farmacéutica mediante receta más estricta –no, ciertamente, el nuestro– muchos de los AAP y AINE invaden los anaqueles de los supermercados bajo el mismo techo que las coliflores o los detergentes que lavan más blanco. Por algo será.

No estoy con ello dándoles patentes de corso. Estos fármacos, como todos, tienen sus ventajas y sus riesgos, tanto más de tenerlos en consideración cuanto más se autoprescriben. Nuestro objetivo ha de consistir en saber enseñar al paciente y al público en general a convivir con ellos y a dominar su utilización, precisamente porque han llegado a ser insustituibles y necesarios.

### 1. ACCIONES FARMACOLÓGICAS CON PROYECCIÓN TERAPÉUTICA

Son muy numerosas las familias químicas que poseen las propiedades que definen a los AAP/AINE, a saber: las actividades antiálgica, antipirética y antiinflamatoria. Las familias y los fármacos principales de cada una de ellas de los que se dispone en España, quedan señalados en la tabla 5.

### Mecanismo general de acción y mecanismos complementarios

Pese a la intensa investigación químico-farmacológica de las últimas décadas y a la heterogeneidad estructural de los muchos AAP/AINE existentes, la acción fundamental de todos ellos sigue girando en torno a la

**TABLA 5.** Grupos farmacológicos de los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

<b>Salicilatos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Ácido acetilsalicílico</li><li>– Acetilsalicilato de lisina</li><li>– Diflunisal</li><li>– Fosfosal</li><li>– Salsalato</li><li>– Salicilamida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Sulindaco</li><li>– Tolmetina</li></ul> <b>Derivados arilacéticos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Aceclofenaco</li><li>– Diclofenaco</li><li>– Fentiazaco</li><li>– Nabumetona</li></ul>	<b>Fenamatos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Ácido meclofenámico</li><li>– Ácido mefenámico</li><li>– Ácido niflúmico</li><li>– Morniflumato</li></ul>
<b>Paraaminofenoles</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Paracetamol</li><li>– Fenazopiridina</li></ul>	<b>Derivados arilpropiónicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Ácido tiaprofénico</li><li>– Butibufeno</li><li>– Dexibuprofeno</li><li>– Dexketoprofeno</li><li>– Fenbufeno</li><li>– Flurbiprofeno</li><li>– Ibuprofeno</li><li>– Ibuproxam (tópico)</li><li>– Ketoprofeno</li><li>– Ketorolaco</li><li>– Naproxeno</li><li>– Piketoprofeno (tópico)</li></ul>	<b>Oxicams</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Lornoxicam</li><li>– Meloxicam</li><li>– Nimesulida</li><li>– Piroxicam</li><li>– Tenoxicam</li></ul>
<b>Pirazonas y afines</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Metamizol</li><li>– Propifenazona</li><li>– Fenilbutazona</li><li>– Feprazona</li></ul>		<b>Coxib</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Celecoxib</li><li>– Rofecoxib</li><li>– Parecoxib</li><li>– Valdecoxib</li></ul>
<b>Derivados indolacéticos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Acemetacina</li><li>– Indometacina</li><li>– Proglumetacina</li></ul>		<b>Otros</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Isonixina</li><li>– Tetridamina</li></ul>

incuestionable inhibición que ejercen sobre la síntesis de prostaglandinas. En efecto, de modo irreversible como es el caso del ácido acetilsalicílico (AAS), 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). A partir de esta acción se pretende explicar la pequeña constelación de efectos farmacológicos comunes a todos estos fármacos, tanto los terapéuticos (la analgesia, la antipiresis, la acción antiinflamatoria y antiplaquetaria) como los tóxicos (gastrointestinales, renales, alérgicos, etc.).

Tomando esta idea como base real de la acción de los AINE, es preciso adentrarse un poco más en su expresión a partir de nuevos datos de gran importancia, que obligan a matizarla.

En primer lugar, existen tres isoformas de COX, la COX-1, la COX-2 y la COX-3. Las dos primeras presentan una homología del 60%; manifiestan valores similares de K<sub>m</sub>, los mismos sitios de unión para el ácido

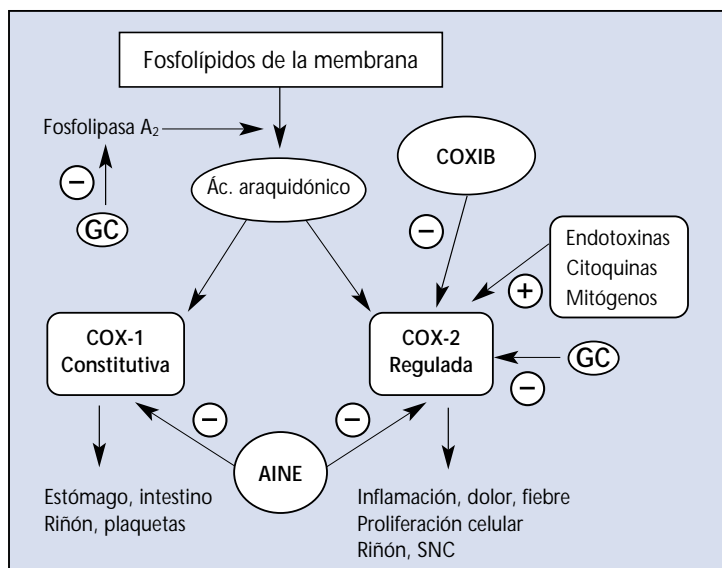
araquidónico al cual transforman, y lo metabolizan mediante mecanismos similares. Sin embargo, los genes que dirigen su síntesis son distintos, de manera que el relacionado con la COX-2 tiene lugares de unión específicos para los glucocorticoides, interleukina 6 y otras citoquinas. La COX-1 es una enzima constitutiva que sintetiza PG implicadas en la homeostasis general y, en consecuencia, está expresada en la mayoría de los tejidos del organismo, si bien los valores de su expresión varían entre los diversos tipos celulares. Los valores de COX-1 se mantienen constantes dentro de una misma población celular, aunque pueden aumentar de 2 a 4 veces por estímulos hormonales o factores de crecimiento. Su grado de expresión basal varía entre poblaciones celulares distintas; estructuras como el endotelio vascular o las plaquetas presentan niveles muy elevados.

La COX-2, en cambio, es una isoforma indetectable de forma basal en la mayoría de los tejidos en los que sólo produce prostanoïdes en circunstancias especiales. Pero hay varias excepciones a esta norma y se encuentran niveles altos de COX-2 en la próstata, el timo del recién nacido y en el sistema nervioso central. En respuesta a mitógenos, factores de crecimiento, citoquinas (IL-1) y factores tumorales (TNF- $\alpha$ ), se expresa en la mayoría de los tejidos alcanzando niveles 10 a 80 veces superiores a los basales; esta expresión puede ser bloqueada por los glucocorticoides.

La COX-3 es una isoforma codificada por el gen de la COX-1 como variante de la transcripción, y forma parte de una gran familia de enzimas relacionadas con la actividad de la COX (COX-1, COX-3 y proteínas relacionadas con la COX o PCOX). Es posible que sea isoforma constitutiva del sistema nervioso central. Su importancia farmacológica puede estribar en ser diana débil pero selectiva del paracetamol.

Aun cuando las actividades catalíticas y las estructuras terciarias de la COX-1 y de la COX-2 son muy semejantes, la COX-2 muestra una afinidad más extensa por los sustratos porque el canal hidrófobo que conduce al sitio activo de la enzima presenta una mayor capacidad de acomodación, y puede ser regulada por muy diversos ligandos naturales como son las citoquinas, los factores de crecimiento y los promotores de tumores. Por eso se ha propuesto que podría tener un especial protagonismo en la inflamación y en el cáncer.

La mayoría de los AAP/AINE actualmente disponibles inhiben, a concentraciones terapéuticas, no selectivamente la actividad enzimática



**Figura 1.** Representación esquemática de la acción de los AINE, glucocorticoides (GC) e inductores de la expresión sobre la COX-1 y COX-2. (Tomada de Fera, 2003.)

de ambas isoformas (Figura 1). Algunos, como el diclofenaco, el meloxicam, la nimesulida o el piroxicam, demuestran en estos ensayos una selectividad COX-2 preferencial. En las mismas circunstancias, los coxib parecen inhibir exclusivamente la COX-2. Sin embargo, no debe perderse de vista que la eficacia y los efectos adversos de los AINE dependerán, aparte de su selectividad relativa por una u otra COX, de la variabilidad genética de las mismas o de las enzimas metabolizadoras de los AINE, de su concentración plasmática, su semivida, de las interacciones con otros fármacos o de las características del paciente.

Por otra parte, hay AINE que a concentraciones pequeñas que inhiben plenamente las dos COX sólo tienen actividad analgésica y antipirética; para mostrar actividad antiinflamatoria tienen que actuar a concentraciones mayores. ¿Qué nos quiere decir este dato? Al menos dos conceptos. El primero, que en el proceso inflamatorio intervienen muchas reacciones y elementos que nada tienen que ver con la cascada de eicosanoides, ya que si éstos fueran los únicos importantes, las dosis pequeñas de AINE serían ya antiinflamatorias, y no lo son. En segundo lugar,

si dosis altas de AINE llegan a ser antiinflamatorias, hay que pensar que lo son porque actúan por algún otro mecanismo. ¿Cuál o cuáles?

Los AINE llegan a interferir diversas *funciones de los neutrófilos*, que son las células más abundantes en la inflamación aguda: su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de radicales libres. Más aún, muchos de estos efectos son independientes de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y es posible que tengan que ver con otras acciones biológicas de los AINE, ya que la mayoría reduce la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares de adherirse al endotelio y algunos AINE inhiben el aumento de la expresión de determinadas moléculas de adhesión celular (p. ej., selectina E, ICAM-1 y VCAM-1) en células endoteliales estimuladas. Asimismo, debe recordarse que las prostaglandinas estables ( $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ) poseen propiedades tanto pro como antiinflamatorias. Entre las primeras destacan la capacidad de producir vasodilatación, actuar sinérgicamente con el componente C5a del complemento o el leucotrieno  $\text{B}_4$  para producir edema, mediar en el desarrollo de la fiebre y mialgia en respuesta a la IL-1, actuar en sinergia con la bradiquinina para producir dolor o inhibir la función de los linfocitos T supresores. Entre las segundas se ha demostrado que pueden inhibir *in vitro* la activación de neutrófilos, plaquetas y fagocitos mononucleares interfiriendo en el acoplamiento estímulo-respuesta y reducir procesos inflamatorios experimentales. Dependiendo del efecto que predomine en una fase concreta de un determinado proceso inflamatorio, los AINE incluso podrían tener efectos deletéreos sobre éste.

En resumen: la inflamación no es una condición única sino variada, hay múltiples formas de inflamación. En ellas participan elementos diversos, entre otros y sólo en ciertos casos las prostaglandinas; cuando esto ocurre, la inhibición de su síntesis por los AINE contribuirá a su acción antiinflamatoria; pero ésta puede deberse también a otros mecanismos independientes y distintos, sólo aparentes con dosis altas de AINE que fácilmente pueden afectar a la COX1, desencadenando así efectos secundarios.

### La actividad analgésica

La eficacia analgésica es, en general, de grado moderado a medio, lo que significa que los AAP/AINE son capaces de aliviar un número elevado de dolores y molestias de carácter muy diverso: cefaleas, artralgias de variada etiología, mialgias, tendinitis, dismenorreas, dolores dentarios,

dolores postoperatorios y postraumáticos de intensidad moderada, ciertos cólicos (p. ej., renales), 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.

Actualmente se acepta que la acción analgésica de los AINE tiene lugar tanto en los tejidos periféricos como en el SNC. A nivel periférico, mediante inhibición de la síntesis de las prostaglandinas producidas por ambas isoformas de la COX, en respuesta a una agresión o lesión tisular; impiden de ese modo que las PG contribuyan, mediante su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a aumentar la acción estimulante dolorosa de otros mediadores allí liberados (histamina, bradiquinina, etc.). En presencia de inflamación, la inhibición de la COX-2 parece desempeñar un papel más acusado. En el SNC, en aquellas situaciones que originan sensibilización espinal como consecuencia de una estimulación sostenida de aferencias nociceptivas periféricas, el efecto analgésico o antihiperálgico de los AINE parece depender de la inhibición preferente de la forma constitutiva de la COX-2. Es posible que en la acción analgésica del paracetamol intervenga su actividad anti-COX-3.

Se proponen otros mecanismos de acción central, como son la modificación de la viscosidad de la membrana plasmática, interfiriendo en la generación de las señales de transducción dependientes de proteínas G; la activación de vías serotoninérgicas descendentes que participan en la inhibición de la información dolorosa en el asta posterior de la médula espinal, etc.

En el dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria de los AINE contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y acceso de sustancias que pueden sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas, así como a reducir la infiltración celular.

### La acción antipirética

Esta acción se manifiesta cuando existe hipertermia provocada por la acción de diversos agentes pirógenos endógenos (citoquinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , interferones) o de agentes tóxicos sobre las neuronas termorreguladoras del hipotálamo. La acción antitérmica de los AINE se explica, principalmente, por su capacidad de disminuir las concentra-

ciones centrales de  $\text{PGE}_2$ , mediante la inhibición directa de la actividad enzimática de la COX-2. Un caso especial es el del paracetamol, que posee efectos analgésicos y antitérmicos notables, pero no efectos antiinflamatorios. Su efecto antitérmico parece depender de la inhibición preferente de la COX-2 central o de la variante COX-3, en función de su buena penetración al SNC y su dependencia de un entorno, como el neuronal, bajo en peróxidos.

La eficacia y actividad antipiréticas son variables de un producto a otro, e incluso pueden serlo según la naturaleza del agente febril. Al igual que en el caso de la analgesia, la relación dosis-efecto tiene una pendiente bastante baja pero difiere entre los diversos fármacos, de forma que en ocasiones un AAP/AINE consigue un efecto antipirético que otro puede no haberlo conseguido.

### La acción antiinflamatoria

Todos los AINE, a excepción del paracetamol, presentan acción antiinflamatoria que es variable y, como ya se ha explicado anteriormente, depende en gran parte de la participación de los eicosanoides en la producción y mantenimiento del foco inflamatorio, y de las acciones no-anti-COX que los AINE puedan también ejercer en ese foco. En relación con la actividad anti-COX, la expresión preferente de la COX-2 inducible o regulable en focos inflamatorios, así como la eficacia clínica demostrada por los inhibidores de la COX-2 en el tratamiento de la artritis reumatoidea y la artrosis, sugieren que la inhibición de esta isoforma interviene en buena parte del efecto antiinflamatorio de los AINE. Sin embargo, no podemos perder de vista que la COX-1 también se expresa en la membrana sinovial de las articulaciones inflamadas, y que aún desconocemos muchos detalles de la dinámica de instauración, mantenimiento y resolución de los procesos inflamatorios.

En general, son más eficaces frente a las inflamaciones agudas que frente a las crónicas. La acción es local, por presencia del fármaco en el foco inflamatorio incluido el de localización articular; todos los AINE penetran en el líquido sinovial si bien la cinética varía de unos a otros fármacos, como más adelante se verá.

### La acción antiagregante plaquetaria

No todos los AINE inhiben la agregación plaquetaria a pesar de que inhiban la COX-1. La actividad más constante es la ejercida por el

AAS que inhibe irreversiblemente la COX-1 de las plaquetas y, consiguientemente, la síntesis de tromboxano plaquetario que posee marcada actividad agregante. La irreversibilidad de esta inhibición es clave y abarca a toda la vida de la plaqueta que no es capaz de sintetizar COX y queda, por tanto, permanentemente comprometida su capacidad de agregación. Recuérdese, sin embargo, que la agregación plaquetaria no depende sólo de la presencia local de tromboxano sino que puede ser desencadenada por otros mecanismos. De ahí que la acción antiagregante del AAS sea parcial aunque, como se ha demostrado en importantes estudios, muestre una favorable repercusión en la clínica trombótica.

## 2. ACCIONES FARMACOLÓGICAS CON CONSECUENCIAS ADVERSAS

Ante la introducción de los inhibidores selectivos de la COX-2 en terapéutica, es preciso considerar unos datos importantes. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en células cultivadas endoteliales y de músculo liso vascular, y la expresión de COX-2 es aumentada por las citoquinas, factores de crecimiento, ésteres de forbol y lipopolisacáridos en ambos tipos de células, así como por la lesión inferida a las células de músculo liso. Estas observaciones sugieren que la COX-2 interviene de manera importante en el aumento de la formación de prostaciclina que tiene lugar en los síndromes clínicos de activación plaquetaria. De hecho, se aprecia un aumento de la expresión de COX-1 y COX-2 en las células de las placas ateroscleróticas. Por supuesto, la COX-2 puede actuar también en condiciones fisiológicas y de hecho los inhibidores de COX-2 reducen la excreción urinaria de metabolitos de prostaciclina en personas normales, lo que indica una reducción de la síntesis de prostaciclina. Las fuerzas de tracción laminar aumentan la expresión de COX-2 en las células endoteliales *in vitro*, y lo hacen también en las células endoteliales de personas normales. Se piensa, por tanto, que la prostaciclina forma parte de un mecanismo de defensa homeostático que limita las consecuencias de la activación de las plaquetas *in vivo*. Esto se ha demostrado en ratones con supresión del receptor de la prostaciclina: aumentó su sensibilidad a los estímulos trombóticos aunque no aumentó el riesgo de trombosis espontánea.

Teniendo en cuenta que en las plaquetas no existe COX-2 y que la síntesis de tromboxanos depende sólo de la COX-1, la inhibición selectiva de COX-2 puede promover un desequilibrio homeostático a favor



de la actividad trombótica (al menos en las personas proclives a la trombosis), ya que reducirá la producción vascular de prostaciclina (antiagregante), sin modificar la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub> plaquetario (proagregante).

### Reacciones gastrointestinales

Como grupo, los AINE provocan un número elevado de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Son frecuentes (15-25%) los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce la lesión de la mucosa gástrica o duodenal con erosiones y úlceras objetivables por endoscopia (40% en pacientes consumiendo AINE durante 3 meses). En tratamientos crónicos la frecuencia de una úlcera gástrica o duodenal es del 15% y 5%, respectivamente pudiendo originar complicaciones hemorrágicas o perforaciones (aumento del riesgo por un factor de 3 a 4) e incrementar el número de ingresos hospitalarios y de muertes por un factor de 5.

Aunque la mayoría de las erosiones y úlceras son asintomáticas y tienen significación clínica limitada, predisponen claramente a los pacientes a sufrir complicaciones graves que, además, pueden aparecer de forma abrupta. Por eso es importante identificar los subgrupos de pacientes y los factores de riesgo que predispongan a sufrir una complicación.

Son factores confirmados de riesgo los siguientes:

- Edad mayor de 60 años.
- Antecedentes ulcerosos o de hemorragia digestiva previa.
- Uso de dosis elevadas de AINE o de asociaciones entre ellos.
- Combinación con glucocorticoides.
- Combinación con anticoagulantes.
- Existencia de otra enfermedad grave.

Son factores bajo sospecha:

- La infección por *Helicobacter pylori*.
- El tabaquismo.
- El consumo crónico de alcohol.

Algunos estudios han sugerido, asimismo, que las mujeres y los pacientes con enfermedad cardíaca están en mayor riesgo de sufrir complicaciones derivadas del uso crónico de AINE.

La incidencia y gravedad de la alteración gastrointestinal difieren según el fármaco que se considere.

El paracetamol se desmarca claramente de los AINE ya que carece prácticamente de acción gastrolesiva. De los AINE propiamente dichos, los coxib que no inhiben la COX-1 de la pared gastrointestinal son los menos gastrolesivos, seguidos en primer lugar por el metamizol, diclofenaco e ibuprofeno, después por el AAS, naproxeno, indometacina y sulindaco, siendo los más lesivos el piroxicam, ketorolaco y ketoprofeno.

Los AINE dañan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: *a)* un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado, y *b)* un efecto sistémico, que es menos específico de la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINE con la mucosa. Los AINE penetran en las células de la mucosa y las lesionan por diversos mecanismos: desacoplamiento de fosforilación oxidativa mitocondrial, reducción de la formación de ATP, pérdida de la integridad funcional del citoesqueleto, aumento de la permeabilidad de la mucosa, pérdida de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  intracelular, retrodifusión de  $\text{H}^+$  desde la luz gástrica e inhibición de la síntesis de PG (COX-1) y, por tanto, de su efecto protector sobre la mucosa; por este motivo, los inhibidores específicos de la COX-2 son menos gastrolesivos.

Endoscópicamente, este daño local se describe como una gastritis superficial y una hemorragia submucosa que, en general, no permite anticipar los síntomas, no suele tener significación clínica y puede resolverse incluso con el uso continuado de AINE. En contraste con la lesión superficial aguda producida por la acción local, el uso crónico de AINE puede producir úlceras gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden sangrar o perforarse. Estos efectos parecen ser el resultado de la acción inhibidora sistémica de la síntesis de prostaglandinas. Muchos de los mecanismos fisiológicos protectores de la mucosa gastroduodenal son dependientes de dicha síntesis, y su alteración reduce la producción de moco, la secreción de bicarbonato y el flujo sanguíneo a la mucosa. La alteración de la barrera protectora permite el desarrollo de una lesión crónica.

Aunque la presencia del fármaco en contacto con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINE también inducen úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral. En efecto, el uso de preparaciones rectales, parenterales o con cubierta entérica puede reducir pero no eliminar la incidencia de ulceración gastrointestinal.

A estos efectos pueden sumarse otros factores, como las modificaciones inmunológicas originadas por la infiltración leucocitaria en vasos

de la mucosa o la presencia de otros agentes ulcerógenos, como el alcohol, el tabaco, el propio estrés producido por el dolor crónico y la alteración de la agregación plaquetaria.

Dado que la profilaxis de las úlceras en la población general consumidora crónica de AINE es muy costosa y en muchos casos innecesaria, debería ceñirse a aquellos grupos o pacientes de alto riesgo (ver antes). En estos pacientes, el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o de un análogo sintético de la PGE<sub>1</sub> (p. ej., el misoprostol), ha demostrado ser más eficaz que el de los antagonistas H<sub>2</sub>. El **omeprazol**, a dosis de 20 mg/día, reduce la incidencia de úlceras gástricas al 5% y de las duodenales al 0,5%. El **misoprostol**, que restaura la función protectora de la mucosa gástrica con el aumento del flujo sanguíneo mucosal, de la secreción mucosa y de la secreción de bicarbonato, a la dosis de 800 mg/día, disminuye la incidencia de úlceras gástricas y duodenales a menos del 1,5% tras 3 meses de tratamiento con AINE.

### Reacciones renales

1. *Reducción de la función renal.* En personas con función renal normal los AINE no la afectan. Pero en situaciones patológicas en las que esté comprometida la perfusión renal, el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas para asegurar la velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal adecuados. Tal es el caso de los estados de hipotensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, la contracción de volumen por depleción sódica o la cirrosis hepática con ascitis. Son también más proclives a presentar síntomas de toxicidad renal aquellos pacientes con glomerulonefritis crónica o en tratamiento con diuréticos. En estas situaciones los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal. Como ocurre con otros efectos, el riesgo varía según el fármaco: es relativamente alto con fenoprofeno, indometacina o fenilbutazona, y más bajo para el sulindaco, diclofenaco, etodolaco, piroxicam, meloxicam y AAS a dosis moderadas, es inexistente para el paracetamol. Los coxib se sitúan en el nivel intermedio.
2. *Retención de agua, sodio y potasio.* La aparición de edema y la retención de sodio son los efectos renales más comunes de los AINE con una prevalencia del 3-5%; suele ocurrir poco después de iniciar el

tratamiento y normalmente es benigna y de escasa significación clínica. Se debe al bloqueo de las acciones mediadas por las PG: modulación de la reabsorción tubular de sodio y agua, antagonismo de la hormona antidiurética y redistribución del flujo sanguíneo cortico-medular. Puesto que también está implicada la COX-2, los inhibidores selectivos de esta isoforma no quedan libres de esta reacción adversa. En consecuencia, los AINE pueden provocar edemas, poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión, o desencadenar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además reducen la eficacia diurética de la furosemda y de ciertos tratamientos antihipertensores.

Otro efecto potencialmente serio es la hiperpotasemia, por bloquear la secreción de renina y aldosterona, mediada por PG, y porque, al favorecer la retención de sodio, reducen su aporte al túbulo distal y el intercambio con potasio.

3. *Toxicidad renal crónica: nefropatía analgésica.* El consumo prolongado y constante de AINE pueda producir una nefropatía intersticial crónica, que desemboca en una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. El cuadro tiene un comienzo insidioso, en el cual sus únicas manifestaciones son una reducción de la función tubular y de la capacidad de concentrar la orina, pudiendo permanecer larvado durante mucho tiempo antes de manifestarse por los síntomas de una insuficiencia renal progresiva: hipertensión, poliuria con nicturia, aumento de creatinina, anemia, hematuria, o una afectación renal aguda: hematuria, polaquiuria, disuria, cólicos renales, infección. En estadios avanzados puede desprenderse la papila renal y aparecer signos de piel o hidronefrosis, secundarios a la obstrucción de las vías urinarias. El diagnóstico etiológico es vital, porque la enfermedad sólo mejora con la retirada de los AINE, pudiendo evolucionar, en caso contrario, hacia la insuficiencia renal terminal o hacia la formación de un carcinoma uroepitelial.

