

ANALGÉSICOS ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs)

DROGAS TIPO ASPIRINA

Valsecia -Malgor

INTRODUCCIÓN

Las drogas analgésicas antipiréticas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima cicloxigenasa. Estas drogas comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes. La *aspirina* es el prototipo del grupo y es la droga con la cual los distintos agentes son comparados. Debido a esto también son llamadas drogas "tipo aspirina"; otra denominación común para este grupo de agentes es el de "AINEs" (antiinflamatorios no esteroideos) o drogas "anticicloxigenasa" debido a que inhiben esta enzima, responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de la producción de **fiebre, dolor e inflamación**.

En farmacología existen dos grupos importantes de agentes antiinflamatorios:

- a) Los antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides, que son los más potentes antiinflamatorios (Volumen 2, capítulo 23)
- b) Los analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o drogas tipo aspirina.

También existen dos grupos importantes y bien diferenciados de analgésicos: Los opiodes como la morfina, meperidina, fentanilo, que serán descritos en el siguiente capítulo de este volumen y los no opiáceos o AINEs o drogas tipo aspirina .

Las drogas tipo aspirina son los agentes más vendidos en el mundo, son muy comúnmente utilizadas por prescripción o automedicación. Se expenden toneladas por año. Existe una

alta prevalencia de enfermedades reumáticas en el mundo. Aproximadamente un 8% de la población tiene un síndrome reumático alguna vez. Sin embargo se sabe poco sobre *cuales AINEs* son realmente necesarios para un óptimo tratamiento de estas afecciones.

En un estudio reciente (Brooks P., Day R., Non esteroideal antiinflammatory drugs, differences and similarities. N Engl J Med, vol: 324, Nro. 24, 1717-1726, 1991) fue observado que ocho AINEs son utilizados en el 70% de las prescripciones y 14 son usados en el 90% de los pacientes. Se piensa que solo 10 o 15 AINEs son necesarios para proveer una elección razonable.

Aunque los AINEs difieren químicamente y farmacocinéticamente se cuestiona si estas diferencias tienen alguna consecuencia.

Hasta la fecha se sigue buscando el analgésico ideal, es decir que posee gran potencia y mínimos efectos indeseables.

Esta familia de drogas está compuesta por innumerables agentes, cuya síntesis e incorporación al mercado farmacológico se realiza permanentemente. Existe una gran variación interindividual en la respuesta a estos agentes a los efectos adversos y tóxicos que aparecen en un porcentaje de pacientes. La potencia analgésica, antiinflamatoria, antitérmica y antiagregante plaquetaria, es variables con los distintos agentes.

En el arsenal terapéutico actual los AINEs ocupan un lugar de gran importancia. Son agentes que en muchas patologías se utilizan crónicamente y a veces de por vida, como por ejemplo en la artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, entre otras, por lo que la relación costo-riesgo-

beneficio, debe ser considerada siempre por el prescriptor, más aún cuando los agentes más nuevos son generalmente más costosos, con frecuencia no ofrecen grandes ventajas terapéuticas y no están bien estudiados sus efectos a largo plazo.

El nuevo conocimiento de que existen 2 isoenzimas ciclooxigenasas y que se han desarrollado inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2) como el meloxicam, salicilato y nimesulida, abre un camino para la terapéutica más segura en pacientes con riesgos de hemorragia gastrointestinal o deterioro de la función renal. Además serían de utilidad en pacientes con trastornos de la coagulación, que reciben anticoagulantes o están programados para cirugía, es decir cuando se necesita la función plaquetaria intacta.

La aspirina, indometacina, piroxicam, diclofenac e ibuprofeno, son inhibidores no selectivos de COX1 y COX2, aunque algunas como el piroxicam y la indometacina poseen afinidad alta in vitro por COX1, pudiendo ser más tóxicas a nivel GI y renal.

CLASIFICACIÓN

SALICILATOS

- Ácido acetilsalicílico (AAS, Ecotrin)
- Ácido salicílico
- Acetilsalicilato de lisina (Egalgic)
- Diflunisal (Dualid)
- Sulfazalacina o salicilazo sulfapiridina (Azulfidine)
- Salicilato de sodio (Rumisedan) (inhibición >COX2 que COX1)
- Salicilamida (Algiamida) (inhibición >COX2 que COX1)

Producen inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria por medio de la acetilación, la aspirina es de elección como antiagregante, en dosis bajas. Los salicilatos poseen acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria, pueden producir trastornos gastrointestinales y nefritis.

PIRAZOLONAS

- Antipirina o fenasona y aminopirina (se retiraron del comercio, pueden ser mutagénicas y carcinogénicas)

- Dipirona (Novalgina, Novemina, Lisalgil)
- Fenilbutazona (se retiró por su toxicidad hematológica)
- Oxifenbutazona (Tanderil)
- Gamacetofenilbutazona (Butalysen)
- Pirazinobutazona o feprazona o prenazona (Analud, Carudol, Clavezona)
- Clofenazona (Perclusona)
- Bumadizona (Bumaflex)
- Suxibuzona (Danalon)
- Azapropazona (Debelex)

Las pirazolonas son inhibidores competitivos de la ciclooxigenasa. Poseen acción analgésica y antipirética en forma semejante a la aspirina y sus acciones antiinflamatorias son mayores. Este grupo de agentes puede producir una mayor incidencia de trastornos hematológicos, leucopenia, agranulocitosis, aplasia medular, y sus efectos adversos GI son menores que los de la aspirina. Son utilizados como antiinflamatorios y antireumáticos.