Actualmente se considera que el cuadro puede ser ocasionado por cualquier AINE, siempre que el consumo sea crónico y abusivo. Sin embargo, y aunque no sea fácil establecer un orden de prelación en cuanto a su toxicidad/seguridad renal, no todos los AINE parecen estar asociados al mismo riesgo. Por ejemplo, parece existir acuerdo en que el fenoprofeno es el AINE más nefrotóxico, y que la indometacina es más nefrotóxica que los demás. Por el contrario, el sulindaco, piroxicam, meloxi-

cam y salicilatos no acetilados, parecen respetar en mayor grado la función renal. Aunque el paracetamol fue considerado seguro durante un tiempo, estudios más recientes han puesto de manifiesto, asimismo, su posible asociación con la nefropatía analgésica.

Nuestro desconocimiento acerca del mecanismo por el cual el uso crónico de AINE es tóxico para el riñón ha llevado a catalogar dicho efecto como idiosincrásico, lo cual podría explicar parcialmente algunas discrepancias que emergen de diversos estudios epidemiológicos. Por otro lado, de dichos estudios pueden extraerse algunas enseñanzas: 1) el uso crónico de asociaciones de AINE tiene mayor riesgo que el de sus componentes por separado; 2) el riesgo parece asociarse con la dosis acumulativa (> de 5.000 dosis, según algunos estudios) y los años de abuso (p. ej., se han detectado disfunciones en la capacidad de concentración de la orina en pacientes artríticos con más de 2 años de uso de AINE, o nefropatía analgésica en el 26% de los consumidores crónicos y abusivos de AINE en un estudio prospectivo de 11 años); 3) el riesgo aumenta con la edad (> 65 años), especialmente asociada a insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión e insuficiencia renal; 4) la cafeína puede potenciar los efectos tóxicos renales de los AINE; 5) dado que la COX-2 funciona también en el riñón, su inhibición por los coxib puede también desencadenar toxicidad renal.

### Reacciones de hipersensibilidad

Adoptan formas variadas: rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculopapulares, urticaria generalizada, asma bronquial, hipotensión o shock anafiláctico, aparecen en un 1-2% de los pacientes bajo tratamiento con AINE. Estas reacciones son de carácter *alérgico* (raras, de mecanismo inmunológico con presencia de anticuerpos o linfocitos sensibilizados) o *seudoalérgico* (más frecuentes, indistinguibles clínicamente de las anteriores y, posiblemente, relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en conexión con una sensibilidad individual especial). En las reacciones de carácter alérgico predominan el angioedema y el shock anafiláctico, siendo menos frecuentes la urticaria y el asma bronquial, son producidas por AINE de grupos químicos específicos (p. ej., pirazolonas) y no son cruzadas con otros AINE. En las de carácter seudoalérgico predominan la rinorrea, vasodilatación facial y asma bronquial (en conexión, generalmente, con una historia previa de rinitis vasomotora instaurada en la edad adulta, congestión

nasal crónica, pólipos nasales y ataques de asma), pueden ser producidas por cualquier AINE y son cruzadas entre ellos. En tales casos es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios los salicilatos no acetilados, la benzidamina, la nimesulida, la cloroquina o el paracetamol, sin olvidar a los opiáceos menores para fines estrictamente analgésicos.

En pacientes bajo tratamiento con AINE son relativamente frecuentes las reacciones dérmicas leves (p. ej., hasta un 10% con prurito, erupciones cutáneas inespecíficas, erupciones fijas). Menos frecuentes, pero más graves, son el *eritema multiforme*, que puede llegar a alcanzar la gravedad del *síndrome de Stevens-Johnson*, la *púrpura*, la *fotodermatitis*, preferentemente asociada a derivados del ácido propiónico, y la *necrolisis epidérmica tóxica* (síndrome de Lyell), excepcional pero muy grave, y asociada a la administración de diversos AINE (fenbufeno, piroxicam, diflunisal, diclofenaco).

### Reacciones hematológicas

Aunque la frecuencia de aparición de reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento con AINE es, en su conjunto, baja, el amplio uso de estos fármacos y la gravedad de algunas de ellas (p. ej., agranulocitosis, anemia aplásica) obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están relacionadas con las propiedades farmacológicas ya descritas (p. ej., hemorragias por exceso de actividad antiagregante plaquetaria) o con una condición especial del paciente (p. ej., episodios hemolíticos en sujetos con deficiencia de G-6PD).

No obstante, la mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios. A ellas pertenecen la agranulocitosis, la anemia aplásica, la trombocitopenia y la anemia hemolítica. La incidencia en su conjunto es tan baja (en el orden de unos pocos casos por millón de habitantes/año) que es muy difícil establecer la incidencia relativa en un grupo específico de AINE. En su día destacó la agranulocitosis por aminopirina y también está bien documentada la de la fenilbutazona; sin embargo, la del metamizol es muy inferior a lo que se pensó. La anemia aplásica puede estar relacionada con las pirazonas, indometacina y diclofenaco. La anemia hemolítica de origen inmunológico es muy infrecuente, aunque se han descrito algunos casos con el ácido mefenámico y, en menor grado aún, con el AAS, ibuprofeno y algunos otros.

### Actividad uterina y fetal

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. Por idéntico motivo, puede facilitar el cierre del ductus arterioso en el feto. Estos hechos se deberán considerar en las últimas fases del embarazo.

### 3. PROPIEDADES DIFERENCIALES DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS

No existe capítulo en toda la terapéutica farmacológica que ofrezca tal variedad de productos como el de los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AAP/AINE). También el de los antibióticos considerados en bloque comprende numerosos compuestos pero presentan entre ellos suficientes diferencias de espectro antiinfeccioso como para marcar casi siempre pautas claras de selección. No es el caso de los AAP/AINE. Salvo la diferencia entre los pocos que no poseen actividad antiinflamatoria o la tienen en grado escaso, y los que la muestran en grado notable o intenso, el resto de propiedades son tan parecidas que la mayoría de los productos conforma un bloque que ofrece unas indicaciones terapéuticas prácticamente similares.

Pese a esta afirmación, la realidad diaria indica que cada paciente encuentra el producto que más le conviene; es decir, la respuesta clínica es individual y en ella hay que incluir el grado de eficacia terapéutica y el grado de tolerabilidad. Un producto determinado puede ser eficaz en un paciente e ineficaz en otro, mal tolerado por un paciente y bien por otro, sin que se conozca la razón última de estas diferencias. Esto no significa que no haya que tener en cuenta los datos obtenidos en poblaciones de pacientes: dichos datos son altamente informativos para conocer la tendencias, pero carecen de capacidad predictiva individual. La realidad es que la elección inicial de un AAP/AINE suele ser muy subjetiva, y depende en primer lugar de la experiencia y confianza del médico prescriptor, y después de la respuesta y tolerabilidad que aprecia en el enfermo. Esto es particularmente importante en los tratamientos crónicos, en donde se pone a prueba de manera particular la capacidad del paciente para tolerar el fármaco.

El recorrido histórico en la aparición de nuevos grupos farmacológicos dentro de los AINE va marcado principalmente por el interés de reducir su capacidad lesiva, especialmente relacionada con la mucosa

**TABLA 6.** Clasificación funcional de fármacos AAP y AINE**I. De carácter ácido***a) Baja potencia y rápida eliminación*

- **Salicilatos** (ácido acetilsalicílico, ácido salicílico)
- **Ácidos arilpropiónicos** (ibuprofeno)
- **Ácidos antranílico** (ácido mefenámico, ácido niflúmico)

*b) Alta potencia y rápida eliminación*

- **Ácidos arilpropiónicos** (flurbiprofeno, ketoprofeno)
- **Ácidos arilacético** (diclofenaco, indometacina, ketorolaco)
- **Oxicam** (lornoxicam)

*c) Potencia intermedia, eliminación intermedia*

- **Salicilatos** (diflunisal)
- **Ácidos arilpropiónicos** (naproxeno)
- **Ácidos arilacéticos** (6MNA, metabolito de nabumetona)

*d) Alta potencia, lenta eliminación*

- **Oxicams** (meloxicam, piroxicam, tenoxicam)

**II. De carácter no ácido***a) Derivados anilínicos* (paracetamol: baja potencia, rápida eliminación)*b) Derivados pirazolónicos y pirazolidindiónicos* (metamizol: baja potencia, eliminación intermedia; propifenazona, fenilbutazona)*c) Derivados coxib* (celecoxib: potencia y eliminación intermedias; rofecoxib: alta potencia, eliminación intermedia)

gastrointestinal. A ello ha ido dirigido el esfuerzo por encontrar inhibidores selectivos de la COX-2.

En lugar de hacer una descripción sistemática y exhaustiva de cada grupo farmacológico, más propia de un texto especializado, se expondrán a continuación los aspectos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de elección. En la tabla 6 se expone una clasificación funcional que tiene en cuenta la duración de la acción de los principales fármacos, y en la tabla 7 se indican las características farmacocinéticas. En la tabla 8 se especifican las dosis que se sugieren, tanto con fines analgésicos como antiinflamatorios.

**Los analgésicos antipiréticos**

Cuando el objetivo prioritario es la analgesia o la antitermia, éste es el grupo que primero se debe considerar.

El **paracetamol** ofrece la ventaja de su buena tolerabilidad gastrointestinal, nula afectación hematológica y escasas reacciones de hiper-



TABLA 7. Características farmacocinéticas de los antiinflamatorios no esteroideos

Fármacos	Biodisponi- bilidad (%)	Metabolismo presistémico	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Cl (ml/kg/min)	Excreción urinaria (%)*
<b>Salicilatos</b>							
AAS	> 80	Alto	0,25-0,3	0,15	49	9,3	1,4
Diflunisal	90	-	8,4-12,5	0,10	99,9	0,10	6
Salicilato sódico (dosis elevadas)	100	-	2-4 15-30	0,17	95 80	0,88 0,18	2-30 (pH-dependiente)
<b>Paraaminofenoles</b>							
Paracetamol	75-90	20%	1,5-3	0,95	< 20	5	3
<b>Pirazonas</b>							
Metamizol	> 90	-	6-9	0,20	40-60		
Propifenazona	> 90		1-1,5				
<b>Ácidos propiónicos</b>							
Dexibuprofeno	> 90	-	1,8-3,5	-	99	-	< 1
Dexketoprofeno	> 90	-	1,6	0,20	-	1,33	< 1
Ibuprofeno	> 80	-	2-3	0,15	99	0,75	< 1
Naproxeno	99	5%	14	0,16	99	0,13	< 1
Fenoprofeno	80-90	Escaso	1,4-2,9	0,10	99	0,5-1,1	2-5
Ketoprofeno	100	Escaso	1,8	0,15	99,2	1,2	< 1
Flurbiprofeno	92	-	5,5	0,15	99,5	0,35	2
Ác. tiaprofénico	90	-	1,7-4,2	-	98	-	90

.../...

TABLA 7. Continuación

Fármacos	Biodisponi- bilidad (%)	Metabolismo presistémico	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Cl (ml/kg/min)	Excreción urinaria (%)*
<b>Ácidos acéticos</b>							
Indometacina	90-100	Escaso	1-6	0,29	90	1,4	15
Sulindaco	90		7-8	2	94	1,5	< 1
			16 (sulf.)				
Tolmetina	> 90	Escaso	5	0,54	99,6	1,3	7
Ketorolaco	80-100	Escaso	4-6	0,21	99,2	0,5	5-10
Diclofenaco	54	40%	1-2	0,17	99,5	4,2	< 1
Aceclofenaco	100	-	4-5		99		
<b>Ácidos antranílicos</b>							
Ác. mefenámico	> 90	0	2	1,3	99		< 6
Ác. meclofenámico	< 90		2-3,3		99	< 1	
<b>Oxicams</b>							
Piroxicam	100	-	30-60	0,15	99	0,036	< 5
Tenoxicam	100	-	60-75	0,14	99	0,025	< 1
Meloxicam	89	11%	20		99,5	0,11	< 1
Lornoxicam	90-100	-	4		99		< 1
<b>Otros</b>							
Nabumetona (6-MNA)	35	Elevado	23	0,79	99	0,37	<1
Nimesulida	95	Escaso	1,5-5	0,27	99	1	1-3
<b>Inhibidores COX-2</b>							
Celecoxib	22-40		11	5.7	>97		<1
Rofecoxib	93		17	1.3	87		<1

\*Como producto activo sin metabolizar.

TABLA 8. Dosificación de los principales aine con fines analgésicos y en el tratamiento de la artritis reumatoide

Compuesto	Media (mg)	Intervalo de dosis (h)	Dosis para analgesia		Dosis para artritis reumatoide (mg)
			Máxima diaria (mg)	Eficacia comparable a AAS (650 mg, p.o.)	
<b>Salicilatos</b>					
Ácido acetilsalicílico	500-1.000 p.o.	4-6	4.000	Con 500 mg es más eficaz pero de inicio más lento; con 1.000 mg se acorta la latencia	1.300-1.600, 2-3 veces/día 3.600-5.400 día 500-1.500/día
Lisina	900-1.800 i.v.		7.200		
Liberación retardada					
Salicilato Na					
Diflunisal	1.000 p.o. 500 p.o.	Inicial Cada 8-12	1.500		
<b>Paraaminofenoles</b>					
Paracetamol	500-1.000 p.o.	4-6	4.000	Comparable	
<b>Pirazononas</b>					
Metamizol	500-1.000 p.o. Hasta 1.000 i.v.	6-8 6	3.000 2.000	Superior (datos limitados)	
Propifenazona	500 p.o.	6-8	3.000	Similar	
Fenilbutazona					300-400/día
<b>Ácidos propiónicos</b>					
Dexibuprofeno	300-400 p.o.	8-12	1.200	Superior	400 mg, 2-3 veces/día
Dexketoprofeno	12,5 p.o.	4-6	75	Superior	
Fenbufeno	300 p.o.	12	900	Superior	
Fenoprofeno	200 p.o.	4-6	800	Similar	300-600, 3-4 veces/día

.../...

TABLA 8. Continuación

Compuesto	Media (mg)	Intervalo de dosis (h)	Dosis para analgesia Máxima diaria (mg)	Eficacia comparable a AAS (650 mg, p.o.)	Dosis para artritis reumatoide (mg)
<i>Ácidos propiónicos (cont.)</i>					
Flurbiprofeno	50 p.o.	4-6	300	Superior	200-300/día
Ibuprofeno	200-400 p.o.	4-6	2.400	Superior	600-800, 3-4 veces/día
Naproxeno	500 p.o. 250 p.o.	Inicial Cada 6-8	1.250	Con 275 mg es tan eficaz como AAS, pero de inicio más lento. Con 550 mg es superior al AAS	250-500, 2 veces/día
Naproxeno Na	550 p.o. 275 p.o.	Inicial Cada 6-8	1.375	V. naproxeno	275-550, 2 veces/día
Ketoprofeno	25-50 p.o. 100 i.m., i.v.	4-8	300	Con 25 mg es tan eficaz como AAS; con 50 mg es superior	50-75, 3-4 veces/día
Ácido tioprofénico					600 mg/día
<i>Ácidos acéticos</i>					
Indolacético					
Indometacina	25 p.o.	8-12	100	Similar	25-50, 3 veces/día
Sulindaco					150-200, 2 veces/día
Pirrolacético					
Ketorolaco	15 p.o.	6	120	Superior	
Tolmetina	30-50 i.m.				200-400, 3-4 veces/día
Piranoacético					
Etodolaco	200-400 p.o.	6-8	1.200	Superior	400-1.200/día
Fenilacético					
Diclofenaco	25-50 p.o. 25-75 i.m.	6-8 12	150 150	Similar Superior	150-200/día
Aceclofenaco	100 p.o.	12			200-300/día

.../...

TABLA 8. Continuación

Compuesto	Media (mg)	Intervalo de dosis (h)	Dosis para analgesia		Dosis para artritis reumatoide (mg)
			Máxima diaria (mg)	Eficacia comparable a AAS (650 mg, p.o.)	
<b>Fenamatos</b>					
Ácido meclofenámico					200-400/día en 3-4 dosis
Ácido mefenámico	500 p.o.	Inicial	1.500	Similar	
	250 p.o.	Cada 6			
Ácido niflúmico	700 rectal	12	1.400	Similar	
<b>Oxicams</b>					
Piroxicam	20 p.o.	24	20	Similar, de inicio más lento	20/día
Tenoxicam	20 p.o.	24	20	Similar, de inicio más lento	20/día
Meloxicam					7,5-15/día
<b>Coxib</b>					
Celecoxib	100-200 p.o.	12-24		200-400	200-400/día
Rofecoxib	12,5-25 p.o.	24	50		25/día
<b>Otros</b>					
Clonixina	125-250 p.o.	4-6	1.500	Similar	
	100 i.v.				
Isonixina	400 p.o.	6	1.600	Similar	
Nabumetona					1.000-2.000/día
Nimesulida	100-200 p.o.	12	200-400		200-400/día

sensibilidad; además, una vez conseguida su solubilidad, puede administrarse también por vía parenteral cuando la vía oral no está indicada, o cuando se desea alcanzar concentraciones altas en poco tiempo. Su principal inconveniente es el bajo techo antiálgico que se alcanza con 1-1,2 gramos y es similar al del ácido acetilsalicílico a esas mismas dosis. Como carece de actividad antiinflamatoria, es inútil incrementar la dosis en un intento de provocar la acción antiinflamatoria y así suprimir uno de los componentes que contribuyen al dolor. Esta es la ventaja que, en conjunto, tienen los AINE a dosis altas sobre los AAP en los dolores con componente inflamatorio: a su acción analgésica propiamente dicha suman la acción antiinflamatoria y, con ello, reducen uno de los elementos que contribuyen al mantenimiento del dolor.

No se debe olvidar la grave toxicidad hepática diferida que provocan las dosis altas de paracetamol (por encima de los 4-6 gramos diarios, o menos en pacientes hepáticos o consumidores fuertes de alcohol), tratable con **N-acetilcisteína**, así como tampoco la sospecha, común para otros AAP/AINE, de provocar la nefropatía analgésica cuando se administra de forma crónica. Pese a ello, el paracetamol es el analgésico de elección para dolores leves y moderados y para hipertermias moderadas, tanto en el niño como en el adulto.

El **metamizol** es un buen analgésico con un techo antiálgico algo superior al del paracetamol y ácido acetilsalicílico; posee también cierta acción espasmolítica de fibra muscular lisa y escasa actividad antiinflamatoria. Frente a su amplia utilización en España y algunos otros países, en otros su uso está proscrito porque recuerdan el riesgo de producción de agranulocitosis que, aunque bajo en sí mismo considerado, es superior al de otros AAP/AINE. Se suele tolerar bien en el tracto gastrointestinal, salvo que las dosis sean muy altas y repetidas. Por vía parenteral y administrado de forma aguda, no se debe olvidar el riesgo de que pueda bloquear la función renal en pacientes con circulación renal comprometida, o de que aparezcan signos de intoxicación aguda con convulsiones, coma, parada respiratoria y cuadros de insuficiencia hepática.

La **propifenazona** es un analgésico menor que se utiliza casi siempre en asociación con otros fármacos por vía oral; produce escasos efectos digestivos y hematológicos.

El **ácido acetilsalicílico** a dosis bajas (500-1.000 mg/4-6 horas) se comporta como analgésico y antitérmico, con un techo analgésico bajo. Es importante cuidar el tipo de formulación que se emplea según se trate de

un dolor agudo o crónico. El *acetilsalicilato de lisina* es soluble y utilizable por vía parenteral. En cuanto a sus efectos adversos, véase más adelante.

### Antiinflamatorios no esteroideos

La primera idea que se debe apuntar es que su acción analgésica y antipirética es independiente de su acción antiinflamatoria; por tanto, los efectos no son paralelos y los objetivos de su empleo pueden ser, y de hecho con frecuencia lo son, estrictamente analgésicos y antipiréticos. La segunda idea es que su actividad antiinflamatoria suele requerir dosis mayores de fármaco que, lógicamente, se acompañan de mayor riesgo. Este hecho es muy claro en el caso del ácido acetilsalicílico, pero lo es también para la mayoría de los AINE. La tercera idea es que la intolerancia es función de la cantidad administrada y del tiempo que dure el tratamiento. Por último, y como ya se ha indicado, el grado de respuesta del paciente es altamente individual.

Dentro del grupo de los **salicilatos**, destaca con luz propia el *ácido acetilsalicílico* que actualmente se emplea, sobre todo, con fines analgésicos y antitérmicos (mención aparte de la acción antiplaquetaria que se consigue con dosis muy bajas), ya que con fines antiinflamatorios se suele recurrir a otros grupos que, en conjunto, son mejor tolerados. Raras son las ocasiones en que se empleen dosis mayores de 3 gramos diarios, con lo cual se consiguen dos beneficios: hay menos casos de salicilismo (intoxicación crónica, a veces grave), y la cinética es más sencilla ya que, al no saturarse la metabolización del fármaco, la cinética de eliminación es de orden 1. Las vías de administración son múltiples y las formulaciones son variadas, incluida la parenteral con una forma soluble: el *acetilsalicilato de lisina*. En su forma de liberación controlada, se prolonga el período de latencia porque su absorción es más lenta, por lo que no sirven para dolores agudos; su actividad dura más, pero los niveles plasmáticos que se alcanzan son bajos. El derivado **diflunisal** posee mayor actividad analgésica que antiinflamatoria; destaca por su larga semivida de eliminación.

Son de destacar: la relativamente frecuente aparición de reacciones alérgicas y pseudoalérgicas; la afectación de la función plaquetaria que, si bien es beneficiosa en sí misma, puede comprometer a pacientes con trastornos de coagulación o sometidos a anticoagulantes; la intoxicación crónica por dosis terapéuticas altas (salicilismo) y la aguda por sobredosificación (por encima de los 10-30 gramos en adultos y de los 4 gramos en niños); y la intolerancia gástrica ya comentada. En niños

pequeños con infecciones virásicas está contraindicado por el riesgo (muy remoto) de provocar síndrome de Reye.

El grupo de los **derivados arilpropiónicos**, iniciado con el **ibuprofeno** y seguido por otros numerosos compuestos (Tabla 5), es ampliamente utilizado; incluso, un mismo producto puede ser promocionado con un nombre comercial para fines analgésicos y antitérmicos y con otro nombre para fines antirreumáticos. En algunos países, la venta de algunos de estos productos es directa sin requerir receta alguna. Probablemente esto se deba a que la práctica ha confirmado que, en general, son mejor tolerados que otros AINE que históricamente les precedieron (ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, indometacina). Como ya se ha indicado, a dosis bajas se usan como analgésicos (dismenorrea, dolor postparto y postoperatorio, cefaleas vasculares incluida la migraña) y como antitérmicos (a veces, en alternancia con el paracetamol), y a dosis mayores como antiinflamatorios y antirreumáticos ya que alcanzan en el espacio sinovial concentraciones suficientemente elevadas y mantenidas (50-75% de las plasmáticas). Varios compuestos presentan también formulaciones para la vía parenteral, que permiten actuar con rapidez e intensidad en ciertos tipos de dolor. En la tabla 7 se resumen sus diferencias farmacocinéticas.

El **ketorolaco** tiene buena eficacia y potencia analgésicas, beneficiadas, además, por la formulación parenteral, y moderada actividad antiinflamatoria. El abuso que de él se hizo inicialmente, al olvidar su condición de AINE y querer parangonarlo en actividad con un opioide, forzó su empleo y la dosificación que originaron la aparición en exceso de las reacciones adversas propias de este grupo. En ancianos y pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosis.

Dentro del grupo de los **derivados indolacéticos** existen subgrupos que contienen fármacos de gran interés y amplia utilización. La **indometacina**, por su gran potencia antiinflamatoria, se constituyó durante años en elemento de referencia obligada para el tratamiento de enfermedades reumáticas (p. ej., la artritis reumatoide, la gota aguda). Pero sus frecuentes reacciones adversas (neurológicas, digestivas, y hematológicas) la han ido relegando, máxime cuando las formas severas de enfermedades reumáticas que anteriormente requerían altas dosis de indometazina son ahora tratadas ventajosamente con otros grupos farmacológicos (p. ej., el metotrexato en la artritis reumatoide).

En el grupo de los **arilacéticos**, el **diclofenaco** y **aceclofenaco** presentan de modo similar los habituales perfiles de los AINE. El diclofenac



tiene también formulación parenteral, y el aceclofenac parece mostrar cierta mejor tolerabilidad gastrointestinal.

El grupo de los **oxicams**, iniciado con el **piroxicam**, introdujo la novedad de la larga duración de acción debido a su larga semivida de eliminación (Tabla 7). Esto ofrece la ventaja de que basta administrarlos una vez al día; pero en la práctica, cuando ciertos dolores no ceden bien o vuelven a reaparecer antes de las 24 horas, el paciente tiende a auto-prescribirse y adelantar la hora de administración, con lo que ingiere dosis excesivas que han provocado abundantes y serias complicaciones. Cuando se emplean estos productos, es preciso que el médico explique bien este problema y no permita que el paciente los tome "como si fueran una aspirina". Dentro de este grupo, el **meloxicam** presenta un perfil de inhibición de la COX-2 superior a la de la COX-1, lo que, en principio, podría significar una ventaja de mejor tolerabilidad gastrointestinal.