PARAMINOFENOL

- Fenacetina (se retiró por ser tóxica a nivel renal)
- Acetaminofeno o paracetamol (Dirox, Termofren, Causalón, Temptra)

El paracetamol es predominantemente antipirético, aparentemente inhibiría más selectivamente la ciclooxigenasa de área preóptica del hipotálamo (COX3 ?), también posee acciones analgésicas, las acciones antiinflamatorias son más débiles que las de la aspirina. Puede producir menos irritación gástrica, debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas interacciona poco con otros agentes, siendo de utilidad en pacientes anticoagulados. En dosis altas puede producir trastornos hepáticos severos.

INDOLES

- Indometacina (IM75, Indocid, Contumax, Indosmos, Agilex) (alta afinidad por COX1)
- Benzidamina (Meterex, Tamás)
- Sulindac (Clinoril) Puede producir colestasis, se puede usar en enfermos renales.
- Acemetacina (Sportix, Analgel)
- Proglumetacina (Bruxel)
- Talmetacina

La indometacina es uno de los AINEs más potentes, pero también más tóxicos. Es útil en ataques agudos de gota, espondilitis an-

quilosante, enfermedad de Barther, cierre del ductus permeable, prolongación del parto, aunque en este caso pueden producir cierre temprano del ductus e hipertensión pulmonar en el recién nacido.

La indometacina junto con el piroxicam se une e inhibe preferentemente a COX1, pudiendo producir efectos adversos renales y gastrointestinales con mayor frecuencia.

DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

1) ARILACÉTICOS o FENILACÉTICOS

- Diclofenac sódico (Voltarén) oral e i.m
- Diclofenac potásico (Cataflam)
- Aceclofenac (Bristaflam, Berlofen)
- Alclofenac (Desinflam) puede producir nefropatías, nefritis intersticial
- Ácido metiazinico (Ambrumate)
- Fenclofenac (Flenac) se acumula en médula ósea, puede producir toxicidad medular
- Fentiazaco (Ragilón)

Este grupo es semejante en sus acciones a las pirazonas, los agentes pueden producir toxicidad renal, hematológica y reacciones de hipersensibilidad.

2) PIRROLACÉTICO

- Ketorolac (Dolten) (emparentado con indoles y propiónicos)
- Tolmetina (Safitex) puede producir hipersensibilidad grave.

El ketorolac es uno de los analgésicos más potentes recientemente introducido en el mercado, aprobado para uso en analgesia postoperatoria o por traumas. Se han comunicado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron este agente por vía i.m. para analgesia postoperatoria y también severos casos de hemorragias digestivas.

3) PIRANOACÉTICO

- Etodolac (Arflogín) (inhibición >COX2 que COX1)

4) OTROS

- Clometacina

FENAMATOS O ARILANTRANILICOS

- Ácido mefenámico (Ponstil)
- Flufenámico (Parlef)
- Niflúmico (Flogovital)

- Flufenamato de aluminio (Alfenamin)
- Talniflumato (Somalgen)
- Floctafenina (Idarac)
- Glafenina (Glifanan)
- Meclofenamato
- Ácido tolfenámico
- Ácido meclofenámico
- Tolfenámico (Flocur)

Los fenamatos son inhibidores reversibles y competitivos de la cicloxigenasa. In vitro pueden inhibir prostaglandinas formadas. Son más antiinflamatorios que analgésicos y antipiréticos.

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIONICO

- Ibuprofeno (Ibupirac, Druisel) oral e i.m.
- Ketoprofeno (Lertus, Alreumun, Helenil, Profenid, Orudis)
- Naproxeno (Alidase, Pirval) Útil en dismenorrea y odontalgias)
- Indoprofeno (Flosint)
- Procetofeno (Procetofeno)
- Fenbufen (Yicam, Apam)
- Piroprofeno (Seflenil)
- Suprofen (Suprol, Procofen)
- Flurbiprofeno (Sinartrol)
- Fenilpropionato de lisina (Sulprofen) Oral y parenteral.
- Fenoprofeno (Fenprorex)
- Ácido tiaprofénico

Los derivados del ácido propiónico poseen efectos analgésicos similares a la aspirina, aunque sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos son inferiores.

OXICAMES

- Piroxicam (afinidad in vitro alta por COX1) (Pironal, Oxa, Feldene, Solocalm, Truxa, Axis, Piroalgin, Piroxicam)
- Tenoxicam (Tilatil)
- Sudoxicam
- Isoxicam (Xicane)
- Meloxicam (Mobic) (Inhibición selectiva COX2)

El efecto antiinflamatorio es semejante al de las pirazonas, efecto analgésico menor que la aspirina, la única ventaja: su larga vida media que permite una sola toma diaria.

Dentro de este grupo el meloxicam es un inhibidor selectivo de COX2 y tendría menores efectos adversos gastrointestinales y renales.

DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

- Clonixinato de lisina (Dorixina, Dolnot)
- Isonixina

DERIVADOS DE LA NAFTILALCANONAS

- Nabumetona (Flambate)
(inhibe más COX2 que COX1)

Es una prodroga de origen básico que se transforma en un metabolito activo con acciones analgésicas, antipiréticas antiinflamatorias no esteroideas.

DERIVADOS DE ÁCIDOS HETEROCÍCLICOS

- Oxaprozin

DERIVADOS DE LA SULFONANILIDA

- Nimesulida (Aulin, Metaflex, Flogovital)
(inhibición >COX2 que COX1)

Menores efectos adversos GI

DERIVADOS DE LAS BENZOAZOCINAS

- Nefopam

Es un analgésico misceláneo, no opiáceo de acción central, se sabe poco de su mecanismo de acción. Se han comunicado una serie de efectos colaterales como náuseas, vómitos, dolor epigástrico, sequedad bucal, retención urinaria, mareos, confusión, taquicardia.

AINES DE USO TÓPICO

-Bufexamac (Parfenac)
-Etofenamato (Bayrogel, Flogol-gel, Contour-gel)
-Niflúmico (Flogovital, crema)
-Piroxicam (Pironal, crema)
-Ketoprofen (Lertus, pomada)
-Indometacina (IM75)
-Flurbiprofen (gel tópico para mucosa oral y enfermedad periodontal donde se produce aumento de PgsE2, productoras de inflamación y reabsorción ósea)
-Aceclofenac
-Diclofenac (Dioxaflex - gel; Oxa - gel, Deltafenac - gel, Damixa - gel)
-Diclofenac (Dicloflanac, colirio y pomada oftálmica)

-Ketorolac trometamida (Ketopharm, Poenkerat) (gotas oftálmicas, analgésico tópico, postoperatorio o traumatismo)
-Ácido salicílico (Desconphar) descongestivo oftálmico

FARMACODINAMIA ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

1) MECANISMO DE ACCIÓN

Mecanismo de acción: Inhibición de la enzima ciclooxigenasa

Este mecanismo de acción de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos ya fue analizado en el capítulo 6 de este volumen (Prostaglandinas). Muchos de los AINEs poseen otros efectos bioquímicos no del todo aclarados, sin embargo la inhibición de la ciclooxigenasa o prostaglandin sintetasa, parece ser el principal mecanismo de acción de estos agentes y por lo tanto la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

El orden de potencia como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas in vitro refleja su poder antiinflamatorio in vivo.

La mayoría de los AINEs son inhibidores reversibles y competitivos de la ciclooxigenasa, mientras que el ácido acetil salicílico es un inhibidor irreversible, acetila la enzima en el sitio activo, por ello es uno de los agentes más útiles como antiagregante plaquetario ya que inhibe la enzima ciclooxigenasa plaquetaria (COX1) por toda la vida de la plaqueta (7-11 días), como las plaquetas son fragmentos celulares son incapaces de sintetizar nueva enzima.

Algunos estudios sugieren que existen otros mecanismos de acción, sobre todo para sus acciones antiinflamatorias. De acuerdo a estas teorías se vio que algunos AINEs inhiben la enzima **lipoxigenasa** in vitro y en algunos modelos animales utilizando diclofenac e indometacina, estos 2 agentes disminuyen los leucotrienes y prostaglandinas de leucocitos y células sinoviales por estimular la reincorporación de ácido araquidónico libre en los triglicéridos de las membranas.

Los AINEs interfieren en muchos procesos asociados a la **membrana celular** como la activación de fosfolipasa C en los neutrófilos, la de NADPH oxidasa de los macrófagos. El piroxicam, ibuprofeno, indometacina y salicilatos inhiben algunas funciones de neutrófilos como por ejemplo la agregación celular. Otras acciones son producidas en diferentes grado, por ejemplo el piroxicam, inhibe la generación de peróxido de hidrógeno en neutrófilos, sin embargo el ibuprofeno no produce este efecto.

También se piensa que los AINEs pueden inhibir algunos procesos celulares por **desacoplar** las interacciones proteína-proteína dentro de la bicapa lipídica de la membrana celular, incluyendo los procesos regulados por proteína G.

El descubrimiento de la existencia de por lo menos dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa 1 (COX1) y la ciclooxigenasa 2 (COX2). La COX1 es una enzima **constitutiva** y está presente en la mayoría de las células del organismo en cambio la COX2 no está normalmente presente, es una enzima **inducida** por citokinas, factores de crecimiento, factores séricos. Se postula que la **COX 1** sería la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoídes, encargada de la síntesis de prostaglandinas para la regulación fisiológica como la citoprotección gástrica y, renal, la regulación de flujos sanguíneos, la función renal y plaquetaria. La **COX2**, que se expresa en respuesta a procesos inflamatorios (inducida) y otros mediadores y estimula la síntesis de prostaglandinas que producirán fiebre, dolor o inflamación puede ser inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y por inhibidores selectivos como meloxicam. Se piensa que la COX2 estaría en el cerebro como enzima constitutiva. (Ver capítulo 6, de este volumen)

La aspirina inhibe muy efectivamente la COX1, a bajas dosis es utilizada en medicina cardiovascular como un inhibidor selectivo e irreversible de COX1 plaquetaria. A dosis más altas la inhibición de COX1 es generalizada y puede producir daño gastrointestinal. A estas dosis el metabolito de la aspirina, el salicilato es capaz de inhibir la COX2, agregando efectos antiinflamatorios. Fue observado que el salicilato de Na es un inhibidor de COX2, con propiedades antiinflamatorias y

que carece de efectos antiagregantes plaquetarios y no produce efectos adversos gastrointestinales, pudiendo ser un agente útil en pacientes que padecen asma inducido por aspirina..