Los **fenamatos** (*ácido mefenámico*) no ofrecen especial ventaja y gozan de escasa aceptación clínica, quizá porque su moderado efecto terapéutico es superado por la frecuencia de reacciones adversas del tracto digestivo, no sólo el superior sino el inferior.

La **nabumetona** es un profármaco de naturaleza no ácida que, tras absorberse prácticamente intacto en el tracto gastrointestinal, es convertido en el hígado en diversos metabolitos, principalmente en el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), que es un potente inhibidor de las ciclooxigenasas (particularmente la COX-2) y el responsable de las acciones farmacológicas de la nabumetona. La nabumetona comparte con otros AINE la capacidad de inhibir progresivamente la migración de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares hacia los tejidos inflamados. Su eficacia analgésica en el dolor postoperatorio parece que es algo superior a la del tenoxicam, diclofenaco, naproxeno o piroxicam. Por último, su efecto antitérmico es, al menos, comparable con el del AAS. A las dosis recomendadas parece que afecta menos la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINE.

La **nimesulida** es una sulfoanilida que posee actividad analgésica (similar al ibuprofeno y superior a la indometacina), antiinflamatoria (similar a la de la indometazina, diclofenac, piroxicam o ibuprofeno) y anti-térmica (superior a la indometazina, aspirina, ibuprofeno o paracetamol).

Los **coxib** conforman el grupo de AINE más reciente, y el que ha suscitado mayor esperanza por comportarse como inhibidores selectivos de la COX-2. Se han comercializado en España hasta la fecha el **celeco-**

**xib**, el **rofecoxib** y, el **parecoxib**, un profármaco inyectable del **valdecoxib**.

Poseen efectos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios comparables en eficacia a los de los AINE convencionales. Tales efectos son debidos a la inhibición de la COX-2 ya que, a concentraciones terapéuticas, carecen de actividad inhibidora de la COX-1. Originalmente introducidos para el tratamiento sintomático de la artrosis y artritis reumatoidea, van ampliando el espectro de sus indicaciones clínicas hacia el campo del tratamiento del dolor agudo con claro componente inflamatorio (cirugía ortopédica, dismenorrea primaria, extracción dentaria). Son claramente menos agresivos que otros AINE para la mucosa gastrointestinal, aunque no totalmente inocuos. La incidencia de complicaciones gastrointestinales es un 50-60% menor que la inducida por los AINE convencionales. Sin embargo, ni por eficacia ni por precio está justificado su uso preferente en situaciones banales, en pacientes jóvenes o en los que no tengan riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Deberían ser utilizados, con preferencia sobre el resto de los AINE, sólo en aquellos pacientes con riesgo elevado de padecer reacciones adversas gastrointestinales serias, o como alternativa si los clásicos resultan ineficaces.

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, pueden incrementar la incidencia de fenómenos tromboembólicos y cardiovasculares en pacientes que deberían estar tomando fármacos antiagregantes. Modifican también la función renal ya que la COX-2 se comporta como enzima constitutiva en los vasos renales, mácula densa cortical y células intersticiales medulares. Pueden, por tanto, provocar retención de agua, hiperpotasemia y tendencia a incrementar la presión arterial, al igual que otros AINE, en pacientes con compromiso de la función renal (ancianos, cirrosis, insuficiencia cardíaca, etc.).

El celecoxib sufre un intenso metabolismo hepático oxidativo con utilización de CYP2C9 y CYP3A4, mientras que el rofecoxib se metaboliza por reducción (56%) y glucuronidación (9%). La excreción urinaria de productos activos es mínima. La insuficiencia hepática aumenta, y la renal disminuye, el área bajo la curva de ambos fármacos, lo cual constituye una contraindicación formal de uso en casos graves y obliga a un cuidadoso seguimiento.

Por último, de los **derivados del ácido nicotínico**, el **clonixinato de lisina** se emplea casi exclusivamente como analgésico en cuadros de dolor agudo leve o moderado (especialmente en conexión con lesiones inflamatorias no reumáticas producidas por traumatismos). En adultos, por vía oral se administra a dosis de 125-250 mg cada 4-6 horas, y por vía rectal a la dosis de 200 mg/6-8 horas y, en niños, 100 mg/6-8 horas. La **isonixina** se administra por vía oral o rectal a dosis de 200-400 mg cada 6-12 horas.

#### 4. NORMAS DE UTILIZACIÓN

Ante la abundancia de oferta de fármacos con propiedades parecidas es fácil sentirse confundido y vacilar a la hora de decidir su prescripción. Es preciso, por tanto, tener algunos principios básicos: si la utilización va a ser aguda o crónica, si la aplicación es con fines analgésicos o eminentemente antiinflamatorios, y en este último caso, si la inflamación es simple o complicada (p. ej., con componente inmunitario). Junto a estos principios se tendrá en cuenta la patología previa del paciente que pueda condicionar el empleo de uno u otro fármaco, no sólo por la patología en sí sino porque ésta puede exigir la administración de otros fármacos que susciten la aparición de interacciones.

En relación con la eficacia de los diversos AAP y AINE, no existen indicaciones claras y evidentes que marquen una preferencia por tal o cual o condición. Pero existen tendencias condicionadas por la experiencia previa del médico y, no pocas veces, por las campañas de promoción. Lo que sí es cierto es que la eficacia varía ampliamente entre un individuo y otro aun en condiciones aparentemente idénticas. Por consiguiente, no es posible calcular con anticipación para un paciente la relación "efecto tóxico/efecto terapéutico", sino 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. La experiencia clínica demuestra que, al menos en el tratamiento de la artritis reumatoide, las semejanzas son mayores en eficacia que las diferencias entre ellos. Será por tanto, la "toxicidad en su conjunto" del compuesto la que marque la diferencia y sea factor de decisión.

**TABLA 9.** Formas parenterales de AAP/AINE en el mercado español (2003)

Compuesto activo	Preparado farmacéutico y dosis por unidad
Aceclofenaco	Airtal, Falcol, Gerbin: 150 mg
Acido acetilsalicílico (lisina)	Inyesprin: 1,8 g
Diclofenaco	Diclofenac (Geminis, Llorens, Rubió), Dolotren, Voltaren: 75 mg
Ketoprofeno	Orudis: 100 g
Ketorolaco	Algikey, Droal, Tonum, Toradol: 10 y 30 mg
Meloxicam	Novalis: 15 mg
Metamizol	Algi-Mabo: 2 g; Lasain: 2 g; Optalgin: 1 y 2,5 g; Neo-melubrina: 2,5 g; Nolotil: 2 g
Paracetamol	Perfalgán: 10 mg/ml
Parecoxib	Dynastat: 40 mg
Piroxicam	Dekamega: 40 mg; Feldene: 20 mg

## El dolor agudo

La inmensa mayoría de las molestias y dolores que surgen en el curso de nuestra actividad cotidiana son tributarios del uso de AAP/AINE: las cefaleas, incluidas las jaquecas, las artralgias de diversa índole, las mialgias, las dismenorreas, los procesos inflamatorios agudo o crónico (otitis, anexitis, abscesos, flemones), el malestar general que acompaña a los procesos infecciosos bacterianos o virales, los dolores debidos a traumatismos y pequeños accidentes. Aunque la intensidad del dolor es un factor que condiciona claramente su empleo, sorprende a veces hasta qué punto dolores de cierta intensidad pueden ser aliviados por ellos. En este sentido, la disponibilidad de formas solubles parenterales ha aumentado el espectro de situaciones álgicas que, de otra manera, tendrían que ser tratadas con opioides. Así, dolores postoperatorios de no excesiva intensidad, dolores cólicos (p. ej., renales) y dolores migrañosos intensos pueden responder bien a la administración parenteral de AAP/AINE (Tabla 9). Conviene tener en cuenta, además, una regla importante: es más fácil suprimir un dolor en sus comienzos que cuando ya está fuertemente establecido; es decir, se necesitará menos dosis de analgésico y se suprimirá mejor el dolor cuanto más tempranamente sea tratado.

Conviene insistir en la disociación entre eficacia antiinflamatoria y eficacia analgésica, en el sentido de que ambas propiedades no fluctúan de modo paralelo. El caso extremo es el del paracetamol o el del metamizol, y esto es importante recordarlo porque se explica su utilidad en

dolores de origen articular en los que el componente inflamatorio es mínimo. Es necesario insistir también en que la mayoría de estos fármacos tienen una pendiente de la relación entre la dosis y el efecto analgésico muy plana, en la que el efecto máximo se consigue prácticamente con una dosis 2 a 2,5 veces superior a la mínima antiálgica. En la tabla 8 se ofrecen, a efectos meramente indicativos, las dosis que se utilizan como analgésicos y como antiinflamatorios, los intervalos entre dosis, así como la eficacia comparada con la del ácido acetilsalicílico. En conjunto, las dosis antiinflamatorias son superiores a las analgésicas, pero también aumentan lógicamente los riesgos de reacciones adversas.

Como es natural, es necesario tener en cuenta también la duración del efecto, debiendo el médico informar sobre este punto al paciente ya que con frecuencia el enfermo posee prejuicios sobre la posibilidad de repetir la administración. Existen ahora notables diferencias en la duración de acción de los diversos analgésicos, desde las 3-4 horas del paracetamol a las 24 de los oxicam. Lo mismo sucede con la iniciación del efecto, aspecto esencial en el tratamiento del dolor agudo frente al crónico. Sorprende, a veces, la impericia de la prescripción cuando se ve cómo se receta un analgésico de acción retardada para dolores agudos. Se deberá tener especial cuidado con los preparados de acción prolongada en el tratamiento de dolores moderados-intensos, ya que la terminación de su acción analgésica no significa que se haya eliminado del organismo; y si se toma como único criterio de repetición de dosis la terminación de la acción analgésica, puede administrarse a un ritmo excesivo que no permite su buena eliminación y provoca acumulación y toxicidad. Esto mismo es aplicable cuando se administran con fines antitérmicos.

En dolores suaves y moderados, el *paracetamol* es considerado como el analgésico más adecuado por su inocuidad, ya que no produce las molestias gastrointestinales propias de los AINE, no altera la hemostasia, y presenta actualmente una forma soluble para uso parenteral; tiene, en cambio, el inconveniente de que carece de actividad antiinflamatoria. La dosis mínima inicial de paracetamol en el adulto es de 500-600 mg, aunque bien se puede iniciar con 1.000 mg si el dolor es suficientemente intenso. Por encima de esta dosis no aumenta la analgesia; la duración del efecto no suele ser mayor de 4 horas y conviene que la dosis diaria total no supere los 4 gramos por el riesgo de toxicidad hepática, o menos incluso si el enfermo es alcohólico o tiene insuficiencia hepática. No cabe

duda que el techo antiálgico es más bien bajo, siendo superado por otros AINE. Como ya se ha indicado, la respuesta es muy individual y un paciente mínimamente observador llega a conocer bien qué tipos de dolores responden mejor o peor al fármaco.

Su acción antitérmica es igualmente útil, pero no es infrecuente que el efecto dure sólo dos horas; en tal caso no se debe repetir la administración cada dos horas porque la dosis diaria total sería excesiva, por lo que se suele recurrir a alternar el paracetamol con un AINE de farmacocinética parecida.

Indudablemente, el ácido acetilsalicílico y sus numerosas variantes siguen gozando de gran popularidad. Es preciso tomar medidas para minimizar las molestias gástricas, para lo que basta tomar el fármaco con un buen vaso de agua o leche (no simplemente "un fondito"). La dosis inicial habitual está también entre 500 y 1.200 mg; por encima de esta dosis la analgesia (pero sí su actividad antiinflamatoria) no aumenta. La duración del efecto es de 4-5 horas. Hay dolores que ceden con una sola dosis pero, si persisten, requieren dosis de 500 a 1.000 mg cada 4 ó 5 horas para el AAS y otros salicilatos convencionales, y 500-750 mg cada 12 horas para el *diflunisal*. Existen también preparados solubles para uso parenteral (acetilsalicilato de lisina).

Las formas efervescentes, tanto de paracetamol como de AAS, permiten una absorción más rápida, pero su excreción renal también lo es al menos en el caso del salicilato, por lo que sirven sobre todo para dolores agudos. Han aumentado considerablemente los productos que poseen paracetamol o AAS combinados con dosis adecuadas de un opioide, generalmente la codeína a la dosis de 30-50 mg. Es una asociación aconsejable en dolores más que moderados, que se puede repetir cada 4-6 horas, pero sabiendo que se está tomando un opioide que, aunque de acción moderada, posee sus propios efectos adversos.

Como analgésicos es frecuente también recurrir a las pirazonas metamizol y propifenazona, solas o combinadas con otros productos. La preocupación por la toxicidad sobre médula ósea ha disminuido notablemente tras el estudio epidemiológico en el que se comprobó la baja incidencia real de agranulocitosis y aún menor de anemia aplásica, si bien el riesgo relativo de agranulocitosis del metamizol siendo superior al de otros AINE. El metamizol suele producir escasas molestias gástricas, y su techo antiálgico puede ser superior al del paracetamol y AAS; la duración de su efecto es de unas 6 horas. La forma soluble es utiliza-

ble por vía parenteral y, puesto que la dosis es superior (entre 2 y 4 veces) a la de la cápsula oral, no es infrecuente que se utilice una ampolla en forma bebible. La principal reserva que se puede tener contra el metamizol es el exagerado abuso que se ha hecho de su utilización para dolores intensos, principalmente postoperatorios: los hospitales españoles han estado (y no pocos lo siguen estando) llenos de pacientes cuyo dolor persistía porque la única prescripción admitida era la de "metamizol, si dolor".

Es cada vez más frecuente recurrir a los demás derivados AINE para fines estrictamente analgésicos: dolores de origen dentario, articular, migrañoso, cólico. Como ya se ha indicado, la amplia gama de preparaciones intravenosas los hacen también asequibles para dolores agudos moderado/intensos, incluidos los per- y postoperatorios en donde su utilización claramente reduce la dosificación de opioides. Está muy extendido el uso de derivados del ácido propiónico y ácido antranílico en las dismenorreas.

### El dolor crónico

La utilización de los AAP/AINE está íntimamente asociada al tratamiento del dolor crónico. El hecho de que no produzcan farmacodependencia ni alteración del sensorio los convierte en los fármacos más utilizados. Las cefaleas tensionales y las jaquecas frecuentes, los dolores provocados por procesos expansivos de evolución no excesivamente rápida, los dolores articulares de naturaleza reumática, las neuralgias de diverso origen, etc., son circunstancias que requieren un tratamiento antiálgico con frecuencia prolongado.

Sin embargo, el recurso exclusivo a estos analgésicos constituye un grave error en numerosas ocasiones. Nunca como en el dolor crónico es tan necesario analizar multiprofesionalmente la personalidad y las circunstancias del paciente, y tan decisivo el combinar los métodos terapéuticos más diversos: desde los estrictamente psicológicos hasta los físicos de distinto carácter (fisioterapia, electroestimulación, etc.), sin olvidar el recurso a tratamientos farmacológicos con otros grupos de fármacos (antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anestésicos locales en infiltración, esteroides corticales, etc.). Recurrir de manera exclusiva los AAP/AINE en el dolor crónico significa fracasar terapéuticamente y lesionar iatrogénicamente al paciente, por cuanto se introduce el riesgo de la toxicidad crónica.

La abundancia de AAP/AINE permite elegir el que mejor se ajuste a las características de un paciente en un momento determinado. Aunque sus acciones parezcan similares, existen las suficientes diferencias en farmacocinética y en tolerabilidad como para sentar las preferencias sobre uno u otro. Eso requiere por parte del prescriptor conocimiento y capacidad de valorar hasta qué punto variaciones aparentemente pequeñas entre los fármacos pueden significar una clara ventaja para el paciente y un éxito terapéutico. No es posible, por ello, dar muchas normas particularizadas porque cada enfermo constituye un caso distinto. El médico deberá elegir el fármaco que mejor se adapte a las condiciones del paciente en función de la causa del dolor, de la eficacia del fármaco y de la tolerancia frente a posibles acciones tóxicas. Con no poca frecuencia, será el propio paciente quien dicte cuál es el fármaco que mejor *acepta* porque es el que mejor *tolera*.

En el dolor crónico cobra toda su importancia la toxicidad crónica de los AAP/AINE, ya analizada en epígrafes anteriores. Su amplia gama de manifestaciones obliga a seleccionar y a controlar al paciente, lo cual resulta a veces harto difícil porque el enfermo deja de reconocer como medicamentos a las pastillas antiálgicas, de forma que cuando el médico trata de hacer una historia terapéutica el enfermo las pasa de largo. Es preciso preguntar expresamente sobre estos fármacos, recordando que algunos de ellos se encuentran "ocultos" en las combinaciones de formulaciones anticatarrales y antigripales. Los problemas gastrointestinales, renales, hematológicos y alérgicos son los que han de ser más decididamente controlados.

Dentro del dolor crónico, hay que singularizar al de origen *oncológico* en el que los AAP/AINE desempeñan un papel protagonista en la primera etapa de la escala terapéutica de la OMS, y en etapas posteriores en tumores con metástasis óseas, como coadyuvantes. Es muy útil también la asociación con un opioide de acción moderada.

Los AAP/AINE son, sin duda, los fármacos más utilizados en el tratamiento de las artropatías crónicas. A pesar de su virtud antiinflamatoria, poco o nada contribuye a veces esta acción a la terapéutica de estas artropatías, por lo que en definitiva su eficacia terapéutica se mide preferentemente en términos de analgesia. Se discute, incluso, si la aplicación crónica de ciertos AINE puede ejercer o no un efecto contraproducente sobre el tejido articular al inhibir la síntesis de proteoglicanos. De ahí que en las osteoartritis estén bien indicados los AAP como el paracetamol.



Los AINE alcanzan concentraciones terapéuticas en el tejido articular. Su transporte transsinovial está condicionado por las características de cada fármaco y por las propiedades de la articulación y del mismo espacio articular. El comportamiento cinético de los AINE en el tejido articular se adapta con bastante regularidad a las características de la semivida de eliminación. Con los que tienen una semivida corta o media (entre 2 y 10 horas), las concentraciones máximas en el líquido sinovial se alcanzan con cierto retraso y son menores que las alcanzadas en el plasma, pero la caída posterior también se inicia más lentamente, por lo que horas después de la administración, las curvas de niveles en plasma y en líquido sinovial se cruzan, siguiendo un periodo en el que la concentración sinovial suele ser superior a la plasmática. Cuando el tratamiento es prolongado, las concentraciones sinoviales fluctúan menos que las plasmáticas, consiguiéndose una estabilización de los niveles.

Cuando las semividas de eliminación son superiores a las 10 horas, las concentraciones sinoviales máximas son también menores que las plasmáticas, permaneciendo al 50 % de éstas en la fase de equilibrio. Las fluctuaciones tras administración prolongada son también pequeñas.

Es indudable que, en buena parte, los salicilatos más clásicos han ido siendo sustituidos por AINE más modernos, cuyas características y dosis antiartríticas han sido ya expuestas anteriormente. La introducción de los coxib supuso un avance por la reducción, que no supresión, de los trastornos gastrointestinales. Propuestos inicialmente para tratar trastornos artríticos, su uso se está extendiendo para tratar situaciones de dolor agudo (p. ej., dismenorreas) y crónico de otro carácter. A menos que se trate de población de riesgo, esta prescripción no está en absoluto justificada.

### Las asociaciones de analgésicos

Es extraordinariamente frecuente que los AAP/AINE se encuentren asociados con otros fármacos en formulaciones de dispensación farmacéutica, la mayoría de las cuales no requieren receta médica. Unas veces la asociación es de analgésicos solos, y esto sólo se justifica si dicha asociación de dos analgésicos consigue una analgesia superior a la que produciría un analgésico solo a dosis mayores, o si, aun no consiguiendo mayor analgesia, reduce la probabilidad de que aparezcan mayores reacciones adversas. Otras veces la asociación reúne fármacos de muy diverso carácter: antihistamínicos (frecuentemente de primera genera-

ción, con efectos anticolinérgicos y sedantes), antitusígenos (frecuentemente un opioide), adrenérgicos para descongestionar mucosas (frecuentemente, pseudoefedrina o fenilpropanolamina), estimulantes (cafeína), sedantes, anticolinérgicos, espasmolíticos. Hay que reconocer que estas asociaciones, que persiguen un objetivo claramente sintomático, pueden resultar útiles siempre y cuando el médico conozca qué está tomando el enfermo, y si cuando ingiere esa mezcla es el momento más oportuno. La conjunción de opioides, aunque sean menores, con un antihistamínico sedante claramente altera el sensorio y puede incapacitar al paciente para ejercer su actividad diaria.

La combinación de AAP/AINE con un opioide con el objetivo de incrementar la eficacia analgésica está perfectamente justificada. Es mucho más discutible la asociación de dos AAP/AINE, si bien la asociación de paracetamol con un AINE podría estarlo sobre la base de que el primero carece de acción perjudicial sobre la mucosa gástrica.

### Los AAP/AINE en el niño

Su uso está plenamente justificado pero deberán tenerse en cuenta ciertas peculiaridades:

1. La dosificación se ajustará al peso del niño; deben seguirse las normas estrictas que figuran en los prospectos de los medicamentos.
2. Existe una relación entre síndrome de Reye y ácido acetilsalicílico en las infecciones virales, razón por la que es preferible utilizar paracetamol; si éste resulta insuficiente, es aceptable recurrir a la alternancia con otro AINE que no sea el ácido acetilsalicílico.
3. La mayor vulnerabilidad del niño a los sedantes, o su menor capacidad para expresar los efectos que producen, hace necesario extremar las precauciones cuando se usan asociaciones.
4. La reaccionabilidad del niño ante los antihistamínicos suele ir dirigida más en el sentido de la excitación que en el de la sedación.

Es muy frecuente que las dosis recomendadas de un antitérmico (p. ej., el paracetamol) para bajar la fiebre de un niño sea insuficiente en el sentido de que no la baje del todo y lo haga durante un período de tiempo corto. Se ha extendido la práctica de alternar cada dos o tres horas el paracetamol con un AINE (p. ej., el ibuprofeno); de este modo, no se sobrepasa la dosis máxima diaria recomendable para cada uno, y no se suman las toxicidades dado que son distintas.

### III. Analgésicos coadyuvantes

---

Las posibilidades de la terapéutica farmacológica del dolor no se agotan con los fármacos opioides y los analgésicos antipiréticos/antiinflamatorios no esteroideos (AAP/AINE) sino que se extienden a otros grupos farmacológicos que, aunque utilizados primariamente para otros fines, poseen cualidades capaces de aliviar ciertos tipos de dolor que, precisamente, se resisten o responden peor a los opioides y a los AAP/AINE. Los agrupamos con el término de analgésicos coadyuvantes, que implícitamente admite que su acción y eficacia van a complementar las de los analgésicos propiamente dichos. Pero conviene aclarar este punto.

Ciertamente, con frecuencia su actividad va a ser complementaria en el sentido de que, asociados a los analgésicos opioides y AAP/AINE, van a potenciar su acción e incrementar así su eficacia analgésica. Tal es el sentido de la analgesia coadyuvante propuesta por la OMS en su famosa “escalera analgésica” para el tratamiento del dolor oncológico. Pero hay dolores, oncológicos y no oncológicos, en los que los coadyuvantes adquieren pleno protagonismo: diversos dolores de carácter neuropático, de ciertas neuralgias, del dolor secundario a síndromes espásticos, etc.

Son dolores, precisamente, que muestran particular dificultad para un tratamiento farmacológico, ya que muchos de ellos se engloban dentro del llamado dolor por desaferenciación. Lo que caracteriza a este dolor es que se ha roto el equilibrio de la información sensorial –nociceptiva y no nociceptiva– que penetra en las astas posteriores de la médula espinal (por ejemplo, como consecuencia de una lesión o infección de grupos de fibras nerviosas en los nervios y raíces sensoriales). Como consecuencia, el conjunto de la vía sensorial nociceptiva, que incluye el complejo mundo de la terminación nociceptiva periférica o nociceptor, las neuronas de los ganglios raquídeos y la red neuronal multiforme del asta posterior, desarrolla nuevos sistemas de transmisión que van desde la síntesis de canales iónicos no bloqueables por los fármacos conocidos, hasta la hipertrofia en la síntesis de mediadores poco comunes y de sus respectivos receptores.

**TABLA 10.** Fármacos analgésicos coadyuvantes. Principales tipos

Grupo farmacológico	Fármacos
Antidepresivos	Amitriptilina Clomipramina Maprotilina Paroxetina
Anticonvulsionantes	Carbamazepina Valproato sódico Clonazepam Gabapentina Topiramato
Anestésicos locales	Lidocaína (i.v.) Mexiletina (oral)
Neurolépticos	Pimozida Levomepromazina
Ansiolíticos	Diazepam Lorazepam
Corticosteroides	Dexametasona Prednisona Metilprednisolona
Simpaticolíticos	Prazosín Fenoxibenzamina
Tópicos	Capsaicina Anestésicos locales
Agentes varios	Clonidina Baclofén Cafeína

A la vista de estos hechos, se comprende la dificultad con que se afronta este dolor y su relativa resistencia frente a los analgésicos habituales. Es precisamente en este dolor en el que ponemos a prueba a los analgésicos coadyuvantes, por lo que no es de extrañar que con frecuencia los resultados sean poco agradecidos.

Dentro de los analgésicos coadyuvantes se incluyen fármacos de clases muy diversas (Tabla 10), cuyas indicaciones primarias no son la analgesia, pero se convierten en analgésicos reales en algunas circunstancias especiales. Conviene señalar ciertos principios generales que ayudarán a utilizarlos convenientemente.

1. Existe cierta inseguridad o desconfianza en el grado de respuesta. Es decir, hay muchos tipos de dolor sobre los que tenemos completa

seguridad que responderán plenamente a los AAP/AINE o a los opioides. Salvo excepciones, aquellos tipos de dolor para cuyo tratamiento vamos a recurrir a coadyuvantes van a responder en menor proporción, con menor eficacia, y tras un periodo de tiempo generalmente más prolongado. Los datos estadísticos confirman su valor clínicamente relevante, pero la variabilidad interindividual es marcada.

2. Los fármacos coadyuvantes, solos o en asociación con los AAP/AINE o los opioides, constituyen una buena alternativa antes de recurrir a técnicas invasivas (infiltración, bloqueo de nervios, vía espinal, etc.); el buen juicio clínico ayudará a decidir si vale la pena aprovechar esa posibilidad terapéutica.
3. Es preciso familiarizarse con sus características peculiares, su dosificación, sus reacciones adversas que pueden ser en sí mismas limitantes, y aún más en asociación con los analgésicos. La contrapartida ventajosa estriba en que, al asociar un coadyuvante, puede permitir la reducción de dosis del analgésico principal y de su inherente toxicidad, máxime si se piensa que se trata de dolores que exigirían dosis altas del analgésico clásico.
4. Cada paciente es un caso distinto y exige un tratamiento individualizado. Como su respuesta es el único indicador que define la eficacia, se plantea con frecuencia la duda de si, en caso de no haber buena respuesta analgésica, el problema está en que la dosis utilizada es la adecuada para alcanzar el nivel plasmático necesario, o si se trata de una ineficacia intrínseca del producto para ese cuadro patológico concreto.
5. Por último, ante un dolor crónico intenso de tipo neuropático, es preciso clarificar los objetivos terapéuticos que quizá hayan de circunscribirse a metas más limitadas sin pretender un alivio total. Los objetivos más evidentes son: a) el alivio del dolor continuo (sin pretender su supresión completa); b) la reducción de la hiperalgesia; c) la reducción de la intensidad y frecuencia de las descargas, si las hubiere; d) la consecución del descanso nocturno, con ayuda de hipnóticos si fuera necesario.

## 1. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Es el grupo coadyuvante más ampliamente utilizado en el tratamiento del dolor, especialmente en el dolor crónico, unas veces como complemento de los AAP/AINE y opioides, y otras como fármacos de primera

**TABLA 11.** Selección de analgésicos coadyuvantes para el dolor neuropático, en función de las características clínicas

Dolor continuo	Dolor lancinante	Dolor mantenido por vía simpática
Antidepresivos	Anticonvulsionantes	Fenoxibenzamina
Amitriptilina	Carbamazepina	Prazosín
Doxepina	Clonazepam	Corticoides
Imipramina	Valproato sódico	Propranolol
Clomipramina	Gabapentina	Calcitonina
Nortriptilina	Topiramato	
Maprotilina	Baclofeno	
Trazodona	Anestésicos locales orales	
Anestésicos locales orales		
Mexiletina		
Clonidina		
Capsaicina		

elección. Sus posibles aplicaciones son abundantes como se aprecia en la tabla 11, pero la eficacia varía extraordinariamente: es aceptable en un número elevado de situaciones caracterizadas por la presencia de dolor neuropático y es mínima o nula en el dolor crónico artrítico.

La acción analgésica de los antidepresivos es independiente de su acción antidepresiva, aunque existan situaciones de dolor crónico con componente depresivo en las que el alivio de este factor contribuye a mejorar la actividad general del paciente, dolor incluido. El mecanismo de su acción analgésica sigue siendo objeto de controversia. Suele afirmarse que es el resultado del incremento de la actividad conjunta de los sistemas endógenos descendentes noradrenérgicos y serotoninérgicos que proyectan al asta posterior de la médula espinal y controlan las vías aferentes del dolor, como consecuencia de su acción bioquímica que consiste en la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina en las respectivas terminaciones nerviosas. Ciertamente son más eficaces los fármacos que inhiben la recaptación de ambas aminas conjuntamente, que aquellos que sólo inhiben la recaptación de una de ellas (Tabla 12). Pero esta explicación dista de ser aceptada por todos, y se proponen otras teorías como son la acción neurotrófica, la acción reguladora de la plasticidad sináptica, los cambios a largo plazo en la actividad y equilibrio entre diversos tipos de receptores, e incluso acciones cerebrales supraespinales que contribuyan a reducir la percepción del dolor.

TABLA 12. Características farmacológicas y dosis de los antidepresivos

	Recaptación de 5-HT	Recaptación de NA	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Sedación	Dosis oral analgésica (mg/día)	
						Habitual	Máxima
<i>Antidepresivos tipo tricíclico</i>							
Amitriptilina	++	++	Alta	Moderada	Alta	10-75	300
Clomipramina	+++	++	Moderada	Moderada	Moderada	20-75	300
Doxepina	+	+	Moderada	Moderada	Alta	10-75	300
Imipramina	++	++	Alta	Alta	Moderada	10-75	300
Maprotilina	–	++	Baja	Baja	Alta	50-100	300
Nortriptilina	+	++	Moderada	Baja	Moderada	10-75	150
Trazodona	+	–	Carece	Moderada	Alta	50-200	600
Trimipramina	–	+	Moderada	Moderada	Alta	50-150	300

En cualquier caso, debe destacarse la inconstancia de su acción analgésica en el dolor crónico, y la necesidad a veces de prolongar su administración dos o más semanas antes de apreciarse el efecto antiálgico.

Destaca su eficacia en dolores neuropáticos, en los que el elemento crítico patogénico es el desequilibrio creado en los procesos de información somatosensorial que transcurren por las fibras de los nervios sensoriales, tanto las nociceptivas propiamente dichas como las no nociceptivas, y penetran en las astas posteriores de la médula espinal. Este desequilibrio se propaga e incluso se incrementa en la propia arquitectura y el cableado nerviosos del asta posterior, dando origen a un dolor de cualidad intensamente desagradable y relativamente rebelde a los analgésicos clásicos.

Los fármacos con los que se tiene una experiencia más amplia son la *amitriptilina*, la *clomipramina*, la *desipramina* y la *doxepina*. En ocasiones, y en función del tipo de dolor que se instaura en un determinado paciente, el antidepresivo será el primer fármaco que se utilice: es el caso, por ejemplo, de una neuralgia postherpética o de una neuralgia diabética. En otras, en cambio, el antidepresivo se suma al analgésico opioide o AAP/AINE que se estaba ya utilizando: es el caso de un dolor oncológico en el que aparece un componente neuropático nuevo, o un componente depresivo.

Es muy frecuente iniciar el tratamiento con **amitriptilina** en razón de la abundante bibliografía que avala su uso. Posee efectos sedantes, anticolinérgicos e hipotensores que pueden sumarse a los provocados por otros fármacos que el paciente esté tomando (Tabla 12). Puede, además, producir palpitaciones, alteraciones de la conducción intracardiaca y arritmias, y temblor fino. Por todo ello, se recomienda iniciar siempre el tratamiento con una dosis baja, 25 mg/día al acostarse (10 mg/día en ancianos) e ir aumentando según el tipo de dolor, su intensidad y su previsible duración, a razón de 10-25 mg/día cada 4-5 días hasta llegar a los 75 mg/día en el curso de una a dos semanas, de acuerdo con la tolerabilidad del paciente. Si no hay mejoría con 75 mg/día y el enfermo lo tolera, se puede seguir aumentando hasta 150-300 mg/día. Los efectos analgésicos comienzan a apreciarse en una o dos semanas después de haberse alcanzado la dosis diaria adecuada que suele estar entre los 50 y 150 mg.

En caso de que el paciente no tolere la amitriptilina o resulte ineficaz, se puede: a) cambiar a otro tricíclico con perfil farmacológico diferente (p. ej., la clomipramina o nortriptilina); b) añadir un neuroléptico



del tipo de la levomepromazina que posee, además, propiedades analgésicas; c) añadir un anticonvulsivante (clonazepam, ácido valproico, carbamazepina, gabapentina). Si las dosis de antidepresivo a las que hay que recurrir son altas, es conveniente realizar previamente un electrocardiograma para descartar una cardiopatía previa con arritmia, y monitorizar niveles plasmáticos. Así como hay datos que relacionan muy bien los niveles plasmáticos y la actividad antidepresiva, no los hay para la analgesia; pero la monitorización de niveles sirve para conocer el grado de cumplimiento terapéutico y, si éste queda descartado, el grado de absorción y de metabolismo que podría explicar la presencia de niveles bajos a pesar de recibir dosis altas. Serán contraindicaciones relativas para el uso de tricíclicos la cardiopatía grave, con o sin arritmias, la hipertrofia de próstata con síntomas o la vejiga neurogénica, la demencia u otro síndrome cerebral orgánico, y el glaucoma de ángulo estrecho.

La **clomipramina** es el fármaco de segunda elección y se emplea a dosis similares. Es menos sedante y más euforizante que la amitriptilina, lo que puede ser ventajoso para algunos pacientes, pero, en conjunto, suele ser peor tolerada, produciéndose un mayor número de abandonos del tratamiento. La **nortriptilina** y la **maprotilina** poseen menor actividad sedante y anticolinérgica (Tabla 12) por lo que, si el problema está en la escasa tolerabilidad del paciente a la amitriptilina, serán buenas alternativas.

Se ha comprobado que, en ocasiones, la vía intravenosa es más efectiva y la respuesta es más rápida. La dosis es de 10 mg de amitriptilina o de clomipramina diluidos en 250 ml de suero fisiológico que se inyectan en el transcurso de una hora. Se repite la infusión diariamente con elevaciones progresivas de la dosis a razón de 10 mg/día, hasta llegar a los 150 mg/día de amitriptilina o 100 mg/día de clomipramina. Es necesario realizar esta forma de terapia bajo estricta monitorización cardiovascular del paciente; por eso, si es ambulatorio, ha de acudir a las unidades de dolor. El tratamiento intravenoso dura dos semanas y, desde el primer día, se inicia el tratamiento oral con dosis baja del antidepresivo elegido, de forma que las dosis orales y las intravenosas se van ajustando diariamente según la tolerabilidad.

## 2. FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Este grupo de fármacos tiene su máxima indicación en los dolores de tipo neuropático en los que, con independencia de la causa origi-

naria (trauma, infección, idiopática), predomine el carácter lancinante y paroxístico del ataque de dolor (Tabla 11). Según las circunstancias de cada paciente, pueden ser eficaces como agentes antiálgicos únicos; en ocasiones, sin embargo, se administrarán junto con analgésicos clásicos.

Los más utilizados y con los que se tiene mayor experiencia son la **carbamazepina**, la **gabapentina**, el **valproato sódico** y el **clonazepam**; pero actualmente se van incorporando otros nuevos, como es el caso del topiramato. Dado lo heterogéneo de su estructura y de sus mecanismos de acción, puede ocurrir que uno de ellos fracase y que otro sea eficaz, por lo que se impone la norma de la sustitución cuando uno de ellos ha fracasado. No es inhabitual, por otra parte, que pacientes torpemente tratados con asociaciones de analgésicos clásicos y otros coadyuvantes vean mejorar su calidad de vida al cambiar el tratamiento a un anticonvulsivante.

Se piensa que las mismas acciones neurofisiológica y neuroquímica que explican la eficacia antiepiléptica de estos fármacos, son las que operan para amortiguar el dolor lancinante y paroxístico. El bloqueo de canales de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes, o el incremento de la actividad inhibidora GABA, o ambas acciones conjuntamente, son los mecanismos que más frecuentemente suelen ser considerados para explicar la acción depresora sobre este estado de hiperactividad crítica.

El modo de dosificar estos fármacos no difiere del aconsejado en la terapéutica antiepiléptica, basado en las características farmacocinéticas de cada uno de ellos (Tabla 13). Interesa resaltar la pobre relación que hay entre las dosis y los niveles séricos alcanzados en los casos del valproato sódico, debido a que presenta una cinética que es dependiente de la dosis. Debe recordarse que la carbamazepina sufre fenómenos de autoinducción enzimática que reduce su semivida de eliminación de 30 a 15 horas a las dos semanas de tratamiento. Todas estas consideraciones obligan a monitorizar los niveles plasmáticos para asegurarse que se mantienen dentro del intervalo terapéutico.

No está resuelto, sin embargo, cuál es este intervalo para el caso del tratamiento del dolor a diferencia de lo que ocurre en el tratamiento de la epilepsia. Es razonable que se intente alcanzar niveles antiepilépticos como margen de seguridad para moverse dentro de niveles no tóxicos, siempre y cuando el enfermo los tolere; por lo dicho anteriormente, la dosificación habrá de ser plenamente individualizada, tomando como referencia la indicada en la tabla 13.

TABLA 13. Características farmacológicas de los antiepilépticos

	CBZ	CZP	FEN	VPA	GBP	TPM
Absorción, $t_{\max}$ (h)	2-8	1-3	3-12	1-4	2-3	1-4
Semivida (h)	10-40	20-40	15-120	6-18	5-7	12-30
Nivel estable (días)	3-7	7-12	5-21	2-4	1-2	3-5
Tipo cinética	TD	L	DDC	DDD	DDD	L
Dosis adultos (mg/kg/día)	8-16	0,15-0,2	4-6	20-30	13-17	3-8
Tomas/día	2(3)	2(3)	2(1)	2(3)	3	2
Intervalo terapéutico (mg/l)	4-8	0,01-0,1	5-15	50-100	2?	2-5?

Tomada de Armijo JA. CBZ: carbamazepina; CZP: clonazepam; FEN: fenitoína; VPA: ácido valproico; GBP: gabapentina. TPM: topiramato; L: cinética lineal; TD: cinética tiempo-dependiente (autoinducción); DDC: cinética dosis-dependiente creciente por saturación enzimática; DDD: cinética dosis-dependiente decreciente por saturación de la unión a proteínas (VPA) y de la absorción (GBP).

El anticonvulsivante más utilizado es la **carbamazepina**; es de elección en neuralgias lancinantes como las del trigémino y glossofaríngeo y es razonablemente segura y tolerable. Puede producir inicialmente náuseas, cefalea, mareos, somnolencia, diplopia e incoordinación, efectos que son menos frecuentes si la dosificación se instaura paulatinamente, y que desaparecen con el tiempo. Ocasionalmente provoca exantemas, leucopenia asintomática y otras reacciones de carácter idiosincrásico que pueden ser más graves. Con niveles altos puede producir vértigo, ataxia, diplopia, somnolencia, náuseas, vómitos, astenia, secreción aumentada de hormona antidiurética con hiponatremia. Debe tenerse en cuenta que, en ocasiones, la neuralgia del trigémino puede requerir dosis de carbamazepina muy superiores a las antiepilépticas (hasta 1.200 mg/día) que arriesgan los márgenes de tolerabilidad.

El **valproato sódico** es generalmente bien tolerado. Al comienzo puede ocasionar trastornos gastrointestinales por lo que se recomienda su instauración gradual. Aparte de estas molestias, puede producir aumento de peso, alopecia, temblor, agitación o sedación. A veces provoca hiperamonemia y aumento de transaminasas, que son asintomáticas, y trombocitopenia. Ocasionalmente ha producido hepatitis grave en niños menores de 2 años, encefalopatía y pancreatitis.

El **clonazepam** provocará reacciones propias de las benzodiazepinas: somnolencia, letargia, cansancio, hipotonía, ataxia y disartria. La **gabapentina** es muy tolerable; puede provocar sedación y fatiga, mareo,

cefalea, ataxia y diplopia. En pacientes psiquiátricos puede agravar las alteraciones de la conducta. El **topiramato** puede producir vértigo, fatiga, somnolencia, y en algunos casos se ha descrito cierta dificultad para concentrarse; es frecuente la pérdida de peso. A dosis altas provoca otros síntomas neurológicos y puede favorecer la litiasis renal.

Los efectos teratógenos son comunes a todos los antiepilépticos, en especial a dosis altas y en politerapia; el riesgo disminuye ostensiblemente en monoterapia. Los más característicos son el síndrome fetal (producido por todos) y las alteraciones del tubo neural que se han descrito especialmente para la carbamazepina y el valproato.

En dolores neuropáticos especialmente rebeldes puede ser necesario asociar dos anticonvulsivantes, o un antidepresivo con un anticonvulsivante, antes de recurrir a otras medidas terapéuticas más invasivas. La combinación *amitriptilina-carbamazepina* es de gran utilidad en neuralgias intratables, aunque las dosis no deben elevarse mucho por la aparición de efectos secundarios. La introducción de la gabapentina ha resuelto situaciones que parecían intratables.

### 3. FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS Y ANSIOLÍTICOS

Los neurolépticos y los ansiolíticos no tienen propiedades analgésicas propias a excepción de la fenotiazina **levomepromazina**. Potencian la acción depresora de los opioides pero, en principio, su uso no está justificado en el tratamiento del dolor salvo que vayan a aliviar un síntoma concreto que aparece conjuntamente en el transcurso de la enfermedad.

Los neurolépticos son útiles para prevenir o suprimir las náuseas y vómitos provocados por opioides. En estados de intensa agitación coadyuvan a la sedación del paciente. Se han utilizado empíricamente en el dolor neuropático y por desafereenciación, asociándolos a los antidepresivos cuando estos solos no consiguen el efecto deseado. Se suele usar la *levomepromazina* con dosis iniciales de 10-20 mg/día, que se aumentan hasta los 300 mg/día; tiene marcada acción sedante y facilita el sueño nocturno.

En cuanto a las **benzodiazepinas**, se utilizan sólo si el dolor se acompaña de un fuerte componente ansioso, no tanto ocasionado por el dolor en sí mismo como por tratarse de un paciente con personalidad ansiosa, así como en situaciones en que sea difícil conciliar el sueño. Pueden usarse también en previsión de curas conflictivas (p. ej., quemaduras). En cualquier caso no se recomienda su empleo de forma crónica. Lógi-

camente tienen su indicación como fármacos anticonvulsivantes en dolores de tipo lancinante, y como miorrelajantes en dolores debidos a espasmos musculares e hipertonía.

#### 4. FÁRMACOS CORTICOSTEROIDES

En virtud de su eficacia antiinflamatoria, los corticoides tienen clara indicación en situaciones en las que el proceso inflamatorio sea la causa determinante del dolor o contribuya a su mantenimiento. Y esto comprende tanto al dolor de origen no oncológico como oncológico. Se discute si los corticoides poseen, además, propiedades analgésicas intrínsecas. Los compuestos con los que se tiene más experiencia son la **prednisona**, **metilprednisolona**, **triamcinolona** y **dexametasona**; en cambio, es destacar la eficacia de la aplicación espinal de corticoides asociados a lidocaína en neuralgias postherpéticas rebeldes a otros tratamientos.

**Dolor no oncológico.** En el dolor no oncológico se utilizan principalmente en forma de tratamiento local: infiltraciones nerviosas o intraarticulares, o en el espacio epidural. Es necesaria una asepsia rigurosa. En la patología articular, la administración intraarticular mejora el dolor y la tumefacción de la articulación y reduce el número de células del exudado. Los preparados hidrosolubles tiene un efecto más corto que las suspensiones cristalinas. Los riesgos son la precipitación de cristales intraarticulares que producen reacción de cuerpo extraño, la necrosis ósea aséptica y la contaminación bacteriana. Se emplean el acetato de prednisolona, la dexametasona y el acetónido y hexacetónido de triamcinolona.

Para dolores localizados en inserciones y vainas tendinosas, bolsas serosas y cápsulas articulares, debidos a cuadros inflamatorios primarios o secundarios, la infiltración local puede controlar el dolor muy eficazmente. Se emplea el acetónido de triamcinolona o de dexametasona diluidos con un anestésico local.

La vía epidural es útil en cuadros de lumbociática muy rebelde, protrusión discal, canal estrecho congénito, coxalgia traumática y procesos relacionados con la patología articular vertebral. En cualquier caso, los corticoides ejercen una acción meramente sintomática.

La asociación de corticoides con los anestésicos locales con el fin de provocar bloqueos nerviosos está indicada en ciertas neuralgias irritativas como son la neuralgia postherpética rebelde a otros tratamientos, o las secundarias a traumatismos o lesiones postquirúrgicas: neuralgia del nervio abdominogenital, de nervios intercostales (posto-

racotomía, o secundaria fracturas costales). En las infecciones por herpes zóster, los corticoides aplicados tópicamente durante la fase aguda de la infección reducen el dolor en esa fase pero no impiden la posible aparición de la neuralgia postherpética, en cambio, es de destacar la eficacia de la aplicación espinal de corticoides asociados a lidocaína en neuralgias postherpéticas rebeldes a otros tratamientos.

**Dolor oncológico.** Salvo excepciones muy precisas debidas a elementos infiltrantes muy localizados, los glucocorticoides en el dolor oncológico se administran por vía sistémica (oral o parenteral) y en asociación con los analgésicos adecuados al tipo e intensidad de dolor de acuerdo con la escala terapéutica de la OMS. Unas veces los esteroides tienen indicaciones muy precisas y específicas, mientras que en otras su valor es sintomático: mejoran el apetito y el humor, reducen la temperatura y la diaforesis.

En general se utilizan corticoides de semivida biológica intermedia (prednisolona) o larga (dexametasona) en ciclos cortos de 6 a 9 días. Son particularmente eficaces como coadyuvantes de los analgésicos cuando el dolor es por exceso de nocicepción debida a infiltración o metástasis. La prednisolona se emplea a la dosis de 125 mg/día por vía parenteral (i.m. o i.v.). En pacientes con aumento de presión intracraneal por tumores o metástasis cerebrales, se emplea la dexametasona: inicialmente por vía i.v. y después por vía oral, con una dosificación bien pautada que se encuentra en los textos especializados.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones secundarias al efecto inmunodepresor entre las que destaca la candidiasis, el edema, la dispepsia, la equimosis, el insomnio, las reacciones psíquicas con manifestaciones variadas (distimias, psicosis) y la osteoporosis. Si la administración se prolonga de forma continuada pueden aparecer fenómenos propios de la supresión del eje hipófiso-suprarrenal. En pacientes predispuestos, puede aparecer hiperglucemia (o agravarla en diabéticos) e hipertensión arterial.

## 5. ANESTÉSICOS LOCALES

Es evidente que la denominación de este grupo de fármacos induce a error porque, en nuestro contexto, no se trata de aplicarlos localmente sino de administrarlos por vía sistémica: intravenosa en el caso de la *lidocaína*, oral en el de la *mexiletina*. Su utilidad terapéutica está contrastada en diversas formas de dolor neuropático: neuralgia postherpé-

tica, neuropatía diabética, neuralgias craneales, esclerosis múltiple, dolor talámico, aracnoiditis y dolor oncológico de carácter neuropático.

La **lidocaína intravenosa** puede administrarse en forma de infusión a lo largo de una hora (5 mg/kg), seguida de otra durante 15-30 minutos si es necesario, o en forma de bolo (1,5 mg/kg en 1 minuto), o en forma de infusión controlada por ordenador para mantener una concentración constante. Aliviado o suprimido el dolor, suele reaparecer varias horas después aunque, a veces, la analgesia es persistente. A estas dosis las alteraciones cardiovasculares y efectos adversos son mínimos. Puede producir aturdimiento, vértigo, temblor, borrosidad de la visión, disartria, parestesias y alteraciones electrocardiográficas. En el dolor crónico su utilidad es cuestionable porque exige administrar la lidocaína diariamente para conseguir una analgesia durante un tiempo limitado.

La **mexiletina** es un análogo de la lidocaína cuya biodisponibilidad y semivida (10-12 horas) permiten utilizarla por vía oral. La dosis inicial es de 150-200 mg una vez al día, que se va aumentando cada 3-7 días hasta llegar a un techo de 1.200 mg/día divididos en 3-4 dosis. Está contraindicada en pacientes con bloqueo auriculoventricular de 2º o 3º grado; puede producir hipotensión y bradicardia y agravar arritmias preexistentes. Produce molestias gastrointestinales (40%), temblor, cefalea, e incoordinación. Ha mostrado eficacia en el tratamiento del dolor crónico de la neuropatía diabética, dolor postinfarto cerebral, esclerosis múltiple, miembro fantasma y otras neuropatías.

## 6. FÁRMACOS QUE ALTERAN LA ACTIVIDAD SIMPÁTICA

El sistema nervioso simpático participa en la modulación de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas nociceptivas, por lo que está implicado en situaciones de dolor agudo y crónico, sea de carácter inflamatorio o neuropático. Por tanto se intenta reducir la actividad nociceptiva mediante aplicación de fármacos que amortigüen la función de las fibras noradrenérgicas. Este tipo de terapéutica resulta más útil en los cuadros de causalgia y distrofia simpaticorrefleja, englobadas actualmente bajo el síndrome de dolor regional complejo, en las que existe un componente de hipertrofia de actividad simpática claramente definida.