Inhibidores no selectivos de COX : Estas drogas inhiben tanto COX1 como COX2 : aspirina, indometacina, piroxicam, diclofenac, ibuprofeno. También inhiben la agregación plaquetaria, y producen efectos GI y renales.

Esta categoría puede subdividirse en drogas que muestran alguna preferencia por COX1 in vitro y que también tienen particular alto riesgo de producir efectos adversos GI como la indometacina y el piroxicam. Las drogas con baja afinidad por COX1 in vitro serían ibuprofeno, naproxeno, etodolac, diclofenac.

inhibidores selectivos de COX2: El meloxicam es un inhibidor selectivo de COX2, los salicilatos, la nimesulida, la nabumetona y el etodolac son inhibidores selectivos de COX2 (pero no exclusivos), con una aparente baja incidencia de efectos adversos renales y GI.

2)EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Efecto analgésico:

Los AINEs son leves a moderados analgésicos. Como vimos, el efecto analgésico parece depender de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Las prostaglandinas parecen sensibilizar los receptores del dolor a la estimulación mecánica o a otros mediadores químicos (ej: bradiquinina, histamina). Las prostaglandinas producen hiperalgesia, es decir se produce dolor con maniobras como la estimulación mecánica que comúnmente no lo produce. Los analgésicos antihiperálgicos no modifican el umbral del dolor y no previenen el dolor causado por prostaglandinas exógenas o ya formadas, estas drogas pueden producir analgesia por prevenir la síntesis de prostaglandinas involucradas en el dolor. Parecería que los efectos analgésicos son principalmente periféricos, aunque estas drogas pueden tener actividad semejante u otro mecanismo de acción similar en el SNC, posiblemente en el hipotálamo. Además su mecanismo de acción antiinflamatorio puede contribuir a sus efectos analgésicos. No existen evidencias que durante

el uso crónico de los AINEs se desarrolle dependencia psíquica o física a estos agentes.

Efectos antiinflamatorios:

Debido a la complejidad de la respuesta inflamatoria, el mecanismo exacto de los efectos antiinflamatorios no está totalmente aclarado. (Ver acciones no dependientes de prostaglandinas de los AINEs). Las prostaglandinas parecen mediar muchos efectos inflamatorios y han mostrado producir directamente muchos de los síntomas y signos de la inflamación, los efectos antiinflamatorios pueden deberse en parte a la inhibición de la síntesis y liberación de estos autácidos durante la inflamación. Sin embargo parecerían existir, como vimos, otros mecanismos que contribuyen a este efecto.

La patología inflamatoria es atenuada por los AINEs, aunque en los procesos reumáticos no se evitan las lesiones de los tejidos (articulares) ni se detiene el progreso de la enfermedad.

Efectos antipiréticos:

La aspirina y los agentes AINEs reducen la temperatura elevada, mientras que la temperatura corporal normal es solo suavemente afectada. La disminución de la temperatura generalmente se relaciona por un incremento en la disipación causado por vasodilatación de vasos sanguíneos superficiales y puede acompañarse de sudoración profusa. El mecanismo de acción antipirético es por inhibición de síntesis y liberación de prostaglandinas en el hipotálamo (ver Capítulo 6, Prostaglandinas y fiebre de este Volumen).

Casi todas las prostaglandinas con excepción de la I₂ son pirogénicas.

Paradójicamente la intoxicación con salicilatos puede producir elevación de la temperatura corporal, por aumento del consumo de oxígeno y de la tasa metabólica, aparentemente por desacople de la fosforilación oxidativa.

Efectos antiagregantes plaquetarios:

La aspirina y los demás agentes antiinflamatorios no esteroideos inhiben la agregación

plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría debido a una inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ en las plaquetas. En general, el agente de elección para este efecto es la aspirina por ser inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa, es decir, que acetila la enzima. Como las plaquetas son fragmentos celulares, la ciclooxigenasa queda inhibida por el resto de la vida de esas plaquetas (7-11 días) hasta que nuevas plaquetas son formadas, sin embargo la PGI₂ o prostaciclina que se sintetiza en el endotelio vascular puede seguir liberándose y produciendo su efecto antiagregante y vasodilatador, sobre todo cuando se utilizan dosis bajas de aspirina (350 y hasta 100 mg/día). Numerosos ensayos clínicos han aportado evidencias que la aspirina reduce la incidencia de trombosis arterial coronaria; en un prolongado estudio multicéntrico fue observado que 325 mg de aspirina por día redujeron en un 40% la incidencia de infarto en médicos varones. Esta acción de los AINEs como antiagregantes, muchas veces puede ser un efecto colateral sobre todo cuando los pacientes deben ser sometidos a cirugía.