### Clonidina

Es un agonista adrenérgico que activa selectivamente adrenoreceptores  $\alpha_2$ ; en consecuencia, y dada la función de autoinhibición que dichos

receptores desempeñan en la neurona noradrenérgica, la clonidina reduce la actividad simpática iniciada en diversos núcleos del sistema nervioso central. Parte de esta acción inhibitoria se realiza también en la médula espinal, tras estimular los adrenoreceptores  $\alpha_2$  que normalmente son utilizados por las vías noradrenérgicas que proyectan desde el tronco del encéfalo a la médula espinal y modulan la transmisión nociceptiva. Por eso la clonidina se administra frecuentemente por vía espinal, aunque también puede hacerse por vía intravenosa, oral y transdérmica.

La dosis por vía oral es de 150 mg cada 8 horas; por vía epidural se administra en perfusión continua a dosis de 150-300 mg. Su principal inconveniente es la sedación y la hipotensión. Su empleo queda restringido a dolores, sean o no oncológicos, que resultan rebeldes a otros analgésicos.

### Bloqueantes del sistema adrenérgico

Se han utilizado los bloqueantes *prazosín* y *fenoxibenzamina* con resultados variables en la distonía simpaticorrefleja. La fenoxibenzamina se utiliza en las fases agudas a dosis de 40-120 mg durante 6-8 semanas. Pueden producir hipotensión ortostática. La infusión regional de *guanetidina* o de *reserpina*, fármacos que deplecionan las noradrenalina en las terminaciones simpáticas, exige una técnica muy especializada.

## 7. OTROS FÁRMACOS

### Baclofeno

Es un análogo del GABA que, al activar los receptores GABA<sub>B</sub>, inhibe la actividad neuronal. Es un poderoso relajante del músculo esquelético porque deprime los reflejos espinales segmentarios monosinápticos desencadenados por estimulación de aferencias musculares, y disminuye la hipertonia secundaria a estiramientos musculares así como los espasmos musculares que aparecen de manera espontánea. Inhibe también la hiperactividad neuronal en otros centros. En consecuencia, está indicado en el tratamiento de la espasticidad de origen central por lesión medular traumática, secundaria a esclerosis múltiple, o por discapacidad motora de origen central. También se ha empleado en el tratamiento de neuralgias del trigémino y postherpéticas oftálmicas en asociación con la carbamazepina cuando esta sola no alcanza la actividad suficiente. Está comprobada su utilidad en el tratamiento del hipo refractario.



El baclofeno se elimina por orina, sin metabolizar, en un 70-80%, y tiene una semivida de 3-4 horas. Se inicia la dosificación con 5 mg, 2-3 veces al día, y se va aumentando lentamente hasta alcanzar los 30-100 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son la sedación, la hipotonía y la confusión; la suspensión de la medicación debe ser muy gradual. Los pacientes que no mejoran con dosis orales elevadas o presentan efectos secundarios intolerables pueden someterse a una prueba de baclofeno intratecal, con una dosis inicial de 25 mg e incrementos diarios de 25 mg, hasta obtener un alivio importante de los síntomas durante más de 8 horas. Por esta vía puede producir vértigo, inestabilidad, sialorrea, náuseas y vómitos, hipotonía marcada y, a dosis elevadas, depresión respiratoria y coma, síntomas que pueden revertir con fisostigmina i.v. En casos de espasticidad secundaria a trauma cerebral, el baclofeno puede provocar crisis epilépticas que responden a la medicación antiepiléptica.

### Capsaicina

Es el principio activo responsable del efecto picante del pimiento. Activa el receptor vaniloide o canal VR1 presente en algunas terminaciones sensoriales, el cual es igualmente sensible al estímulo de calor con capacidad lesiva y al cannabinoide endógeno anandamida. Produce una depleción local de la sustancia P impidiendo, además, su reposición. De ello se deriva una acción analgésica que se ha mostrado de utilidad en el tratamiento de la neuralgia postherpética y en dolores de otra naturaleza como son el síndrome de dolor postmastectomía, neuralgia del trigémino, distrofia simpaticorreleja y dolor neuropático en pacientes oncológicos. Puede emplearse en cremas al 0,025 y 0,075%, recomendándose su aplicación no más de cuatro veces al día. Puede originar sensación de escozor e irritación local, y no debe usarse en niños menores de 2 años.

### Cafeína

Además de ejercer los conocidos efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central, son muchos los datos experimentales y clínicos que avalan un cierto efecto analgésico para determinados tipos de dolor. La cafeína, al bloquear receptores adenosínicos, puede reducir la actividad nociceptiva en las terminaciones sensoriales, facilitar la liberación de neurotransmisores en los sistemas endógenos descendentes que modulan el dolor, y modular el componente afectivo del dolor al producir estimulación del SNC. Por otra parte, el bloqueo de receptores adenosíni-

cos provoca también cierta acción vasoconstrictora de los vasos cerebrales, lo que explica su indudable eficacia como coadyuvante en el tratamiento de cefaleas vasculares, particularmente la migraña, y de cefaleas secundarias a la punción lumbar.

La dosis mínima por vía oral ha de ser de 60 mg. Es frecuente su uso en las migrañas, en asociación con la ergotamina cuya absorción también facilita, y en otros tipos de cefalea o de diversos dolores, casi siempre en asociación con AAP/AINE en fórmulas analgésicas y antigripales. Puede producir insomnio, desasosiego, agitación psicomotora, aumento de la diuresis, molestias gastrointestinales, sacudidas musculares, taquicardia y arritmias cardíacas.

### Ketamina

Es un agente anestésico con capacidad alucinógena, que interactúa y bloquea el receptor glutamatérgico NMDA. Posee buenas cualidades analgésicas, pero su uso queda restringido para situaciones muy especiales y bajo control estricto.

### Cannabinoides

Su prescripción para el tratamiento del dolor, y especialmente del oncológico, está envuelta en la polémica que siempre acompaña a la introducción de productos de este tipo. Pero, una vez conseguida la formulación galénica adecuada que permita cuantificar bien las dosis y los efectos, es de prever que se acepten los cannabinoides sobre la base de los datos científicos de que disponemos y que quedan resumidos a continuación:

- Existen receptores específicos CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> en el organismo. Su estructura y su localización han quedado bien perfiladas.
- Existen ligandos endógenos como son la anandamida, el 2-araquidonilglicerol, la palmitoiletanolamida.
- Se han desarrollado ligandos exógenos de carácter agonista y antagonista.
- Hay una alta densidad de receptores CB<sub>1</sub> en áreas que modulan el procesamiento del dolor: sustancia gris periacueductal (SGPA), asta dorsal de la médula espinal. Es baja la densidad en el tronco cerebral.
- En el dolor agudo se ha demostrado que los cannabinoides inhiben las respuestas conductuales a estímulos dolorosos agudos. Esta acción

antiálgica es independiente de la acción motora. La inyección directa en SGPA y en bulbo rostral ventromedial es eficaz.

- Ejercen una modulación específica en las neuronas nociceptivas (médula, tálamo), reduciendo la respuesta a estímulos dolorosos y no a estímulos no dolorosos. Esta acción no es antagonizada por naloxona por lo que no es de naturaleza opioide.
- En el dolor crónico inhiben la facilitación ("wind-up") en las neuronas nociceptivas sin inhibir su actividad basal.
- Bloquean el desarrollo de hiperalgesia térmica y mecánica tras inyección de capsaicina; inhiben respuesta prolongada a la formalina; atenuan la hipersensibilidad producida por inyección de productos flozógenos (carragenina, adyuvante de Freund).
- Hay receptores CB<sub>1</sub> también en neuronas pequeñas de los ganglios raquídeos (las que expresan TrkC, o sustancia P, o CGRP): posibilidad de influir sobre la liberación.
- Poseen acciones antieméticas y euforizantes que pueden contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes terminales.



## IV. Fármacos antimigrañosos

### 1. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

La migraña es una enfermedad que afecta al 10-17% de la población, con una frecuencia más de dos veces superior en la mujer. Alrededor del 70% de los pacientes presentan una historia familiar de cefalea. La migraña consiste en ataques recurrentes de dolor de cabeza muy variables en cuanto a intensidad, frecuencia y duración, generalmente de localización unilateral, que se asocia frecuentemente con náuseas y vómitos. Existen varias formas de presentación clínica de migraña, siendo las más frecuentes las llamadas migraña con aura y migraña sin aura. Su diagnóstico exige diferenciarla bien de otras cefaleas para así establecer el adecuado tratamiento (Tabla 14).

En la migraña suele haber una serie de síntomas premonitorios, unos de carácter excitador (hiperactividad, hiperfagia, hipersomnias, hipersensibilidad al dolor, comportamiento obsesivo, hipermotilidad digestiva, sed) y otros de carácter inhibitorio (depresión, lentitud mental, dificultad para concentrarse, cansancio, anorexia, flatulencia). Este fenómeno prodrómico ocurre unas horas antes de la cefalea en un 60%, y aun-

**TABLA 14.** Características diferenciales de las cefaleas

	Migraña	Cefalea de tensión	Cefalea en racimos
Edad de inicio	Adolescencia	Madurez	Cualquiera
Sexo	Mujeres: 3/1	Mujeres: 3/1	Varones: 7/1
Antecedentes familiares	50%	50%	Raramente
Duración	4-72 horas	Variable	< 3 horas
Frecuencia	1-4/mes	> 4/mes	1-4/día
Localización	Hemicraneal	Bilateral	Periocular, mismo lado
Calidad	Pulsátil	Molestia	Muy dolorosa
Intensidad	Interfiere, incapacita	No incapacita	Muy severa
Ejercicio	Empeora	No empeora	No empeora
Síntomas asociados	Sí	No	No
Síntomas vegetativos	No	No	Sí

que su expresión es diversa, los síntomas se repiten con constancia en un mismo paciente por lo que son fácilmente identificables.

En las migrañas con aura, ésta dura unos 10-30 minutos; las cefaleas suelen ser menos específicas (bilaterales), más cortas y menos frecuentes, y la relación temporal con la cefalea es más variable. En cambio, en las migrañas sin aura la cefalea dura entre 4 y 72 horas y presenta alguna o varias de las siguientes características:

- Localización hemicraneal.
- Calidad pulsátil.
- Intensidad moderada-grave.
- Empeoramiento con el ejercicio físico.
- Náuseas o vómitos.
- Fotofobia o fonofobia.

El inicio de la crisis de dolor es típicamente progresivo (30-120 minutos), mal localizado y sin síntomas asociados. Puede aparecer a cualquier hora pero con frecuencia lo hace por la mañana, o en los fines de semana al quedar libre de ocupación obligada, o con la menstruación.

La terapéutica de la migraña se basa en la evitación de los factores condicionantes y desencadenantes que provocan la instauración de la jaqueca, y en el tratamiento farmacológico que cumple dos grandes objetivos y son los que conforman su clasificación:

- a) El tratamiento sintomático o supresor de las crisis.
- b) El tratamiento profiláctico, muy recomendable cuando el número de crisis supera los 4 por mes. Ambas formas de tratamiento son compatibles.

## 2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO O SUPRESOR

La terapéutica intenta suprimir tanto la manifestación del dolor propiamente dicho como los síntomas que con frecuencia la acompañan: náuseas, vómitos, ansiedad.

Se suprime el dolor mediante:

1. Tratamiento no específico con analgésicos antipiréticos (AAP) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
2. Tratamiento específico mediante actuación de forma directa y específica sobre ciertos procesos que se consideran claves en la instauración y mantenimiento de este dolor, como es el caso de los agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> presentes en

determinados vasos cerebrales y en terminaciones nerviosas que inervan el árbol vascular (triptanes y ergóticos).

Se debe iniciar el tratamiento con el fármaco que menos contraindicaciones tenga para el paciente, de acuerdo con sus personales características y, obviamente, con la intensidad de la crisis. Dado que éstas se repiten, existe casi siempre una historia previa y una experiencia personal que deberán primar a la hora de prescribir un fármaco. En conjunto, la eficacia de los AAP está en torno al 9%, de los AINE en el 23%, de los triptanes en el 62%, y de los ergóticos en el 39%.

### AAP/AINE

Como se ha indicado, su eficacia en conjunto es limitada pero resulta válida en los pacientes que responden a ellos, casi siempre con crisis de intensidad leve-moderada. Son bien conocidos y de coste muy inferior al de los triptanes; por otra parte carecen de contraindicaciones vasculares, no provocan cefaleas de rebote y pueden combinarse con los triptanes y ergóticos en una acción sinérgica, ya que actúan por mecanismos diferentes. Sus mayores inconvenientes son la reducida eficacia y las reacciones adversas que pueden provocar (v. capítulo II).

Las dosis de los fármacos más utilizados se indican en la tabla 15. Es conveniente iniciar la administración lo antes posible, y dar la dosis máxima posible, teniendo en cuenta que su techo antiálgico es bajo. En algunos pacientes resulta útil la asociación con *cafeína*. Debe asociarse casi por sistema la metoclopramida (10 mg oral o parenteral) o la domperidona (10-30 mg oral).

En las crisis muy intensas, incluso las que no ceden a los agonistas serotoninérgicos o en las que éstos están contraindicados, se recurre a los AINE por vía parenteral: diclofenaco 75 mg o ketorolaco 30-60 mg.

### Triptanes: agonistas de receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>

#### Acciones fundamentales

Si las crisis no ceden a los AAP/AINE o la historia indica que no han sido eficaces, es preciso recurrir en primera instancia a los triptanes, fármacos agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>. En España están comercializados los siguientes: *sumatriptán* (el primero en ser sintetizado), *almotriptán*, *eletriptán*, *naratriptán*, *rizatriptán* y *zolmitriptán*.

**TABLA 15.** Fármacos utilizados en la supresión de la crisis de migraña

<b>Analgésicos (AINE/AAP)</b>	
• <i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>	
– Ácido acetilsalicílico	900-1.000 mg, oral
– Naproxeno	500-1.000 mg, oral o rectal
– Ibuprofeno	1.200-1.800 mg, oral
– Dexketoprofeno	25-50 mg, oral
– Diclofenaco sódico	50-100 mg, oral o rectal; parenteral, 75 mg
– Aceclofenaco	200 mg, oral
– Ketorolaco	30 mg, oral; parenteral, 30-50 mg
• <i>Paracetamol</i>	1.000 mg, oral
<b>Triptanes</b>	
– Sumatriptán	50-100 mg oral, 20 mg nasal, 6 mg sc
– Zolmitriptán	2,5-5 mg, oral o liotab
– Naratriptán	2,5-5 mg oral
– Rizatriptán	10 mg, oral o liotab
– Almotriptán	12,5-25 mg oral
– Eletriptán	40 mg
<b>Ergotamínicos</b>	
– Tartrato de ergotamina	1-2 mg, oral o rectal (véase el texto)
– Dihidroergotamina	1-2 mg, oral o rectal
<b>Antieméticos</b>	
– Metoclopramida	10 mg oral; 20 mg rectal; 10 mg parenteral
– Domperidona	10.30 mg oral; 30-60 mg rectal

Su estructura imita a la de la 5-hidroxitriptamina o serotonina, y muestran particular afinidad por los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, sobre los que actúan como agonistas. La acción sobre los primeros es fundamental para yugular el ataque de migraña: de ella deriva la actividad vasoconstrictora en la circulación craneal extracerebral, fundamentalmente meníngea. A ello se suma, en segundo lugar, la acción sobre receptores 5-HT<sub>1D</sub> situados en las terminaciones sensoriales del trigémino que tienen capacidad de liberar mediadores químicos de carácter peptídico con poder vasodilatador y edematógeno; la activación de estos receptores inhibe la liberación de tales mediadores y reduce la llamada “inflamación estéril”. Debe tenerse en cuenta que los vasos meníngeos reciben inervación del trigémino, de forma que los cambios de tono y de tensión en la pared vascular, así como la acumulación de mediadores químicos de diverso carácter, estimulan las terminaciones sensoriales del trigémino y éstas envían la información al núcleo caudal trigeminal que se procesa en forma de dolor. A estas dos acciones emi-



nentemente vasculares, se suma una tercera mediada también por receptores 5-HT<sub>1D</sub> situados en neuronas de núcleos del tronco cerebral y responsables del control cerebral del dolor y de algunos de los síntomas digestivos de la migraña; la activación de estos receptores inhibe la actividad neuronal.

### *Eficacia clínica*

Los triptanes se caracterizan por ser rápidos y eficaces en el control del dolor jaquecoso así como de los síntomas asociados a él. Mantienen constancia en su eficacia, producen menor vasoconstricción generalizada que los ergóticos, no suelen producir cefalea de rebote y pueden ser administrados por varias vías. Este conjunto de propiedades los convierten en los fármacos de elección cuando la jaqueca es moderada-intensa y no responde a los AINE. Sus mayores inconvenientes son el precio y la posibilidad de que aparezcan recurrencias una vez terminado el efecto.

Aunque todos los triptanes pertenecen a una misma familia y muestran su eficacia, existen ciertas diferencias entre ellos que explican que unos pacientes prefieran a un preparado sobre otro. El primer producto que apareció en el mercado es el sumatriptán, con el que se tiene mayor experiencia, y buena parte de los estudios se realizan tomándolo como elemento comparativo. En conjunto, y con las excepciones que se quieran, da la impresión de que el rizatriptán actúa con mayor rapidez; el rizatriptán y el almotriptán consiguen remisiones más completas con un menor índice de recurrencias y su eficacia es más constante, y que el naratriptán y almotriptán se toleran algo mejor.

En la tabla 16 se indican las principales características diferenciales de los diversos agonistas de los que se dispone en España. Su eficacia, valorada por la capacidad de mantener el alivio o supresión del dolor durante las dos primeras horas, varía según el preparado: 48% para el naratriptán, 60% para el sumatriptán, 65% para el almotriptán, 71% para el rizatriptán, siempre que se den las dosis adecuadas. El sumatriptán oral tiene el problema de que su biodisponibilidad es variable y escasa, lo que hace que pueda diferir de un paciente a otro; en cambio por vía s.c. o transmucosa (en spray nasal) es más constante y eficaz. El almotriptán tiene una biodisponibilidad del 70%.

Es importante considerar el fenómeno de la *recurrencia*: es decir, la reaparición del dolor tras haber respondido al tratamiento con un tript-

TABLA 16. Características diferenciales de los triptanes

	Biodisponi- bilidad (%)	t <sub>max</sub> (h)	Semivida (h)	Penetración SNC	Tasa de respuesta a las 2 horas (%)
Sumatriptán	14-30	1,5	2	±	60
Zolmitriptán	46	1,5-2,5	2,8	++	65
Naratriptán	70	3	6	¿?	48
Rizatriptán	45	1,5	1,8	++	71
Eletriptán	50	1	4,8	+++	60
Almotriptán	80	1,5	3,3	¿?	65

*Según J. Pascual, 2001.*

tán en las primeras 2 horas. Convencionalmente se considera recurrencia, y no una nueva crisis, la reaparición del dolor dentro de las 24 horas tras la administración del producto. La recurrencia puede suponer una limitación para el tratamiento ya que el paciente puede considerarla como fracaso del tratamiento, por lo que hay que tenerla en cuenta al valorar su eficacia. En un tercio de las crisis de migraña se produce recurrencia entre las 10 y 24 horas después del tratamiento. Las tasas de recurrencia son del 30-40% para el sumatriptán, zolmitriptán y rizatriptán, frente al 20-30% el almotriptán, naratriptán y eletriptán. Aunque la aparición de recurrencia pueda parecer un fracaso, el retratamiento del dolor con el triptán consigue una tasa de eficacia del 80% a las 2 horas. Las dosis y vías se indican en la tabla 15.

Los efectos secundarios de estos fármacos son: parestesias distales, rubor facial, astenia, náuseas, mareos y sensación de tirantez en diversas zonas del cuerpo, incluida la opresión torácica. Pueden provocar vasoconstricción aunque es claramente de menor intensidad que la de los ergóticos porque no activan adrenorreceptores  $\alpha$  y receptores 5-HT<sub>2</sub>, pero suficiente como para complicar el cuadro de pacientes con hipertensión arterial, enfermedad coronaria o vasculopatías periféricas y cerebrales. Puesto que la acción vasoconstrictora es aditiva con la de los ergóticos, no se deben administrar agonistas serotoninérgicos dentro de las 24 horas de haber usado un ergótico, y los ergóticos no se administrarán dentro de las 6 horas de haber usado agonistas serotoninérgicos. En principio, no están contraindicados en el embarazo porque, a diferencia de los ergóticos, no activan el miometrio. Pueden ser utilizados junto con los AINE.

## Fármacos ergóticos

Son la **ergotamina** y la **dihidroergotamina**. En la actualidad han quedado desplazados por los ergóticos por varias razones: muestran una eficacia más limitada; son activos sólo si se administran al inicio de la crisis; pueden producir cefalea de rebote al suspender su utilización, sobre todo si ha sido crónica; no se puede dar más de una tanda por semana; y, además de activar los receptores serotoninérgicos con menor afinidad que los triptanes, activan otros receptores por lo que producen mayor número de reacciones adversas, como son la vasoconstricción generalizada y la contracción uterina (por activación de receptores adrenérgicos  $\alpha$  y 5-HT<sub>2</sub>), y el incremento de náuseas y vómitos (por activación de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> en el área postrema).

La absorción de la ergotamina por vía oral y rectal es lenta y con muy baja biodisponibilidad (5%); la cafeína mejora la absorción. Existen amplias diferencias interindividuales en la absorción. La semivida de eliminación en su fase terminal es prolongada lo que contribuye a la acumulación si las dosis se repiten de modo excesivo. El efecto terapéutico puede llegar a tardar 5 horas en alcanzar su máximo cuando se administra por vía oral.

La ergotamina se utiliza a la dosis inicial oral de 1-2 mg; se puede repetir la dosis de 1 mg cada media hora hasta un máximo de 4 mg/día o 6 mg/semana. En España todos los preparados de ergotamina contienen, además, cafeína 100 mg (Cafergot), o cafeína con paracetamol (Hemicraneal), o cafeína con ciclizina (Igril). Por vía rectal la dosis inicial de ergotamina es de 2 mg, repitiéndose la dosis al cabo de 1 hora hasta alcanzar los máximos señalados; en España el supositorio contiene, además, cafeína, butalbital y alcaloides de belladona (Cafergot PB). La dihidroergotamina (Dihydergot) se emplea a dosis similares. Existe un preparado de dihidroergotamina (0,5 mg) que contiene además el analgésico propifenazona y cafeína (Tonopán).

Las reacciones adversas aparecen en forma de espasmos arteriales de diversa localización, con parestesias, extremidades frías, dolor torácico, calambres musculares o crisis anginosas. Pueden producir náuseas y vómitos y contracciones uterinas. Su uso prolongado provoca una intoxicación crónica denominada ergotismo en la que aparece habituación y dependencia, con pérdida de efecto y cefalea de rebote que inducen a seguir tomando el fármaco. La vasoconstricción mantenida ha llegado a producir gangrena.

En la actualidad, todo paciente nuevo debe ser inicialmente tratado con triptanes, quedando los ergóticos como segunda elección si los triptanes fracasan. Los ergóticos pueden seguir siendo utilizados en los pacientes que los toleran bien, no tienen contraindicaciones y no los utilizan más de una vez por semana.

### Fármacos coadyuvantes

Son fármacos que se pueden utilizar para atender a síntomas específicos (náuseas, ansiedad), o cuando las crisis son muy intensas, o cuando existe un *status migrañoso*. Los principales preparados ergóticos pueden ir asociados a *cafeína* (v. anteriormente) y al barbitúrico *butalbital*. Para los vómitos se emplea la *metoclopramida* o la *domperidona*, como ya se ha indicado. La sedación se consigue con *clorpromazina* (que además es antiemética) a la dosis de 12,5-25 mg, o con el *diazepam* a la dosis de 10 mg. En el *status*, si fallan los anteriores fármacos se recurre a los *corticoides*: *prednisona* oral, 40-80 mg (reducir a partir de 2-4 días); *metilprednisolona* (500 mg/día i.v. en una dosis, repetir tres días si es necesario); *dexametasona* oral, 4-20 mg (reducir a partir de 2-4 días).

### Nueva alternativa

Ha aparecido recientemente una nueva alternativa para el tratamiento sintomático específico. Dado que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es uno de los neuropéptidos que se liberan en las terminaciones del trigémino, contribuyendo a la dilatación de los vasos cerebrales y meníngeos, a la inducción de la inflamación neurógena y a la transmisión central del dolor, se ha ensayado la acción de un antagonista específico de los receptores de CGRP, de naturaleza no peptídica, el **BIBN4096BS**, que, a diferencia de los triptanes, carece de toda acción vasoconstrictora. Por su acción antagonista, reduce la vasodilatación y la inflamación neurógena provocadas por la activación del trigémino que contribuyen a la patogenia de la migraña. Los primeros resultados son prometedores.

## 3. TERAPÉUTICA PROFILÁCTICA

Se debe iniciar siempre que un paciente tenga una frecuencia de ataques de migraña superior a 4 al mes, o si, teniendo menos, los ataques son muy incapacitantes, o se presentan con síntomas focales neurológicos, o son de duración prolongada. Sabemos que en la actualidad exis-

te cerca de un 25% de pacientes que podrían beneficiarse de esta forma de tratamiento preventivo, y que sin embargo la recibe menos de un 5%. Es preciso llamar la atención sobre este dato a los médicos generalistas porque, si lo tienen en cuenta y se familiarizan con la terapéutica profiláctica de la migraña, mejorarían sustancialmente la calidad de vida de sus pacientes.

El tratamiento preventivo tiene como objetivo fundamental reducir la frecuencia de las crisis en un 50%. Como norma general, se recomienda su uso en monoterapia durante 3-9 meses, combinándola con los fármacos sintomáticos cuando surja la necesidad. Por orden de preferencia, los grupos farmacológicos que se emplean son los siguientes:  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas del calcio (especialmente la flunarizina), y antiepilépticos (especialmente el valproato sódico y, más recientemente, se está ensayando el topiramato). En segunda instancia cabe combinar algunos de estos productos, o utilizar el pizotifeno o los antidepresivos tricíclicos y otros coadyuvantes. Se detecta alrededor de un 40% de fracasos terapéuticos, ocasionados a veces por la intolerancia al producto.

### Bloqueantes $\beta$ -adrenérgicos

Su eficacia ha sido comprobada repetidamente, siendo este grupo de fármacos la primera línea de tratamiento profiláctico. El **propranolol** es el fármaco más utilizado y del que se tiene mayor experiencia, pero son también eficaces el **nadolol**, **atenolol**, **metoprolol** y **timolol**. Puesto que el atenolol y el metoprolol son cardiosselectivos, su empleo estará indicado en casos de riesgo de broncoespasmo o en embarazadas.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar su actividad, si bien se desconoce en realidad el responsable. Puesto que es necesario que transcurran varios días y semanas hasta que resulte eficaz el tratamiento, habrán de analizarse mejor las acciones a largo plazo.

La dosificación se resume en la tabla 17. Están indicados en pacientes que tengan síntomas de ansiedad y de estrés, en pacientes hipertensos, y en enfermos que además tengan hipertiroidismo o temblor. Las principales reacciones adversas se deben al bloqueo  $\beta_1$  (bradicardia, bloqueos de conducción, insuficiencia cardíaca) y  $\beta_2$  (aumento del tono bronquial y vascular). El tratamiento crónico eleva las concentraciones de triglicéridos y reduce las lipoproteínas de alta densidad. Pueden causar alteraciones del sueño (pesadillas), sensación de cansancio, depre-

**TABLA 17.** Fármacos utilizados en prevención de la migraña

<b>Beta-bloqueantes</b>	
Propranolol	40-160 mg/día
Nadolol	20-120 mg/día
Atenolol	50-200 mg/día
Metoprolol	100-200 mg/día
<b>Antagonistas del calcio</b>	
Flunarizina	2,5-5 mg/día
Nicardipino	40-60 mg/día
Nimodipino	90-120 mg/día
Verapamil	240-360 mg/día
<b>Antiepilépticos</b>	
Valproato	400-1.500 mg/día
Topiramato	100-400 mg/día
<b>Antiserotonínicos</b>	
Metisergida	2-6 mg/día
Pizotifeno	0,5-1,5 mg/día
Ciproheptadina	8-16 mg/día
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	
Amitriptilina	10-75 mg/día
Nortriptilina	10-75 mg/día
Imipramina	10-75 mg/día
Lofepramina	10-75 mg/día
Doxepina	10-75 mg/día
<b>Inhibidores de recaptación de serotonina</b>	
Fluoxetina	20-40 mg/día
Paroxetina	20-40 mg/día
Sertralina	50-100 mg/día
Fluvoxamina	50-100 mg/día
<b>AAP/AINE</b>	
Acido acetilsalicílico	500-1.000 mg/día
Naproxeno	500-1.000 mg/día

sión, frialdad de extremidades e impotencia en los varones. La supresión brusca en pacientes con insuficiencia coronaria grave puede provocar un cuadro de abstinencia con dolor precordial, arritmias e infarto de miocardio.

### Antagonistas del calcio

Representan junto a los  $\beta$ -bloqueantes la principal opción de tratamiento preventivo. El más empleado y eficaz es la **flunarizina**, pero tam-

bién se emplean las dihidropiridinas **nimodipino** y **nicardipino**, y el **verapamilo**. Reducen la reactividad vascular, y perturban a la larga la liberación de mediadores en las terminaciones del trigémino que inervan los vasos meníngeos y epicraneales. Todas se absorben bien por vía oral. La semivida de la flunarizina es lo suficientemente prolongada como para administrarla una vez al día; las demás se administran 2-3 veces al día, a las dosis señaladas en la tabla 17.

Las dihidropiridinas pueden producir enrojecimiento cutáneo, mareos, sofocos, congestión nasal, palpitaciones, edema pretibial. La flunarizina a largo plazo puede producir reacciones extrapiramidales, aumento de peso, hipersomnia y depresión que, aunque leves y reversibles, son frecuentes y en mujeres jóvenes no raramente obligan a la retirada del fármaco. El verapamilo ejerce efectos cardiodepresores.

El nimodipino es el fármaco de elección en pacientes migrañosos con aura prolongada, sobre todo en el caso de la migraña vertebrobasilar.

### Anticonvulsivantes

En casos rebeldes al tratamiento con los  $\beta$ -bloqueantes y antagonistas del calcio se recurre a los anticonvulsivantes, especialmente al **valproato sódico**. Se tiene buena experiencia con él en casos de migraña con aura o de aura migrañosa con cefalea, y en los casos de crisis muy frecuentes que no responden a otros tratamientos. La dosis oscila entre 400 y 1.500 mg/día repartidos en dos tomas. Está contraindicado en caso de hepatopatías, en la mujer fértil por el riesgo de teratogenia y en caso de obesidad porque puede aumentarla. Puede producir náuseas, sobrepeso y temblor de manos.

El **topiramato** ha sido ensayado con éxito en situaciones de crisis frecuentes, con o sin aura, en las que han fracasado los demás productos. Quizá contribuya a ello su mecanismo de acción que abarca varios factores como son el bloqueo de canales iónicos, el aumento de la actividad GABA y la acción antiglutamato, por lo que puede suprimir los fenómenos de aura migrañosa. En general es bien tolerado; puede ocasionar molestias digestivas, reducción de peso a diferencia de la flunarizina (hecho que en ocasiones puede resultar favorable), y un cuadro de alteraciones cognitivas con dificultad para la concentración y la atención. La dosis recomendada es 100 mg/día y puede escalarse hasta los 400 mg.

## Antagonistas serotoninérgicos

**Pizotifeno.** Es un compuesto tricíclico semejante a otro antagonista serotoninérgico, la ciproheptadina. Posee acciones antiserotoninérgicas (más en receptores 5-HT<sub>2</sub> que en 5-HT<sub>1</sub>), comportándose como agonista parcial. Tiene también propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas. Al igual que la ciproheptadina, aumenta el apetito.

La absorción en el tubo digestivo es lenta e incompleta, y la semivida plasmática es de 26 horas. Puede provocar somnolencia, aumento de apetito, náuseas y vómitos, sequedad de boca, mareo, vértigo, borrosidad de visión.

**Metisergida.** Es un derivado de los ergóticos que, a diferencia de la ergotamina, carece de capacidad para suprimir el episodio migrañoso y, en cambio, posee propiedades profilácticas de indudable valor clínico. Se ha retirado en España pero se mantiene en otros países.

Su mecanismo de acción es complejo. Presenta acción múltiple a nivel de distintos receptores ( $\alpha$ , 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>) en donde se comporta como agonista parcial: por una parte, puede ser capaz de impedir fenómenos prodrómicos de vasoespismo inducidos por mediadores del tipo de la noradrenalina y serotonina en ciertos territorios vasculares y, por otra parte, elevar de modo mantenido el tono constrictor en otros territorios vasculares a través de su acción sobre receptores 5-HT<sub>1D</sub>. Finalmente, en los núcleos serotoninérgicos del rafe podría actuar sobre los autorreceptores 5-HT y reducir la actividad neuronal de estos núcleos que, para algunos autores, contribuyen a iniciar la crisis migrañosa.

La metisergida se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida final de eliminación de unas 10 horas. Se administra a la dosis de 2-8 mg/día, pero se debe iniciar con una dosis pequeña para ir aumentando lentamente.

Puede ocasionar molestias digestivas variadas (pirosis, náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento), vasculares (parestias y calambres musculares), neurológicas (mareo, confusión, somnolencia). La reacción más grave es la fibrosis inflamatoria localizada en varios sitios: pleuropulmonar, retroperitoneal, endocardio, coronarias; es evitable si se interrumpe la administración durante 1 mes cada 2-6 meses de tratamiento.

## Otros fármacos profilácticos

**Antidepresivos.** Los antidepresivos tricíclicos pueden ser una alternativa válida en el tratamiento profiláctico no sólo de la jaqueca sino



también de otras cefaleas y muy particularmente la tensional. Los más eficaces son la **amitriptilina**, **nortriptilina** y la **doxepina** a dosis de 25-75 mg/día, administradas como se explica en la sección anterior de analgésicos coadyuvantes. Ciertamente la acción antimigrañosa es independiente de la antidepressiva porque otros tricíclicos no son eficaces en la profilaxis de la migraña.

La amitriptilina es el profiláctico de elección en las mal llamadas cefaleas mixtas, es decir, pacientes con cefalea migrañosa y tensional en los cuales los  $\beta$ -bloqueantes y los antagonistas del calcio empeoran el cuadro clínico o sólo tratan el componente migrañoso. Es también muy útil en otras dos situaciones: las exacerbaciones coincidentes con un cuadro depresivo y la migraña cronicada por la toma crónica de analgésicos, cafeína o ergotamínicos. En esta última situación se ha demostrado que los AINE como tratamiento sintomático y la amitriptilina (10-50 mg) como tratamiento de fondo hacen que desaparezca la cefalea diaria.

También los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser eficaces. Las dosis se indican en la tabla 17.



## V. La utilización de analgésicos en el anciano

---

### 1. INTRODUCCIÓN: EL DOLOR EN EL ANCIANO

Los estudios de prevalencia de dolor en la población anciana son altamente contradictorios. Pero, en cualquier caso, de lo que no hay duda alguna es de que una proporción considerable de ancianos experimenta dolor. Entre el 2 y el 27% se queja de sufrir migraña o cefalea tensio-nal, del 14 al 49% sufre dolor de espalda, y del 24 al 71% tiene dolores articulares. Estas cifras pueden incluso aumentar en pacientes institucionalizados; del 71 al 83% llegan a declarar algún tipo de dolor. La mayoría de estos dolores son de grado ligero o moderado, con frecuencia intermitente. Y si bien en ocasiones pueden repercutir en una marcada reducción de la actividad general, otras veces, por el contrario, se observa un mayor grado de tolerancia al dolor, o una mejor actitud psicológica para sufrirlo o afrontarlo.

El **dolor agudo**, ocasionado por una lesión tisular o por un proceso infeccioso, parece ser experimentado por el anciano de un modo algo diferente. De entrada se aprecian diferencias en la sintomatología, incluido el dolor, que podríamos llamar atípica. De hecho, situaciones patológicas que en adultos jóvenes se manifiestan en forma de dolor, en el anciano pueden hacerlo en forma de confusión, desasosiego, agresión, anorexia o fatiga, síntomas todos ellos que nos confunden y nos retrasan en el diagnóstico lo que, incluso, puede favorecer la mortalidad. Esto se ha comprobado, por ejemplo, en el caso del infarto de miocardio que se muestra asintomático hasta en un 30%, o con síntomas atípicos en otro 30%. Lo mismo puede suceder con la presentación de una úlcera duodenal, apendicitis, pancreatitis u otra infección abdominal. En conjunto, cabría afirmar que los ancianos tienden a quejarse menos de dolor que los jóvenes ante una condición patológica aguda y, cuando lo hacen, lo refieren como de intensidad más moderada.

En el **dolor postoperatorio** no hay datos concluyentes. En general puede afirmarse que la analgesia conseguida por los opioides en el anciano es superior a la obtenida en los jóvenes, pero ello puede deberse a factores farmacológicos que ya se comentarán. En la analgesia contro-

lada por el paciente (APC), la cantidad de analgésicos que se autoadministra un anciano es también inferior a la del adulto joven.

El **dolor crónico** es, sin duda, el más abundante en la población anciana y ocupa el primer puesto en la acción terapéutica. En cuanto a la intensidad del dolor crónico, los datos son muy contradictorios: unos indican mayor intensidad del dolor conforme aumenta la edad, y otros justo lo opuesto. Es posible que esta enorme variabilidad se deba al modo de valorar la intensidad del dolor y, sobre todo, al diverso grado con que intervienen dos dimensiones fundamentales de la percepción del dolor: la cognitiva y la afectiva. La dimensión cognitiva se refiere a la valoración y apreciación del dolor y lo que puede significar, así como al modo de afrontarlo y controlarlo en función de su experiencia, sus creencias y su postura existencial. La dimensión afectiva comprende generalmente las expresiones de ansiedad o de depresión; la segunda ha sido mucho menos estudiada que la primera.

El dolor crónico se acompaña en muchas ocasiones de síntomas depresivos, con independencia de la edad. Pero es en los ancianos en donde parece existir una relación más directa, de modo que los cambios ocasionados sobre la intensidad del dolor repercuten más directamente en el nivel de depresión, y viceversa. Asimismo, la población anciana con depresión se queja de dolores más intensos y de más episodios dolorosos que la no deprimida. Y por otro lado, los ancianos con dolor crónico puntúan más alto en las escalas de depresión que los ancianos que no lo tienen. Todo ellos tiene su lógica repercusión tanto para el diagnóstico como para el tratamiento; a veces, el único síntoma del dolor es la depresión.

Las consecuencias del dolor crónico en el anciano son abundantes y repercuten fuertemente en su vida diaria; ya ha sido citada la depresión pero también son destacables el insomnio, la dificultad para andar, la lenta y difícil rehabilitación, etc. Estos hechos obligan a incrementar el número de servicios que se han de utilizar y reducen la calidad de vida del anciano.

Sigue siendo útil clasificar el dolor crónico del anciano de acuerdo con las cuatro categorías clásicas, por sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas:

### **1. Dolor nociceptivo**

- Artropatías (p. ej., artritis reumatoide, osteoartritis, gota, artropatías postraumáticas, síndromes de columna cervical o lumbar).

- Mialgias (p. ej., síndrome de dolor miofascial)
- Ulceraciones de piel o mucosas
- Trastornos inflamatorios no articulares (p. ej., polimialgia reumática)
- Trastornos isquémicos
- Dolor visceral (dolor de vísceras y otros órganos internos)

## 2. *Dolor neuropático*

- Neuralgia postherpética
- Neuralgia del trigémino
- Polineuropatía diabética dolorosa
- Dolor post-ictus (dolor central)
- Dolor post-amputación
- Dolor mielopático o radiculopático (p. ej., estenosis espinal, aracnoiditis)
- Dolor facial atípico
- Síndromes del tipo de la causalgia

## 3. *Dolor con fisiopatología mixta o indeterminada*

- Cefaleas crónicas recurrentes (p. ej., cefalea tensional, migraña, cefaleas mixtas)
- Síndrome dolorosos de base psicológica

## 4. *Trastornos con somatización*

- Reacciones histéricas

## 2. PRINCIPIOS GENERALES DE LA APLICACIÓN DE ANALGÉSICOS EN EL ANCIANO

La administración de fármacos analgésicos sigue siendo el método más oportuno y más utilizado para aliviar o suprimir el dolor; también lo es en la población anciana. Pero la realidad es que los ancianos son excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos realizados con fármacos analgésicos. En un estudio de 83 ensayos randomizados sobre analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que abarcaba a casi 10.000 pacientes, sólo el 2,3% tenía más de 65 años y ninguno sobrepasaba los 85 años.

Las peculiaridades que ofrece esta población repercuten lógicamente en el modo de empleo de los analgésicos. Destacan las siguientes:

1. Diferencias en sensibilidad a la acción analgésica que pueden deberse a cambios en los elementos diana de los fármacos: receptores far-

macológicos, sensibilidad de enzimas, estado de las vías de señalización intraneuronal, sensibilidad de los sistemas de neurotransmisión.

2. Diferencias en las propiedades farmacocinéticas de los analgésicos, como consecuencia de las modificaciones que van surgiendo en el organismo que envejece: agua corporal, procesos de absorción, de metabolización, de excreción.
3. Diferencias en la sensibilidad o grado de tolerancia a las reacciones adversas. Por ejemplo, la confusión de los opioides, la fragilidad de la mucosa gastrointestinal frente a un AINE, la mayor sensibilidad a la acción anticolinérgica de un tricíclico.

Ante cualquier dolor, es bueno dar al paciente esperanza y seguridad de que puede ser aliviado; pero cuando se trata de un dolor crónico, no sería realista e incluso podría ser perjudicial suscitarle la falsa esperanza de que va a ser suprimido por completo. Es preferible explicar de forma razonable y ponderada las posibilidades y limitaciones de los tratamientos, la necesidad de aplicar con prudencia uno u otro fármaco, o de retirarlo si resulta inútil o perjudicial.

Si bien los ancianos son más sensibles a las reacciones adversas, puede decirse que en su mayoría los analgésicos son eficaces y relativamente bien tolerados cuando se aplican de modo ajustado. Pueden mostrar una mayor sensibilidad analgésica a los opioides, lo que sugiere la posibilidad de reducir la dosis; de ahí que la recomendación de “empezar despacio y seguir despacio” sea lo más apropiado para eliminar el riesgo de efectos secundarios. Como en el resto de la población, el efecto analgésico alcanzado es el mejor indicador de la dosis que se debe administrar y del ritmo de su administración.

Igualmente, será necesario conjuntar a veces el tratamiento farmacológico con otras formas de terapia no farmacológica, tanto la que tiene como objetivo final la analgesia como aquella otra que apunta claramente a las dimensiones cognitiva y afectiva del dolor. No olvidemos tampoco que, con toda probabilidad, el anciano está recibiendo medicación para tratar otras alteraciones patológicas; es decir, la polifarmacia es un hecho real y necesario. Más aún, puede ser conveniente asociar algún segundo fármaco para reducir el riesgo de toxicidad de un analgésico (p. ej., un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista  $H_2$  junto a un AINE), o asociar dos analgésicos para mejorar la eficacia o reducir la toxicidad de cada uno.

En los pacientes ancianos, el uso crónico de AINE va acompañado de una mayor frecuencia de efectos adversos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta del 1% en la población general al 3-4% en pacientes de más de 65 años y al 9% si hay antecedentes de lesión. Han de recordarse los principales factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal, que exigen la aplicación de medidas profilácticas: mayores de 65 años, administración conjunta de esteroides, utilización de anticoagulantes, historia previa de úlcera péptica o de intolerancia a AINE. De ahí que habremos de ser muy cautos a la hora de valorar si en un dolor existe realmente un componente inflamatorio que exige tratamiento con AINE. El caso más significativo es probablemente el de la enfermedad articular degenerativa u osteoartritis degenerativa, que provoca dolor crónico a veces muy marcado. Es muy corriente prescribir un AINE en estos casos, y a veces a dosis elevadas que se mantienen largo tiempo, cuando lo más recomendable es recurrir primero al paracetamol hasta la dosis máxima (4 g/día) que carece de los riesgos del AINE crónico, o incluso a un opioide menor. Lo mismo puede suceder en un dolor neuropático en el que es mejor recurrir a un anticonvulsivante o un tricíclico en lugar de un AINE.

En cuanto a la terapéutica con opioides, los principales problemas están en sus reacciones adversas de tipo neurológico (sedación, concentración, capacidad para conducir) y digestivo (estreñimiento).

De los analgésicos adyuvantes (principalmente los tricíclicos y los anticonvulsivantes) es preciso considerar su indicación en los dolores neuropáticos, pero también lo difícil que resulta que su eficacia sea completa. El perfil de reacciones adversas de estos fármacos en el anciano es alto.

### 3. RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS SOBRE EL USO DE ANALGÉSICOS EN EL ANCIANO

1. Todos los ancianos que tengan disminuida su calidad de vida como consecuencia de dolor crónico son candidatos para recibir terapia antiálgica farmacológica.
2. La vía menos invasiva y que debe ser utilizada generalmente suele ser la oral.
3. Los analgésicos de rápido comienzo y corta duración de acción se emplearán en el dolor episódico (es decir, el recurrente o no continuo).

### Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

1. El paracetamol es el analgésico de elección para aliviar el dolor de origen musculoesquelético suave a moderado, incluido el debido a la artropatía degenerativa (v. más arriba) sin pasar de los 4 g/día. En pacientes que ingieren cantidades sustanciales diarias de alcohol o tienen insuficiencia hepática, es preferible no usar paracetamol.
2. Los AINE se deben utilizar con precaución, tratando de evitar las dosis altas y durante períodos prolongados.
3. Si han de usarse crónicamente, hacerlo cuando se necesite y no de forma diaria o pautada.
4. Son preferibles los de acción corta, para evitar la acumulación.
5. Es mejor evitarlos en pacientes con anormalidad de la función renal, con historia de úlcera péptica o con diátesis hemorrágica. En el anciano pueden producir una insuficiencia renal aguda. Debe recordarse que no todos los AINE ejercen la misma toxicidad gastrointestinal (p. ej., piroxicam > naproxeno > meloxicam). Pueden ser de elección los coxib por tratarse de una población con riesgo.
6. Se debe evitar la utilización simultánea de dos AINE.
7. Hay que recordar las limitaciones que puede haber para alcanzar la dosis techo, por la toxicidad inherente o por la ineficacia del producto.
8. Las modificaciones farmacocinéticas de los distintos AINE por causa de la edad no llegan a tener un valor claramente significativo que obligue a modificar la dosis, salvo que se sumen claros cambios en la función renal o hepática. Puede haber una cierta reducción de la eliminación del ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno, sin trascendencia clínica.

### Analgésicos opioides

1. Se admite que, en general, los ancianos tienen una mayor sensibilidad a la acción de los opioides, tanto en su vertiente terapéutica (analgesia) como yatrogénica (sedación, reacciones especiales). Esta mayor sensibilidad es independiente de las modificaciones de carácter farmacocinético que se aprecian en el anciano.
2. La semivida de eliminación de la morfina, del fentanilo y remifentanilo está reducida en el anciano. En el caso de la petidina (meperidina), dado que se convierte en norpetidina y ésta se elimina por riñón en su totalidad, la disminución de la función renal propia del



anciano hace incrementar sus niveles incrementando su riesgo de toxicidad. No es aconsejable dar petidina en ancianos.

3. Son útiles en dolores moderados a intensos, especialmente de tipo nociceptivo.
4. Si el dolor es episódico, es mejor prescribirlos cuando sean necesarios y no de forma pautada.
5. Los de acción prolongada o los preparados de liberación retardada deben reservarse para los dolores continuados. Pero si dentro de éstos hay una exacerbación del dolor, se tratará con un opioide de acción corta y de comienzo rápido. Estas exacerbaciones pueden deberse a que: *a)* el nivel de fármaco desciende antes de administrar la dosis siguiente; *b)* aparece un dolor de manera incidental por causa de algún esfuerzo o de la actividad realizada (suele ser previsible); *c)* de manera espontánea en el dolor neuropático (no suele ser previsible).
6. El ajuste de la dosis ha de hacerse con todo cuidado, teniendo en cuenta: *a)* la persistencia del dolor y la probabilidad de que haya una exacerbación; *b)* la farmacocinética y farmacodinamia de cada opioide en el anciano y su propensión a ser acumulado; *c)* la necesidad de prever las reacciones adversas, para prevenirlas o tratarlas con rapidez.
7. Hay que prevenir la aparición de *estreñimiento* en el tratamiento crónico con opioides. Para ello hay que iniciar de inmediato un régimen profiláctico de regulación intestinal. Se deben evitar los agentes de masa, y se animará a ingerir líquidos en cantidad adecuada, a realizar ejercicios, andar, y tener actividad física. En cada visita de seguimiento se evaluará la actividad intestinal. Si fuera necesario recurrir a fármacos estimulantes de la motilidad intestinal, se hará previamente un examen rectal para descartar la existencia de un impacto rectal. Para asegurar la defecación de forma regular, se pueden prescribir los osmóticos o los estimulantes directos; pero no se hará si hay signos o síntomas de obstrucción. En caso de impactación fecal, se recurrirá a un enema o extirpación manual.
8. Ha de preverse la posible aparición de *sedación* ligera o de cierta alteración en la capacidad cognitiva. Suele haber tolerancia a estos efectos, pero en tanto se desarrolla, se debe aconsejar al paciente que no conduzca vehículos, y que se prevean las posibles caídas o accidentes. Cuando hay que hacer una rápida escalada de dosis, es más posible que aparezcan una sedación intensa o una *depresión respira-*

*toria*. Si se necesita administrar naloxona, hacerlo con cuidado porque reaparecerá el dolor.