Efectos a nivel vascular:

Los AINEs inhiben la síntesis de prostaciclina (PGI₂) PGE₂ que poseen propiedades vasodilatadoras, pudiendo de este modo disminuir el efecto hipotensor de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), diuréticos, entre otros.

FARMACOCINÉTICA

Existen similitudes y diferencias entre los AINEs, aunque en general estos agentes se absorben completamente por vía oral. Tienen escasa dependencia del aclaramiento hepático y del metabolismo de primer paso hepático. Se unen con alta afinidad a la albúmina (el de menor unión es el paracetamol) y tienen volumen de distribución pequeño.

Fue observado que el naproxeno y el ibuprofeno tienen acciones antiinflamatorias semejantes, dependiendo de la dosis y la concentración plasmática, en la artritis reumatoidea, sin embargo, esto no explica la variación individual en la respuesta a estos y otros agentes. No se puede demostrar aún una diferencia farmacocinética entre los pacientes que responden a AINEs y los que no responden.

Con respecto a la vida media de estos agentes, podemos dividirlos en dos grupos de acuerdo a su vida media de eliminación. Los de vida media corta (menos de 6 horas) y los de vida media larga (más de 10 horas)

Vida media corta	Vida media larga
aspirina	diflunisal
diclofenac	naproxeno
etodolac	nabumetona
flufenámico	fenilbutazona
ibuprofen	sulindac
indometacina	tenoxicam
ketoprofen	piroxicam
tolmetina	oxaprozin

La indometacina y el sulindac sufren excreción biliar.

ASPIRINA Y OTROS SALICILATOS

La aspirina es el único de todos los AINEs que acetila en forma irreversible la ciclooxigenasa. Los otros AINEs son todos inhibidores reversibles de la ciclooxigenasa. La aspirina es rápidamente desacetilada por esterasa en el cuerpo produciendo salicilato, el cual por sí mismo tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

El ácido salicílico es tan irritante, que solo se usa externamente y por ello se han sintetizado derivados de este ácido para el uso sistémico.

Farmacocinética: Los salicilatos se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal (20-60 minutos), en parte en el estómago, pero principalmente en la primera porción del intestino delgado por difusión pasiva de las moléculas no ionizadas. La absorción depende de la forma farmacéutica, el pH gástrico, el tiempo de vaciamiento gástrico, la tasa de disolución. Cuando la droga es administrada con antiácidos o con leche se dificulta la absorción.

La tasa de absorción generalmente es más rápida con soluciones ya sea efervescentes o no y es más lenta en tabletas con cubierta entérica.

La absorción rectal de salicilatos es generalmente mas lenta, incompleta e insegura. El ácido salicílico y el metilsalicilato se absorben rápidamente por piel intacta, luego de administración tópica.

En general los efectos analgésicos y antipiréticos de una dosis oral de salicilatos aparecen dentro de los 30 minutos, el pico plasmático máximo ocurre entre 1-3 horas y persiste aproximadamente 3-6 horas. El efecto antiinflamatorio en general comienza 1-4 días de dosis continuadas. El tiempo requerido para una adecuada acción antiinflamatoria depende del mantenimiento de concentraciones plasmáticas durante varias semanas.

Estos agentes se distribuyen a través del líquido extracelular en todos los tejidos y líquidos del organismo. Pasan la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria y la concentración de salicilatos en el plasma fetal suele exceder a la materna, en administraciones crónicas los salicilatos pueden acumularse en tejidos fetales y adquirir mayores concentraciones que la materna. Un 80 a 90 % de salicilatos se unen a proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina.

Los salicilatos se metabolizan principalmente en el hígado, por el sistema enzimático microsomal hepático. El salicilato es conjugado con glicina para formar ácido salicílico y con ácido glucurónico formando salicilato acil glucurónico. Pequeñas cantidades son hidroxiladas formando ácido gentísico, de todos los metabolitos, el ácido gentísico parece tener actividad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas, aunque contribuye escasamente a los efectos de la aspirina por su escasa cantidad. Los salicilatos y sus metabolitos son rápida y totalmente excretados por orina. Pequeñas cantidades también se eliminan por sudor, saliva y heces. La eliminación es por filtración glomerular y secreción tubular. La eliminación renal aumenta hasta 4 veces cuando el pH urinario es igual o mayor que 8. A ese pH el salicilato se ioniza y no puede reabsorberse.

Propiedades farmacológicas

Analgesia: alivian el dolor de moderada a baja intensidad, sobre todo el de origen tegumentario (mialgias, artralgias, cefaleas).

Acción antipiretica: disminuyen con rapidez la temperatura corporal elevada. El tratamiento de la fiebre debe realizarse cuando incomoda al paciente o cuando hay riesgo de convulsiones febriles, sobre todo en niños pequeños. Los salicilatos y compuestos relacionados son efectivos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios. La asociación de aspirina con **síndrome de Reye** cuando se utiliza en infecciones virales (principalmente varicela e influenza) ha reducido las indicaciones de la aspirina en pediatría, es más prudente utilizar paracetamol o ibuprofeno en este grupo etario para tratamiento de la fiebre.