9. Las *náuseas y vómitos* ocurren con cierta frecuencia, aunque a la larga se produce tolerancia. Si la náusea es ligera, desaparece espontáneamente en pocos días; si persiste, quizá haya que emplear otro opioide, o se recurre a antieméticos empezando por lo que producen menos efectos secundarios en los ancianos (no es infrecuente que la metoclopramida produzca extrapiramidismo en el anciano).
10. El *prurito* se trata con antihistamínicos y la *mioclonia* con clonazepam (o cambiando de opioide).

### Fármacos coadyuvantes

1. Son especialmente útiles en algunos cuadros de dolor neuropático, solos o en combinación con los opioides y AINE. Hay que aceptar su limitada eficacia; en ocasiones, lo más que se puede conseguir es un alivio del dolor, no la supresión total.
2. La carbamazepina es el fármaco de elección en la neuralgia del trigémino.
3. Al elegir, hay que inclinarse por el producto que presente un perfil más bajo de reacciones adversas.
4. Ha de empezarse con dosis bajas y aumentar muy lentamente; eso minimiza la aparición de efectos secundarios y mejora la confianza del paciente en el fármaco. Habrá de vigilarse estrechamente la aparición de efectos secundarios, sobre todo de aquellos que repercutan más seriamente en la calidad de vida del anciano.

### Combinaciones a dosis fijas

1. No se debe exceder de la dosis máxima recomendada, tanto para el paracetamol como para los AINE.
2. Debe preverse el efecto techo, es decir, puede alcanzarse la máxima dosis sin que se vea un efecto completo debido a los límites impuestos por la toxicidad del paracetamol o de los AINE.

### Monitorización y seguimiento del paciente

1. Cuando se comienza y se ajusta la medicación analgésica, o cuando se cambia la dosis, es preciso evaluar con frecuencia la eficacia y los efectos secundarios de la medicación. Si la medicación se mantiene

a largo plazo, habrá que volver evaluar periódicamente a los pacientes tanto en lo relativo a la eficacia como a la toxicidad.

2. Si la medicación a largo plazo es de tipo opioide, habrá que vigilar para que no aparezcan formas inapropiadas o peligrosas de empleo: que no reciba opioides prescritos por otro médico, que no se emplee con otros fines (alivio de la ansiedad o de la depresión). Pero el talante del médico debe ser franco y abierto, y no mostrar mayor preocupación que la que le produce la prescripción de otros fármacos para otras enfermedades (p. ej., la hipertensión), para no crear "opioidefobia".
3. Si la medicación a largo plazo es un AINE, habrá de vigilar periódicamente la posible pérdida de sangre por vía digestiva, la insuficiencia renal u otros signos de nefropatía por analgésicos, y las posibles interacciones con otros fármacos o con otros estados patológicos.

Las tablas 18 y 20 están tomadas, con algunas modificaciones, del artículo: *The management of chronic pain in older persons*, elaborado por el *American Geriatrics Society Panel on Chronic Pain in Older Persons* y publicado en *J. Am. Geriatr. Soc.* 46; 635-651, 1998.

TABLA 18. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

Fármaco	Dosis máxima	Cambios farmacológicos	Precauciones y recomendaciones
Paracetamol	4.000 mg/24 h (en dosis cada 4-6 h)	Es hepatotóxico a dosis supramáximas	No sobrepasar las dosis recomendadas
Ácido acetilsalicílico	4.000 mg/24 h (en dosis cada 4-6 h)	Hemorragia gástrica; alteración de la función plaquetaria.	Evitar dosis altas durante largos periodos
Ibuprofeno	2.400 mg/24 h (en dosis cada 6-8 h)	La alteración gástrica, renal o plaquetaria puede ser dosis-dependiente; estreñimiento, confusión o cefaleas pueden ser más corrientes en los ancianos	Evitar dosis altas durante largos periodos
Naproxeno	1.000 mg/24 h (en dosis cada 8-12 h)	Toxicidad similar a la del ibuprofeno	Evitar dosis altas durante largos periodos
Metamizol	2.000 mg/24 h (en dosis cada 6-8 h)	Vigilar parámetros sanguíneos y alteración gástrica	Hipotensión y fallo renal por vía im/iv
Rofecoxib	12,5 mg/24 h		Vigilar patología gastro-aintestinal al pasar de 12,5 a 25 mg/día

TABLA 19. Analgésicos opioides

Fármacos	Equiv. oral	Dosis de comienzo	Efectos del envejecimiento	Precauciones y recomendaciones
<b>Fármacos de acción corta</b>				
Morfina sulfato	30 mg	15-30 mg cada 4 h	Semivida intermedia; los ancianos son más sensibles a los efectos secundarios	Empezar con dosis bajas y ajustar según alivio; usar de modo continuo si el dolor es continuo, y de modo intermitente si es episódico; anticipar y prevenir los efectos secundarios
Codeína	120 mg	30-60 mg cada 4-6 h	En combinaciones con paracetamol o AINE, limitar las dosis; estreñimiento	Iniciar pronto un programa contra el estreñimiento; no exceder la dosis máxima recomendada
<b>Fármacos de acción prolongada</b>				
Morfina de liberación mantenida	30 mg	15-30 mg cada 12 h, o el equivalente del opioide dado anteriormente en 24 h dividido en dosis cada 12 h	Es raro que se necesiten dosis superiores a las recomendadas	Escalar la dosis lentamente porque puede haber acumulación; en casos de exacerbación del dolor, se necesitarán opioides de acción inmediata
Fentanilo transdérmico	Seguir instrucciones	En pacientes que no han recibido opioides	En los ancianos, la eficacia puede durar más de 72 h	Los efectos máximos de la primera dosis pueden verse a las 18-24 h. En las exacerbaciones del dolor, ajustar lentamente los opioides de acción corta

TABLA 20. Fármacos coadyuvantes

Fármaco	Dosis inicial (oral)	Indicaciones específicas	Modificaciones farmacológicas	Precauciones y recomendaciones
Corticosteroides (prednisona)	2,5-5 mg/día	Procesos inflamatorios	Mayor riesgo de hiperglucemia, osteopenia y Cushing	Evitar dosis altas durante largo tiempo
Antidepresivos tricíclicos	10 mg al acostarse	Dolor neuropático, trastornos del sueño	Mayor sensibilidad a los efectos secundarios, especialmente los anticolinérgicos	Vigilar cuidadosamente los efectos anticolinérgicos. Empezar con una dosis mínima y ajustar muy despacio, 10 mg cada 3-5 días
<b>Anticonvulsivantes</b>				
Clonazepam	0,25-0,5 mg	Dolor neuropático	Pueden producir somnolencia, ataxia, mareo, leucopenia	Empezar con 100 mg, una vez al día, y subir lentamente dos veces al día; después 200 mg, etc. Vigilar recuento y fórmula
Carbamazepina	100 mg	Dolores lancinantes (p.ej., neuralgia del trigémino)	Parece tener menos efectos que la carbamazepina	Empezar con 100 mg y ajustar aumentando lentamente; vigilar efectos secundarios: ataxia, edemas de tobillo
<b>Anestésicos locales</b>				
Mexiletina (oral)	150 mg	Dolor neuropático	Son corrientes el temblor, mareo, inestabilidad, parestesias. Rara vez la lesión hepática o discrasias sanguíneas	Evitarla en pacientes con cardiopatía; empezar con dosis bajas y subir lentamente. Vigilar el ECG
Lidocaina (intravenosa)	3-5 mg/kg infusión cada 15-30´	Test diagnóstico	Delirio	Para predecir respuesta a otro anestésico local oral en el dolor neuropático
<b>Otros compuestos</b>				
Bacloflén	5 mg	Dolor neuropático, espasmo muscular	Probablemente, aumento de sensibilidad y reducción del aclaramiento	Vigilar la debilidad muscular, disfunción urinaria, evitar la suspensión brusca

# VI. La utilización de analgésicos en el niño

---

## 1. EL DOLOR EN EL NIÑO

Nadie pone ya en duda que el sistema nervioso del recién nacido, incluido el del prematuro, está plenamente desarrollado para recibir, conducir, procesar y percibir los estímulos dolorosos con no menor eficacia e intensidad que el del niño o el del adulto. Por consiguiente, y con independencia de cómo se expresen y objetiven las respuestas al dolor, es necesario pensar que todas las situaciones e intervenciones que son dolorosas para el adulto también lo son para el niño. Más aún, el niño puede tener menor experiencia y capacidad de adaptación frente a estímulos a los que el adulto se adapta mejor (p. ej., los pinchazos de las inyecciones, punciones, etc.), y desarrollar respuestas de temor, ansiedad y evitación que no vemos en el adulto.

El mensaje que de todo ello se deriva es que el niño necesita que su dolor sea tratado con no menor intensidad y dedicación que las que aplicamos en el caso del adulto, aun cuando a veces la manifestación de la respuesta al dolor sea menos clara o intensa. Este hecho es aún más manifiesto en los casos en que el niño tiene discapacidad mental y expresa o clarifica la localización y la intensidad de su dolor con imprecisión, o incluso no lo hace en absoluto. De ahí que, en lugar de establecer un régimen "a demanda", resulta aconsejable anticiparse al dolor y prevenirlo o tratarlo con un régimen de dosificación regular y utilizando la vía más adecuada.

La medición del dolor en el niño es objeto de constantes estudios y comparaciones. Se aplican diversos sistemas de evaluación. Unos son de carácter subjetivo mediante escalas en las que predominan las imágenes faciales que recuerdan diversos estados de dolor o de ánimo, o los colores, o escalas numéricas (a partir de cierta edad). Otras veces se aprecian y cuantifican los signos externos conductuales activos (llanto, expresión de la cara, movimientos, intranquilidad) o pasivos (decaimiento, inapetencia). Las alteraciones de parámetros fisiológicos (respiración, frecuencia cardíaca, niveles hormonales) se prestan

más a modificaciones por otras causas independientes del propio dolor.

En cualquier caso, la participación de familiares, cuidadores y personal sanitario adquiere un protagonismo especial porque su apreciación y seguimiento resultan imprescindibles. Pero hable o no hable el niño, se queje o no, el dolor por sí mismo puede provocar reacciones orgánicas desfavorables que complican el cuadro clínico, y responde bien a la acción de los analgésicos que empleamos en el adulto. La acción terapéutica es, pues, imprescindible y la utilización de los fármacos analgésicos es pauta obligada, adaptada como es natural a las características fisiológicas del recién nacido, del lactante o del niño, que modifican las propiedades cinéticas de los distintos fármacos.

### Características farmacocinéticas generales en el niño

Desde una perspectiva psicológica, médica o farmacológica, no se puede considerar que el niño es un adulto pequeño. Esta fase del desarrollo, tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas peculiares y rápidamente cambiantes que requieren pautas terapéuticas especiales.

En el feto, los fármacos se encuentran en equilibrio con la madre a través de la placenta que, actuando como un órgano de excreción para el feto, compensa su inmadurez hepática y renal. Tras el nacimiento se pone de manifiesto esta inmadurez, tanto más cuanto más prematuro sea el recién nacido, con un elevado riesgo de que los fármacos se acumulen y produzcan efectos tóxicos. De forma muy rápida en el recién nacido a término y más lentamente en el prematuro, se produce la maduración de los mecanismos de excreción renal y hepática. En el niño de un año, el aclaramiento hepático puede ser mayor que en el adulto, lo que determina que la dosis/kg del adulto, que podía provocar altos niveles y toxicidad en el neonato, pueda ser insuficiente en el niño. Finalmente, los parámetros farmacocinéticos evolucionan hasta alcanzar los valores del adulto.

La *absorción oral* depende del pH gástrico, la motilidad intestinal y el primer paso hepático. En el recién nacido el pH gástrico está elevado (especialmente en el prematuro) y alcanza los valores del adulto a los 3 meses. El vaciamiento gástrico está prolongado y alcanza los valores del adulto a los 6 meses. En las primeras 2 semanas de vida está reducida la absorción oral del paracetamol, se absorben bien la carbamazepina y



el diazepam. En el lactante y el niño, la absorción es similar a la del adulto, excepto la del dextropropoxifeno, que puede estar reducida debido a un mayor primer paso hepático.

La *absorción intramuscular* puede estar reducida en las primeras 2 semanas de vida debido a un menor flujo sanguíneo, sobre todo en el prematuro y si existe edema o alteraciones cardiovasculares. No deberían administrarse por vía intramuscular la fenitoína ni el diazepam. La *absorción transcutánea* se halla aumentada en el lactante, especialmente cuando la piel está edematosa o quemada.

El *volumen de distribución* depende del agua, la grasa y la unión a proteínas. La *proporción de agua* es más alta en el niño prematuro (85%) y a término (75%) que en el adulto (65%), por lo que los fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas tendrán un volumen de distribución mayor en el prematuro. Los edemas reducirán los niveles de estos fármacos y la deshidratación los aumentará. Por el contrario la *proporción de grasa* es más baja en el prematuro (3%) o a término (12%) que en el niño de un año (30%) o en el adulto (18%), por lo que los fármacos liposolubles tendrán menor volumen de distribución en el recién nacido y mayor en el niño.

La *fracción libre* de los fármacos en el neonato puede ser mayor que en el adulto debido a la menor concentración de albúmina, de  $\alpha_1$ -glucoproteína, aumento de ácidos grasos, o disminución de la afinidad (salicilatos). La menor unión a proteínas se acentúa si existe hiperbilirrubinemia, aumento de ácidos grasos o interacciones con otros fármacos. A partir del año de vida, la unión a proteínas es similar a la del adulto, pero puede estar reducida en presencia de uremia, síndrome nefrótico, alteraciones hepáticas o malnutrición. La unión a proteínas de los salicilatos se satura a altas concentraciones facilitando su penetración en el SNC.

La *permeabilidad de la barrera hematoencefálica* es mayor en el neonato observándose un mayor efecto de ansiolíticos y opioides, anestésicos generales, barbitúricos y salicilatos. Estos efectos son mayores si hay acidosis, hipoxia e hipotermia.

La maduración de la *función renal* está relacionada con la edad posconcepcional, es decir, la suma de las edades gestacional y posnatal. La función glomerular se dobla en una semana y alcanza los valores del adulto a los 3-12 meses; la secreción tubular madura más lentamente que la glomerular. En los niños a término, la semivida se va acortando

a lo largo de la primera semana de vida, mientras que en los prematuros la maduración de estos procesos se retrasará tanto más cuanto más inmaduro sea el niño. Aunque están afectados todos los fármacos con excreción renal, supone mayor riesgo para fármacos con un índice terapéutico pequeño

La maduración de los *procesos metabólicos* de los fármacos no es igual para todos. El recién nacido a término tiene una capacidad de sulfatación similar a la del adulto en el momento del nacimiento, de oxidación en días a meses (CYP2D6 en días, CYP3A4 en un mes y CYP1A2 en 4-5 meses), de acetilación a los 20 días, de glucuronidación a los 2-24 meses y de alcohol-deshidrogenación a los 5 años. La maduración metabólica se retrasará tanto más cuanto más prematuro sea el neonato. La dificultad en eliminar los fármacos dependerá de las vías que utilice. La falta de eliminación del paracetamol por glucuronidación se compensa por sulfatación; el diazepam no puede hidrolizarse ni conjugarse, pero sí desmetilarse; la oxidación de fenobarbital y fenitoína está reducida, pero puede ser normal si se han administrado fármacos inductores durante el embarazo.

Finalizada la maduración metabólica, el niño puede tener una capacidad metabólica mayor que el adulto ya que el volumen del hígado en proporción al peso del niño de un año es el doble que en el niño de 14 años. Esta mayor capacidad metabólica del niño se observa con fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática (antiepilépticos, diazepam) o del flujo sanguíneo hepático (dextropropoxifeno).

Cuando el tratamiento farmacológico es necesario, debe elegirse un fármaco que haya demostrado ser eficaz y seguro en ensayos clínicos realizados en niños. Los datos sobre la utilización en el niño son escasos, incluso de fármacos de uso frecuente como salicilatos, paracetamol, anti-depresivos tricíclicos.

### Pautas de administración

La vía oral es de elección. Los niños mayores de 4 años son capaces de tragar tabletas pequeñas que, si es necesario, pueden trocearse y mezclar con los alimentos o disolver en alguna bebida. Las cápsulas pueden abrirse y mezclar el contenido con los alimentos. No deben fraccionarse o masticarse los preparados con cubierta entérica o los preparados de liberación lenta (opioides). Las soluciones son más fáciles de dosificar en gotas o mililitros.

La vía rectal debe evitarse, excepto para la administración de clonazepam o diazepam en solución rectal para cortar una convulsión, o de supositorios de un antiemético o de paracetamol cuando la vía oral no es posible.

En el neonato el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles es mayor, por lo que las concentraciones tras dosis únicas serán más bajas y se necesitarán dosis de carga más altas. Por el contrario, tanto el aclaramiento renal como hepático están reducidos por lo que se requieren dosis de mantenimiento más bajas, tanto más cuanto menor sea su edad gestacional y posnatal. Estas dosis deben ir adaptándose al ritmo de maduración, lo que, a veces, implica cambios sustanciales de dosis en los primeras semanas de vida.

En el niño la dosis de choque es similar a la del adulto. El aclaramiento renal a partir de los 6 meses es equivalente al del adulto, por lo que las dosis/kg de mantenimiento son similares. El aclaramiento hepático de algunos fármacos, como los antiepilépticos, es más alto en el niño de 1-2 años que en el adulto, por lo que necesitan dosis/kg de mantenimiento más altas. Las dosis pueden variar en presencia de enfermedad renal, hepática o cardiovascular.

La semivida, que condiciona el tiempo que tarda en observarse el efecto y el número de tomas, depende directamente del volumen de distribución e inversamente del aclaramiento. En el recién nacido, el volumen de distribución suele estar aumentado y el aclaramiento reducido, por lo que la semivida está muy alargada. En el niño, el volumen de distribución se asemeja más al del adulto y el aclaramiento puede ser mayor, por lo que la semivida es más corta y puede ser necesario mayor número de tomas.

### Riesgo de intoxicación

El niño está particularmente expuesto a las intoxicaciones medicamentosas. La causa más frecuente de intoxicaciones (más del 30%) la constituyen los medicamentos, seguidos de productos del hogar (~ 25%), alimentos, tabaco y licores (~ 12%), y productos químicos (~ 5%). Las intoxicaciones medicamentosas más graves, que pueden ser mortales, son producidas por antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, ácido acetilsalicílico, paracetamol, benzodiacepinas, cardiotóxicos y simpaticomiméticos. Las intoxicaciones por medicamentos son 3,5 veces más frecuentes en los niños menores de 15 años (especialmente en los niños de 2 a 3 años) que en los mayores de 15 años.

Para reducir el riesgo de estas intoxicaciones deben adoptarse algunas precauciones:

- Evitar los medicamentos innecesarios.
- Elegir medicamentos que hayan demostrado ser eficaces y seguros en el niño.
- Diseñar un tratamiento adecuado en cuanto a dosis y forma de administración teniendo en cuenta que el niño no es un adulto de poco peso, especialmente en el neonato.
- Controlar el tratamiento, si es necesario mediante la monitorización de los niveles séricos de aquellos fármacos en que la medición de niveles es posible.
- Diseñar un tratamiento lo más simple posible, dar instrucciones claras y controlar el cumplimiento terapéutico y la retirada de la medicación.
- Utilizar envases que resulten difíciles de abrir por el niño.
- Guardar los medicamentos que utiliza el niño o sus familiares en un botiquín fuera del alcance de los niños y cerrado con llave.
- No guardar en el hogar los medicamentos que sobran, ya que, además de favorecer la automedicación, pueden caducar y ser ineficaces o incluso perjudiciales.
- Evitar la automedicación.
- Evitar los juegos infantiles con "medicinas".

## 2. PROPIEDADES DIFERENCIALES DE LOS ANALGÉSICOS

### Paracetamol

Es el analgésico más utilizado en dolores ligeros y moderados de los niños, por su baja toxicidad incluso en los recién nacidos cuando se emplea a las dosis adecuadas. Deben tenerse en cuenta las siguientes observaciones:

- La dosificación rectal muestra baja biodisponibilidad y un retraso en su acción. Las dosis iniciales en los lactantes y niños por esta vía son de 30-40 mg/kg, y en los prematuros es de 20 mg/kg.
- Las dosis orales o rectales diarias recomendadas son:
  - niños: 90-100 mg/kg/día
  - lactantes: 80-90 mg/kg/día
  - recién nacidos: 60-75 mg/kg/día
  - prematuros de > 32 semanas: 45-55 mg/kg/día

- La toxicidad del paracetamol puede aumentar en caso de fiebre, deshidratación o toxicidad hepática.
- El paracetamol puede ahorrar la cantidad de opioide a utilizar en casos de cirugía ambulatoria, si bien las dosis empleadas pueden ser altas: 40-60 mg/kg por vía rectal. Está por definirse la dosificación de la forma actual endovenosa.

### Antiinflamatorios no esteroideos

En algunos estudios (pero no en todos) se ha observado que los AINE aumentan el riesgo de hemorragia post-amigdalectomía, por lo que es preferible evitarlos. El **ácido acetilsalicílico** no se debe emplear en los niños debido al riesgo de que aparezca el síndrome de Reye. El **ibuprofeno** muestra una buena tolerabilidad en el niño y con frecuencia se alterna con el paracetamol en el tratamiento de la fiebre. Los **coxib** son bien tolerados a las dosis recomendadas. Las dosis de los diversos AINE se encuentran resumidas en la tabla 21.

### Opioides

En épocas anteriores, los opioides quedaban proscritos como analgésicos en el recién nacido, el lactante y el niño hasta los 5 o 6 años. Sin embargo se pueden utilizar a cualquier edad si se tienen en cuenta las peculiaridades del desarrollo señaladas anteriormente. El aclaramiento de los opioides se va normalizando a lo largo de los 3-12 meses. Ciertamente, en los recién nacidos, los prematuros y los lactantes hay más riesgo de acumulación con sedación y depresión respiratoria. Los niños sometidos a cirugía no cardíaca muestran un aclaramiento normal de morfina ya a los 1-3 meses de edad, pero los sometidos a cirugía cardíaca la normalización del aclaramiento puede retrasarse hasta los 6-9 meses. Las pautas generales de dosificación de opioides en el niño están resumidas en la tabla 22.

Se ha discutido la sensibilidad del centro respiratorio a los opioides y su respuesta a los estímulos normales como son la hipoxia o la hipercapnia. La inmadurez de la barrera hematoencefálica puede ser otro factor a considerar. Los niños sanos a partir de los 3 meses muestran similares respuestas de analgesia y de depresión respiratoria a las de los adultos para similares concentraciones plasmáticas de opioides, por lo que, ajustando la dosificación a las características del niño, la eficacia y la tolerabilidad son buenas. Esto significa que hay extremar la vigilancia de la

TABLA 21. Pautas de dosificación de analgésicos no opioides en el niño

Fármaco	Vía oral					Vía intravenosa	
	Dosis (mg/kg) (< 60 kg)	Dosis (mg) (> 60 kg)	Intervalo (horas)	Dosis diaria máxima (mg/kg) (< 60 kg)	Dosis diaria máxima (mg) (> 60 kg)	Dosis	Intervalo
Paracetamol	10-15	650-1.000	4	100 <sup>1</sup>	4.000		
Ibuprofeno	6-10	400-600 <sup>2</sup>	6	40 <sup>2,3</sup>	2.400 <sup>2</sup>		
Naproxeno	5-6	250-375	12	24 <sup>2,3</sup>	1.000 <sup>2</sup>		
Metamizol	10-15	500-575	6-8	60	2.000	1.000-2.000 mg	12-24 h, en > 12 años
Diclofenaco	0,5-1		12	2		1 mg/kg/día	8 h en >20 kg
Ketorolaco						0,5-0,9 mg/kg/día	6 h, no en < 6 meses
Ketoprofeno						1-2 mg/kg/día	8 h en > 25 kg
Rofecoxib <sup>3,4</sup>	0,6	25	24	0,6	50		

<sup>1</sup>Las dosis máximas diarias en recién nacidos a término y lactantes han de reducirse a 80 mg/kg, y en prematuros a 60 mg/kg.

<sup>2</sup>Se pueden utilizar dosis más altas en casos especiales con enfermedades reumáticas.

<sup>3</sup>No se han establecido pautas para recién nacidos y lactantes.

<sup>4</sup>Poca experiencia en niños

Modificada de Berde, 2002; González de Mejía, 2003.