El *síndrome de Reye* es una enfermedad grave, predominantemente infantil con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 25%, que se desarrolla tras la aparente recuperación de varicela o gripe. Se caracteriza por una encefalopatía acompañada de infiltración grasa de vísceras, principalmente el hígado. Es típico que un niño se esté recuperando de una virosis y aparezcan vómitos y alteración de la conciencia, puede haber hepatomegalia y una importante elevación de las transaminasas (por lo menos 3 veces los niveles normales), sin ictericia. Casi todas las víctimas de esta afección habían recibido salicilatos como tratamiento de una enfermedad vírica, una serie de estudios de casos y controles confirmaron la relación entre el uso de salicilato y la enfermedad.

Puede afectar a niños y adolescentes de todas las edades, con una incidencia máxima entre los 5 y 15 años, también fueron descritos casos en adultos. Aunque varicela y gripe son las virosis más descritas, también fueron comunicados casos después de gastroenteritis y en niños con enfermedades inflamatorias crónicas. Cuando ceden los síntomas de la virosis se produce una alteración aguda del estado de conciencia, de intensidad variable y sin signos neurológicos focales.

Son frecuentes los vómitos y puede haber letargia, confusión, agresividad o irritabilidad. Aproximadamente el 50% de los casos presenta hepatomegalia, aumento de transaminasas, hiperamonemia y prolongación del tiempo de protrombina. En niños menores de un año puede haber hiperventilación o episodios de apnea y convulsiones con mayor frecuencia que en niños mayores. Puede haber hipoglucemia, aunque en mayores de 4

años la glucosa está normal. La punción lumbar revela menos de 8 células por mm^3 en LCR y los niveles de proteínas y glucosa son normales.

También puede haber hipotensión, diátesis hemorrágica e insuficiencia renal. La gravedad de la enfermedad se suele delimitar mediante estadíos que tienen en cuenta el nivel de conciencia.

En la histopatología se revela una infiltración microvesicular hepática grave con desorganización mitocondrial.

Debido a los síntomas inespecíficos y las manifestaciones clínicas variables, en numerosas oportunidades se han confundido con otras patologías como alteraciones congénitas del ciclo de Krebs o de la oxidación de ácidos grasos, u otras intoxicaciones; por ello debe hacerse diagnóstico diferencial con la intoxicación por salicilatos.

Los criterios clínicos para la definición de un caso de síndrome de Reye propuesto por Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta son:

a) Encefalopatía no inflamatoria aguda con metamorfosis grasa microvesicular hepática confirmada por biopsia o autopsia o GPT, GOT o amonemia 3 veces mayor a su nivel normal.

b) Si se obtiene una muestra de LCR debe tener $< 8 \text{ mm}^3$.

c) No debe haber otra explicación más razonable de las alteraciones neurológicas o hepáticas.

Del 34 a 61 % de los pacientes que sobreviven quedan secuelas neurológicas psiquiátricas.

El mecanismo de producción de s. de Reye cuando se utiliza aspirina en las virosis es todavía desconocido, tampoco se ha identificado algún factor predisponente característico del paciente o alguna enfermedad prodrómica. Es posible que la predisposición genética juegue un rol, ya que se ha descrito un caso de Reye en dos hermanos gemelos, sería una interacción virus-huésped en individuos susceptibles, modificado por un agente xógeno como el AAS.

El síndrome de Reye es una enfermedad poco frecuente pero grave.

El tratamiento de la fiebre en niños, en casos que convenga bajar la temperatura, no debe hacerse con aspirina, los agentes de elección en este grupo etario serían paracetamol o ibuprofeno.

Acción antiinflamatoria: por su acción sobre la síntesis de prostaglandinas y sobre otros procesos celulares e inmunológicos en el tejido conectivo, estas drogas tienen efectos antiinflamatorios, como ya fuera descrito anteriormente.

Acción sobre las plaquetas la ingestión de aspirina por individuos normales prolonga el tiempo de sangría, aun con dosis de 100 mg. Este efecto se debe a la acetilación de la ciclooxigenasa plaquetaria, que queda inhibida toda la vida de la plaqueta (aproximadamente 12 días) porque ésta no posee núcleo para poder sintetizar nueva enzima y no se produce el Tromboxano A₂ que es un potente agregante plaquetario. Esta es la base de la utilización de la aspirina en la prevención del infarto agudo de miocardio.

Efectos adversos

El efecto adverso más común que ocurre con dosis terapéuticas de aspirina es a nivel gastrointestinal, puede producir trastornos como náuseas, vómitos, dispepsia. También puede producir irritación de la mucosa gástrica con erosión, ulceración, hematemesis y melena. Antagonistas del receptor H₂ de la histamina o análogos de Prostaglandina E como el misoprostol pueden utilizarse para tratar el daño mucoso inducido por drogas tipo aspirina. En un 70% de los pacientes puede ocurrir pérdida oculta de sangre por las heces, la pérdida de sangre suave en general carece de importancia clínica, pero en tratamientos prolongados puede producir anemia por deficiencia de hierro. También puede producir hemorragia digestiva pero con menor frecuencia. Algunas personas, con asma o urticaria crónica o rinitis crónica pueden tener mayor incidencia de hipersensibilidad a aspirina, y puede provocar urticaria, otras lesiones de piel, angioedema, rinitis y severo broncoespasmo y disnea. Las personas sensibles a aspirina pueden demostrar hipersensibilidad cruzada con otros AINEs. La aspirina incrementa el tiempo de sangría, disminuye la adhesividad y agregación plaquetaria y altas dosis pueden producir hipoprotrombinemia. La aspirina y otros AINEs pueden

producir hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis u otros trastornos del tejido conectivo. En niños el uso de aspirina ha sido implicado en el síndrome de Reye, teniendo en la actualidad severas restricciones en pediatría, sobre todo en casos de infecciones virales. Usada por vía rectal puede causar irritación.

Intoxicación crónica

Puede producirse cuando se usan dosis altas y por tiempo prolongado. Se denomina **salicilismo**, los síntomas son mareos, tinitus, sordera, sudoración, náuseas y vómitos, cefalea y confusión mental. Pueden controlarse, reduciendo la dosis.

Intoxicación aguda

Los síntomas son hiperventilación, fiebre, cetosis, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica. Depresión del SNC, que puede llevar al coma; colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria. En chicos puede ocurrir somnolencia, acidosis metabólica e hipoglucemia severa. En intoxicación aguda severa, puede intentarse el lavado gástrico, el salicilato remanente puede ser adsorbido por carbón activado. El manejo de fluidos y electrolitos debe ser inmediato con la corrección de la acidosis, fiebre, hipokalemia y deshidratación. Se debe alcalinizar la orina, hacer hemodialisis o hemoperfusión para remover el salicilato del plasma.

Efectos sobre la sangre .

Además de los efectos benéficos de la aspirina sobre las plaquetas, los salicilatos pueden producir efectos adversos sobre la sangre como trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis o pancitopenia. La aspirina también puede producir anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Efectos sobre el tracto gastro-intestinal .

Los datos sugieren que la aspirina puede inducir úlcera gástrica, pero la frecuencia no es clara y no estaría relacionada con la dosis. Todos los AINEs pueden potencialmente causar daño de la mucosa gastrointestinal.

Efectos sobre la audición

Muchos estudios indican que los salicilatos pueden producir tinnitus cuando están en concentraciones de 200 mcg por ml, aunque existen variaciones interindividuales y a veces puede ocurrir con dosis bajas. Los pacientes con disminución preexistente de la audición pueden no experimentar tinnitus a pesar de altas concentraciones del agente.

Efectos en los riñones

Aunque el abuso de combinaciones de A-NEs ha sido implicado en la nefropatía por analgésicos, el daño renal por aspirina sola es raro. (1. New Zealand Rheumatism Association Study. Aspirin and the kidney. Br Med J 1974; 1: 593-6., 2. Walker BR, et al. Aspirin and renal function. N Engl J Med 1977; 297: 1405., 3. Akyol SM, et al. Renal function after prolonged consumption of aspirin. Br Med J 1982; 284: 631-2.; 4. Bonney SL, et al. Renal safety of two analgesics used over the counter: ibuprofen and aspirin. Clin Pharmacol Ther 1986; 40: 373-7.)

Efectos en el hígado

La aspirina puede inducir elevaciones moderadas de transaminasas, generalmente es reversible al retirar la droga. (Lewis JH. Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharm 1984; 3: 128-38. 2. Freeland GR, et al. Hepatic safety of two analgesics used over the counter: ibuprofen and aspirin. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 473-9.)

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de aspirina tienen reacción cruzada con otros analgésicos en general la sensibilidad, es más frecuente en sexo femenino, asma, rinitis, atopía o polipos nasales, alergia a alimentos o colorantes como tartrazina (Kwoh CK, Feinstein AR. Rates of sensitivity reactions to aspirin: problems in interpreting the data. Clin Pharmacol Ther 1986; 40: 494-505.)

Desensibilización

La desensibilización se ha realizado con diferentes protocolos con aspirina oral, incrementando las dosis de aspirina (30 mg) hasta que se obtiene una respuesta alérgica, luego la aspirina es readministrada y se van incrementando las dosis hasta que finalmente una dosis de 650-mg es tolerada.

Después de la desensibilización, la interrupción de la administración continua hace que reaparezca la sensibilización. (Asad SI, et al. Effect of aspirin in "aspirin sensitive" patients. Br Med J 1984; 288: 745-8.; 2. Stevenson DD. Desensitization of aspirin-sensitive asthmatics: a therapeutic alternative? J Asthma 1983; 20: 31-8.

Embarazo y neonato

Los salicilatos cruzan la placenta. Aunque algunos reportes incriminan a la aspirina en la formación de anomalías congénitas no se ha encontrado alguna evidencia de teratogenicidad. El análisis de los datos del "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study" sugiere que el uso de aspirina durante los primeros meses del embarazo cuando el corazón fetal se está desarrollando no está asociado con un aumento de defectos cardíacos, aunque la capacidad de aspirina de producir desagregación plaquetaria puede ser un riesgo potencial de alterar las plaquetas y producir trastornos hemorrágicos en neonatos cuyas madres tomaron aspirina durante el embarazo y complicaciones hemorrágicas de la madre. Sin embargo no hay efectos de significación clínica de hemorragias fetales o neonatales. (1. Slone D, et al. Aspirin and congenital malformations. Lancet 1976; 1: 1373-5. 2. Shapiro S, et al. Perinatal mortality and birth-weight in relation to aspirin taken during pregnancy. Lancet 1976; i.) Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1993

Estenosis rectal

Se ha descrito un caso de estenosis rectal asociado al uso de supositorios que contenían aspirina, codeína y paracetamol (Puy-Montbrun et al, 1990). Los supositorios fueron usados diariamente por 14 días, la estenosis fue acompañada de ulceración de la mucosa y sangrado. El intestino delgado y colon resultaron normales en los diferentes exámenes.