TABLA 22. Dosificación de opioides en el niño

Fármaco opioide	Dosis equianalgésicas		Vía intravenosa o subcutánea Dosis e intervalos habituales		Relación de dosis parenteral/oral	Vía oral Dosis e intervalos habituales	
	Parenteral	Oral	Niño < 50 kg	Niño > 50 kg		Niño < 50 kg	Niño > 50 kg
Codeína	120 mg	200 mg			1:2	0,5-1 mg/kg cada 3-4 h	30-60 mg cada 3-4 h
Morfina	10 mg	30 mg (crónico) 60 mg (dosis única)	Bolo: 0,1 mg/kg cada 2-4 h; infusión: 0,03 mg/kg/h	Bolo: 5-8 mg cada 2-4 h; infusión: 1,5 mg/h	1:3 (crónico) 1:6 (dosis única)	Liberación inmediata: 0,3 mg/kg cada 3-4 h; liber. sostenida: 20-35 kg: 10-15 mg cada 8-12 h; 35-50 kg: 15-30 mg cada 8-12 h	Liberación inmediata: 15-20 mg cada 3-4 h; liber. sostenida: 30-45 mg cada 8-12 h
Metadona <sup>1</sup>	10 mg	10-20 mg	0,1 mg/kg cada 4-8 h	5 mg cada 4-8 h	1:1-2	0,1-0,2 mg/kg cada 4-8 h	5-10 mg cada 4-8 h
Fentanilo	100 µg/kg (0,1 mg)		Bolo: 0,5-1 µg/kg cada 1-2 h; infusión: 0,5-2 µg/kg/h	Bolo: 25-50 µg cada 1-2 h; infusión: 25-100 µg/h			
Petidina <sup>2</sup>	75-100 mg		Bolo: 0,8-1 mg/kg cada 2-3 h	Bolo: 50-75 mg cada 2-3 h			
Tramadol	50 mg	100 mg	1-1,5 mg/kg/día	50-100 mg cada 6-8 h	1:2		Liberación inmediata: 50-100 mg cada 6-8 h; liber. sostenida: 100 mg cada 12 h

*Nota: Las dosis aquí señaladas se refieren a niños de más de 6 meses de edad. En los < 6 meses, las dosis iniciales por kg han de empezarse al 25% de las aquí prescritas. En niños con ventilación artificial pueden emplearse dosis mayores. Todas las dosis son aproximadas y habrán de ajustarse a las condiciones clínicas.*

<sup>1</sup>La metadona exige especial vigilancia porque puede acumularse y producir sedación diferida. Si aparece sedación, habrá de interrumpirse la medicación hasta que desaparezca, y después reiniciar con dosis menores o a mayores intervalos (hasta 8-12 horas).

<sup>2</sup>Es mejor no utilizar petidina si se pueden emplear otros opioides, especialmente en utilización crónica por el peligro de acumulación de su metabolito norpetidina que puede ocasionar convulsiones.

Modificada de Berde, 2002.

dosificación, en especial si la administración es en infusión i.v., y de las reacciones funcionales (sedación, depresión respiratoria: practicar la oximetría). Aparecen también los efectos adversos habituales: náuseas y vómitos, picor, estreñimiento e incluso íleo, retención urinaria.

Debe señalarse que la administración controlada de opioides por el paciente (PCA) es una técnica eficaz y segura también en el niño, sobre todo a partir de los 6 años, incluso cuando se emplea en infusión epidural postoperatoria en donde ha mostrado ganar levemente en eficacia, moderadamente en efectividad, y más acusadamente en eficiencia sobre otras técnicas epidurales. En edades inferiores, la seguridad y eficacia de la PCA técnica dependen más de los familiares y del personal sanitario que atiende al niño; no siempre el control de los padres es adecuado, bien porque sobreestiman los síntomas del dolor, o porque subestiman los signos de intoxicación; por eso es muy importante su adiestramiento.

En el tratamiento crónico con opioides, la vía oral es la más recomendable, siendo útiles las formas de liberación controlada; en este caso es mejor administrar 3 dosis en lugar de 2 al día.

La **metadona** exige especial vigilancia porque puede acumularse y producir sedación diferida. Si aparece sedación, habrá de interrumpirse la medicación hasta que desaparezca, y después reiniciar con dosis menores o a mayores intervalos (hasta 8-12 horas).

Es mejor no utilizar **petidina** si se pueden emplear otros opioides, especialmente en utilización crónica por el peligro de acumulación de su metabolito norpetidina que puede ocasionar convulsiones.

No hay experiencia clínica suficiente de dosificación de **remifentanilo** en niños menores de 12 años.

## Coadyuvantes

Los fármacos coadyuvantes son también ampliamente utilizados en los niños, especialmente en los dolores de carácter neuropático. Los **anti-convulsivantes** con los que se tiene mayor experiencia son el **valproato sódico** y la **carbamazepina**, pero se está utilizando ampliamente también la **gabapentina** que, como en el adulto, presenta una mayor tolerabilidad y buena eficacia. También se ha iniciado el tratamiento con **topiramato**, que está indicado en niños con sobrepeso. La dosificación (similar a la del tratamiento de la epilepsia) y la monitorización en niños están muy bien especificadas. En general se recomienda iniciar la



medicación con dosis pequeñas y elevarlas lentamente, sobre todo en pacientes ambulatorios que han de ir al colegio o al trabajo.

Los **antidepresivos** más utilizados son la **amitriptilina** y la **nortriptilina**. Las dosis en régimen ambulatorio para niños con menos de 50 kg se inician con 0,2 mg/kg al acostarse en los primeros cuatro días, 0,4 mg/kg en los cuatro siguientes, y se sigue subiendo cada 4 o 6 días hasta que aparece la analgesia esperada, o surgen efectos secundarios, o se llega a la dosis máxima de 1 mg/kg/día; la dosis total diaria se puede dividir en 25% por la mañana y 75% por la noche. En niños mayores de 50 kg se inician con 10 mg al acostarse durante cuatro días, 20 mg en los cuatro siguientes, y escalada posterior hasta los 50 mg. En régimen no ambulatorio se puede iniciar de la misma manera pero con una escalada más rápida.

La **clonidina** se ha mostrado como excelente sustituto de los opioides en la anestesia epidural asociada a anestésicos locales (bupivacaína, ropivacaína), con la ventaja de no producir picor ni estreñimiento, retención urinaria o depresión respiratoria, aunque también produce sedación. Se puede infundir a la dosis de 0,1 µg/kg/hora

### Antimigrañosos

Antes de establecer el tratamiento sintomático, es preciso identificar y prevenir los factores desencadenantes, que en esta edad suelen ser el estrés escolar o algún alimento de la dieta. La corta duración de la migraña dificulta la evaluación objetiva de la eficacia farmacológica. En general responden bien al **paracetamol** y al **ácido acetilsalicílico**, solos o acompañados de antieméticos. La experiencia con otros AINE o con triptanes es muy limitada y deben utilizarse en casos resistentes. En cuanto al tratamiento preventivo, se han utilizado con eficacia la **ciproheptadina**, el **pizotifeno**, el **propranolol** o la **amitriptilina**.



# Bibliografía

---

- Aliaga L, Catalá E. Opioides, utilización clínica. Madrid: You & Us, S.A. 2001.
- American Geriatrics Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. The management of chronic pain in older persons. J Am Geriatr Soc 1998; 46: 635-51.
- 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.
- Armijo JA. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana, 4ª edición. Barcelona: Masson S.A. 2003.
- Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. Br J Anaesth 1999; 83: 637-49.
- Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, Williams RA, Zisook S, Pruitt SD, et al. Effects of adrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. Pain 1999; 83: 137-45.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Eng J Med 2003; 349: 1943-53.
- Berde CB. Pediatric Analgesic Pharmacology. En: Giamberardino MA, editor. Pain 2002 – An updated review: Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press; 2002.
- Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. Drugs 1996; 51: 713-37.
- Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. Clin Pharmacokinet 1996; 31: 410-22.
- DeBroe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. N Eng J Med 1998; 338: 446-52.
- Durham PL. CGRP-receptor antagonism – A fresh approach to migraine therapy? N Eng J Med 2004; 350: 1073-5.
- Eccles M, Freemantle, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. Br Med J 1998; 317: 526-30.
- Farré M, Abanades S, Álvarez Y, Roset PN. Paracetamol. Dolor 2004; 19: 5-15.
- Feria M. Fundamentos neurofarmacológicos de la acción analgésica de los antidepressivos tricíclicos en el dolor crónico. Farmacología SNC 1993; 7: 56-62.

- Feria M. Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*, 4ª edición. Barcelona: Masson S.A. 2003.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-75.
- Flórez J, Reig E. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: Eunsa S.A. 1993.
- Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*, 4ª edición. Barcelona: Masson S.A. 2003.
- Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *N Eng J Med* 2003; 348: 1279-80.
- Gálvez R. *Guía práctica en Atención Primaria: Criterios para la remisión de pacientes a las Unidades del Dolor*. Madrid: Instituto UPSA del Dolor. 2002.
- 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.
- González de Mejía N. Manejo del dolor perioperatorio infantil. *Dolor* 2003; 10: 222-32.
- Jamison RN. Comprehensive pretreatment and outcome assessment for chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 231-41.
- Jasmin L, Tien L, Janni G, Ohara PT. Is noradrenaline a significant factor in the analgesic effect of antidepressants? *Pain* 2003; 106: 3-8.
- Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Eng J Med* 2000; 343: 1514-9.
- Lanas A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroides en el Servicio Nacional de Salud. *Med Clin* 2000; 114 (Suppl. 3): 46-53.
- McQuay HJ, Moore RA. Antidepressants and chronic pain. *Br Med J* 1997; 414: 763-4.
- Micó JA, Moreno MR, Casas J, Gibert J. Fármacos coadyuvantes analgésicos. En: Torres LM, editor. *Medicina del Dolor*. Barcelona: Masson S.A. 1997. p. 110-30.
- Moreno MR, Micó JA. Tratamiento farmacológico del dolor en el anciano. *Dolor* 1999; 14: 211-20.
- Moreno M. Topiramato en el tratamiento del dolor neuropático: bases científicas para su utilización. *Dolor* 2004; 19: 23-9.
- Morley JS, Makin MK. The use of methadone in cancer poorly responsive to other opioids. *Pain Rev* 1998; 5: 51-8.
- Opioides 1999. *Rev Esp Soc Esp Dolor* 1999; 6 (Suppl. IV).
- Pain 2002 – An Updated Review. Refresher Course Syllabus. Seattle, IASP Press 2002.

- Pascual J. Migraña. Barcelona: Masson S.A. 2001.
- Pazos A. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana, 4ª edición. Barcelona: Masson S.A. 2003.
- Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59: 936-44.
- Pons Romero F. Gastropatía por AINE. En: Martínez-Lage JM, Masdeu J, Rodríguez-Valverde V, editores. Motilidad y envejecimiento: sistema nervioso y aparato locomotor. Madrid: Triacastela. 2004.
- Portenoy RK. Adjuvant analgesic agents. Hematology/Oncology Clin North Am 1996; 10: 103-19.
- 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.
- Reinoso Barbero F. Dolor postoperatorio en niños. Algía al Día 2002; 8: 2-30.
- Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. Clin J Pain 1996; 12: 56-8.
- Russo EB. The role of cannabis and cannabinoides in pain management. En: Weiner RS, editor. Pain Management: A Practical Guide for Clinicians. Boca Raton: CRC Press. 2002. p. 357-76.
- Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. Drugs 1995; 49: 37-50.
- Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389-400.
- Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. J Pain Symp Manag 1994; 9: 442-5.
- Wall PD, Melzack R, editores. Textbook of Pain, 4th ed. London: Churchill Livingstone. 1999.



# Índice por materias

---

## A

AAP, v. Analgésicos antipiréticos

Aceclofenaco, 36t, 52t, 54t, 58, 90t

forma parenteral, 62t

Acemetacina, 36t

Acetilsalicilato de lisina, 36t, 53t, 62t

Ácido acetilsalicílico, 36 t, 50t, 51t, 53t, 56, 64, 90t

ancianos, 110

efervescente, 64

niños, 119

Ácido meclofenámico, 36t, 52t, 55t

Ácido mefenámico, 36t, 50t, 52t, 55t, 59

Ácido niflúmico, 36t, 50t

Ácido tiaprofénico, 36t, 51t, 53t

Ácido valproico, v. Valproato sódico  
mioclonías opioides, 18

AINE, v. Antiinflamatorios no esteroideos

Almotriptán, 89-92, 90t, 92t

Amitriptilina, 70t, 72t, 73t, 74-75, 96t, 99

niños, 123

Analgesia

con AAP/AINE, 35-68

con AAP/AINE en el anciano, 106, 110t

con antimigrañosos, 87-99

con coadyuvantes 69-85

con coadyuvantes en el anciano, 108, 112t

en el anciano, 103-112

en el niño, 113-123

opioide, 5-7, 22-26, 32-34

opioide en el anciano, 106-107, 111t

Analgésicos antipiréticos, 35, 36t, 50-57, 50t, 51t, 53t

acciones farmacológicas, 35-42

en el anciano, 106, 110t

en el niño, 68, 118, 120t

en la migraña, 89, 90t

formas parenterales, 62t

normas de utilización, 61-67

reacciones adversas, 42-49

Anestésicos locales, 70t, 72t, 80-81

Ansiolíticos, 70t, 78

Antagonistas del calcio, 96-97, 96t

Antiagregación plaquetaria, 41

Anticonvulsivantes

como coadyuvantes, 70t, 72t, 75-78, 77t

en ancianos, 108, 112t

en migraña, 96t, 97

en niños, 122

Antidepresivos

ancianos, 112t

características y dosis, 73t

como coadyuvantes, 70t, 71-75

dolor neuropático, 72t

en migrañas, 96t, 98-99

niños, 123

Antiinflamatorios no esteroideos, 35,

36t, 57-61, 50t, 51t, 53t

acciones farmacológicas, 35-42

en el niño, 68, 118, 120t

Antiinflamatorios no esteroideos (*cont.*)  
 en la migraña, 89, 90t  
 formas parenterales, 62t  
 lesiones gastrointestinales, 43-45  
 normas de utilización, 61-67  
 propiedades diferenciales, 42-61  
 reacciones adversas, 42-49  
 reacciones de hipersensibilidad,  
 47-48  
 reacciones hematológicas, 48  
 reacciones renales, 45-47  
 Antipiresis, 40, 119  
 Atenolol, 95, 96t

## B

Baclofeno, 70t, 72t, 82-83  
 ancianos, 112t  
 Benzodiazepinas, 78  
 BIBN4096BS, 94  
 Bisacodilo, 16  
 Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, 95-96,  
 96t  
 Buprenorfina, 6t, 8t, 15,  
 administración, 24, 25, 27, 28, 30  
 sublingual, 29  
 transdérmica, 8t, 30  
 Butalbital, 93  
 Butibufeno, 36t  
 Butorfanol, 6t, 16

## C

Cafeína, 70t, 83  
 en la migraña, 89, 93, 94  
 Cannabinoides, 84-85  
 Capsaicina, 70t, 72t, 83  
 Carbamazepina como coadyuvante,  
 70t, 72t, 77, 77t  
 ancianos, 112t  
 niños, 122  
 Cefaleas, características diferencia-  
 les, 87t

Cefalea de tensión, 87t  
 Cefalea en racimos, 87t  
 Celecoxib, 36t, 50t, 52t, 55t, 60  
 Ciclizina, 21t  
 Ciclooxygenasas, 36-39, 38f  
 Ciproheptadina, 123  
 Clomipramina, 70t, 72t, 73t, 75  
 Clonazepam, 70t, 72t, 77, 77t  
 ancianos, 112t  
 mioclonías por opioides, 18  
 Clonidina, 70t, 72t, 81-82  
 Clonixinato de lisina, 55t, 61  
 Clorfeniramina, 21t  
 Codeína, 6t, 8t, 9, 25, 27  
 en ancianos, 111t  
 Colecistoquinina, 94  
 Corticosteroides, 70t, 72t, 79-80  
 anciano, 112t  
 COX, v. Ciclooxygenasas  
 Coxib, 36t, 50t, 52t, 55t, 59  
 acción en COX-2, 38  
 en niños, 119, 120t

## D

Dependencia física, 5t, 19  
 Depresión respiratoria, 5t, 17-18  
 en niños, 119  
 Dexametasona, 70t, 79-80, 94  
 Dexibuprofeno, 36t, 51t, 53t  
 Dextetopropofeno, 36t, 51t, 53t, 90t  
 Dextroanfetamina, 17  
 Dextropropoxifeno, 6t, 8t, 10, 25,  
 27  
 Diazepam, 70t, 94  
 Diclofenaco, 36t, 44, 45, 48, 50t,  
 52t, 54t, 58, 90t  
 forma parenteral, 62t  
 niños, 120t  
 Difenhidramina, 17  
 Diflunisal, 36t, 50t, 51t, 53t, 57, 64  
 Dihidrocodeína, 6t, 8t, 9, 25, 27



Dihidroergotamina, 90t, 93

Dimenhidrinato, 21t

Docusato sódico, 16

Dolor agudo

AAP/AINE, 63-65

en ancianos, 101

opioides, 22-24

Dolor crónico

AAP/AINE, 65-67

en ancianos, 102

opioides, 22, 24-26

Dolor en el anciano, 101-103

Dolor en el niño, 113-118

Dolor neuropático

coadyuvantes, 69

en el anciano, 103

opioides, 23

Dolor por desaferenciación, 70

Domperidona, 17, 90t

en la migraña, 89, 90t, 94

Dosis de rescate, 33

Doxepina, 72t, 73t, 96t, 99

## E

Eletriptán, 89-92, 90t, 92t

Ergotamina tartrato, 90t, 93

Ergotamínicos, 90t, 93-94

Escalera de la OMS, 22, 69

Estasis gástrico, 21t

Estreñimiento, 16

## F

Fenamatos, 36t, 55t, 59

Fenazopiridina, 36t

Fenbufeno, 36t, 53t

Fenilbutazona, 36t, 45, 48, 50t, 53t

Fenitoína, 77t

Fenoltaleína, 16

Fentanilo, 6t, 14

ancianos, 111t

espinal, 32

farmacocinética, 8t, 14

niños, 121t

transdérmico, 8t, 14, 30, 111t

transmucoso, 8t, 24, 29

Fentiazaco, 36t

Feprazona, 36t

Flunarizina, 96-97, 96t

Fluoxetina, 96t

Flurbiprufero, 36t, 50t, 52t, 53t

Fluvoxamina, 96t

Fosfosal, 36t

## G

Gabapentina, 70t, 72t, 77, 77t

ancianos, 112t

niños, 122

Gastrointestinal

AINE, 43-45

opioides, 16, 21t

## H

Haloperidol, 17, 21t

Hemorragias gástricas, 43-45

Heroína, 6t

Hiperalgesia, 20, 21t

## I

Ibuprofeno, 25, 36t, 44, 50t, 51t,

54t, 58, 90t

ancianos, 110t

Ibuproxán, 36t

Imipramina, 72t, 73t, 96t

Indometacina, 36t, 44, 45, 48, 50t,

52t, 54t, 58

Isonixina, 36t, 55t, 61

## K

Ketamina, 84

Ketoprofeno, 36t, 44, 50t, 51t, 54t

forma parenteral, 62t

niños, 120t

Ketorolaco, 36t, 44, 50t, 52t, 54t,  
58, 90t  
forma parenteral, 62t  
niños, 120t

## L

L- $\alpha$ -acetilmetadol, 6t  
Lactitol, 16  
Lactulosa, 16  
Levomepromazina, 70t, 78  
Lorfanol, 6t  
Lidocaína, 70t, 80-81  
ancianos, 112t  
Lofepamina, 96t  
Lorazepam, 70t  
Lornoxicam, 36t, 50t, 52t, 59

## M

Maprotilina, 70t, 72t, 73t, 75  
Meloxicam, 36t, 45, 50t, 52t, 55t,  
59  
Metadona, 6t, 12-13, 28  
dosificación, 8t, 26, 32-34  
farmacocinética, 8t, 13  
niños, 121t, 122  
rotación, 26  
Metamizol, 25, 36t, 38, 48, 44, 50t,  
51t, 53t, 56, 64  
ancianos, 110t  
forma parenteral, 62t  
niños, 120t  
Metilfenidato, 17, 21t  
Metilprednisolona, 70t, 79-80, 94  
Metisergida, 96t, 98  
Metoclopramida, 17, 21t  
en la migraña, 89, 90t, 94  
Metoprolol, 95, 96t  
Mexiletina, 70t, 72t, 80-81  
ancianos, 112t  
Migraña  
niños, 123

objetivos terapéuticos, 87, 88  
tratamiento profiláctico, 94-99  
tratamiento sintomático, 88-94

Mioclonías, 18, 21t

Misoprostol, 45

Morfina, 6t, 8t, 10-12

ancianos, 111t

dosificación, 8t, 11, 12, 20-26, 32-34

efectos hormonales, 5t, 18

efectos inmunológicos, 18

farmacocinética, 8t, 11

glucurónidos, 11

hiperalgesia, 20, 21t

liberación retardada, 28, 111t,  
121t

niños, 119, 121t

reacciones adversas, 16-20, 21t

vías de administración, 26-34

Morniflumato, 36t

## N

Nabumetona, 36t, 50t, 52t, 55t, 59

N-acetilcisteína, 56

Nadolol, 95, 96t

Nalbufina, 6t, 15

Naloxona, 16, 18

Naproxeno, 36t, 44, 50t, 51t, 54t,  
58, 90t

ancianos 110t

niños 120t

Naproxeno Na, 54t

Naratriptán, 89-92, 90t, 92t

Náuseas, 5t, 16, 21t, 122

Nefropatía analgésica, 46

Neuralgia del trigémino, 77

Neurolepticos, 70t, 78

Nicardipino, 96t, 97

Nimesulida, 36t, 52t, 55t, 59

Nimodipino, 96t, 97

Norpetidina, 13, 26, 34, 121t

Norpropoxifeno, 10, 26, 34  
Nortriptilina, 72t, 73t, 75, 96t, 99

## O

Omeprazol, 45  
Ondansetrón, 17  
Opíáceos, v. Opioides  
Opioides, 3-34  
  acciones, 5t  
  adicción, 5t, 19  
  agonistas parciales, 7, 15  
  agonistas puros, 4-7  
  agonistas/antagonistas mixtos, 7, 15  
  antagonistas, 7  
  características diferenciales, 7-16  
  clasificación, 4-7, 6t  
  farmacocinética, 8t, 9-16  
  insuficiencia renal, 34  
  normas generales de utilización, 20-26  
  reacciones adversas, 16-20  
  receptores, 3, 4, 6  
  sustitución o rotación, 26  
  vías de administración, 26-34  
Oxicams, 36t, 50t, 52t, 55t, 59, 63  
Oxicodona, 6t  
Oximorфона, 6t

## P

Paraaminofenoles, 36t  
Paracetamol, 25, 36t, 44, 45, 50t, 50, 51t, 53t, 63, 90t  
  ancianos, 110t  
  COX-3, 37  
  efervescente, 64  
  forma parenteral, 62t  
  niños, 118, 120t, 123  
Parecoxib, 36t, 60  
  forma parenteral, 62t  
  niños, 120t

Paroxetina, 70t, 96t  
Pemolina, 17  
Pentazocina, 6t, 8t, 15  
Petidina, 6t, 13-14  
  dosificación, 8t, 13, 23  
  farmacocinética, 8t, 13  
  niños, 121t  
Piketoprofeno, 36t  
Pimozida, 70t  
Pirazolonas, 36t, 48  
Piroxicam, 36t, 44, 45, 50t, 52t, 55t, 59  
  forma parenteral, 62t  
Pizotifeno, 96t, 98, 123  
Prednisona, 70t, 79-80, 94  
  ancianos, 112t  
Proglumetacina, 36t  
Prometazina, 17  
Propifenazona, 36t, 50t, 51t, 53t, 56, 64, 93  
Propranolol, 95, 96t, 123  
Prurito, 21t, 122  
Psicotomimesis, 5t, 7, 84

## R

Receptores  
  cannabinoides, 84  
  NMDA, 12  
  hiperalgesia morfinica, 20  
  ketamina, 85  
  opioides, 3, 4  
  serotonérgicos antimigrañosos, 89-91, 93, 98  
Remifentanilo, 6t, 14  
Rescate, dosis de, 33  
Retención urinaria, 18, 122  
Rizatriptán, 89-92, 90t, 92t  
Rofecoxib, 36t, 50t, 52t, 55t, 60  
  ancianos, 110t  
  niños, 120t

**S**

Salicilamida, 36t  
Salicilato sódico, 51t, 53t,  
Salicilatos, 36t, 50t, 57  
Salsalato, 36t  
Sedación, 5t, 17, 21t  
    en niños, 122  
Sertralina, 96t  
Simpaticolíticos, 70t, 72t, 81  
Síndrome de Lyell, 48  
Síndrome de Reye, 58, 68, 119  
Status migrañoso, 94  
Sufentanilo, 6t  
Sulindaco, 36t, 44, 45, 52t, 54t,  
Sumatriptán, 89-92, 90t, 92t

**T**

Tenoxicam, 36t, 50t, 52t, 55t, 59  
Tetridamina, 36t  
Tietilperazina, 17  
Timolol, 95  
Tolmetina, 36t, 52t, 54t  
Topiramato, 70t, 72t, 77t, 78  
    en migraña, 97  
    niños, 122  
Tramadol, 6t, 8t, 9, 24, 25, 27  
    niños, 121t

Triamcinolona, 79t  
Trazodona, 72t, 73t  
Trimipramina, 73t  
Triptanes, 89-92, 90t, 92t  
    eficacia clínica, 91-92, 92t  
    mecanismo de acción, 89-91  
    niños, 123

**V**

Valdecoxib, 36t, 60  
Valproato sódico  
    como coadyuvante, 70t, 72t, 77,  
    77t  
    en migraña, 96t, 97  
    niños, 122  
Verapamilo, 96t, 97  
Vías de administración, opioides, 26-  
    34  
    niños, 116  
Vómitos  
    migraña, 88, 90t  
    opioides, 5t, 16, 21t

**Z**

Zolmitriptán, 89-92, 90t, 92t