Trastornos del gusto

La aspirina y otros AINEs pueden producir aunque más raramente úlceras orales. La exacerbación de úlceras orales se ha comunicado en una paciente de sexo femenino luego de la administración de estos agentes. La discontinuación del agente ha permitido la

curación de las úlceras bucales. (Kaziro, 1980). Todos los AINEs pueden producir estomatitis, glositis o ulceración lingual. Puede ser debido a una reacción generalizada como el exantema o la hepatitis del síndrome de S. Johnson o eritema multiforme que afecta piel y mucosa. También puede ser debida a la agranulocitosis farmacoinducida.

Pueden producir boca seca e inhibición de la secreción salival. El mecanismo de daño en estas reacciones orales aisladas no está claro, aunque puede deberse a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas, como en el caso de la producción de úlceras gástricas o duodenales. También se puede producir un daño importante si el paciente retiene el fármaco en la boca antes de tragarlo (ulceración), por el efecto químico directo. Las úlceras orales pueden ser lquenoides, es raro que estas úlceras pongan en peligro la vida del pacientes, sin embargo causan considerables molestias.

Los AINEs pueden producir sabor amargo, sabor ácido y halitosis en numerosos pacientes..

Rabdomiolisis

Se ha comunicado rabdomiolisis después de una intoxicación con salicilatos, una mujer de 40 años tomó 40 g de aspirina intentando suicidarse. Tuvo alcalosis respiratoria con acidosis metabólica y se le hizo hemodiálisis para reducir los niveles de salicilatos, se chequearon los niveles fosfoquinasa por dolor muscular. Se diagnosticó rabdomiolisis.

Presión arterial

Algunos ensayos clínicos han mostrado que los antiinflamatorios no esteroideos pueden incrementar la presión arterial de personas normales y de pacientes con hipertensión leve tratada o no con fármacos. Se ha sugerido que podría deberse a inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales, lo que determinaría una más intensa reabsorción tubular de sodio y agua.

Recientemente se publicó un metanálisis de varios ensayos clínicos (769 participantes) con AINEs en los que se media la presión arterial para valorar el efecto de estos agentes sobre la presión y los posibles factores de riesgo. Johnson A., Nguyen T., Day R. Ann Intern Med 1994 122:289-300). Los AI-

NEs incluidos en los ensayos clínicos fueron: indometacina, sulindac, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, diclofena y tiaprofénico. Comparados con placebo los AINEs producen un incremento medio de las cifras presión arterial diastólica y sistólica de 5mm de Hg. El efecto es más evidente en hipertensos tratados con antihipertensivos que en los no tratados o en normotensos. Los resultados aún no son concluyentes. Los AINEs disminuirían el efecto antihipertensivo de todos los agentes utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, aunque el efecto es más notable con los bloqueadores beta adrenérgicos y los vasodilatadores que con los diuréticos. Parecería que todos los AINEs aumentarían la presión arterial en decúbito. Los que producen este efecto con mayor intensidad son indometacina, ibuprofeno, y piroxicam, mientras que el AAS y el sulindac serían los que menos efecto hipertensivo poseen. Estos resultados tampoco son definitivos, se necesitan más estudios. Se cree que además del efecto renal de los AINEs intervendrían otros factores (por ejemplo sobre la resistencia vascular) pero aun no fueron identificados

Sensibilidad cruzada:

Ha sido demostrada sensibilidad cruzada con aspirina y otros AINEs. El ibuprofeno causó un rash urticarial, edema laríngeo en un paciente de sexo masculino, asmático y sensible a aspirina.

Contraindicaciones

La aspirina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos.

Precauciones

Se debe usar con cuidado en pacientes con asma, pólipos nasales, carditis severa, hemofilia o telangiectasias. También en pacientes con hipoprotrombinemia y deficiencia de vitamina K, en disfunción hepática o renal o en pacientes que reciben anticoagulantes. También se debe tener precaución en el primer trimestre del embarazo. Puede ocurrir hemólisis en pacientes con deficiencia genética de G-6-fosfato deshidrogenasa.

Ferraris et al (1988) reportaron que la administración preoperatoria de aspirina puede incrementar la pérdida de sangre posquirúrgica.

ca por lo que debe discontinuarse la aspirina 5-7 días antes de la cirugía.

La aspirina en dosis altas puede agravar el espasmo coronario en angina de Prinzmetal (Miwa et al, 1983).

Cáncer de colon: El uso regular de aspirina está asociado con un riesgo reducido de cáncer de colon. Thun et al (1991) han evaluado 662.424 pacientes adultos y fueron seguidos por 6 años. En 4 personas que usaban aspirina 16 o más veces por mes por un año o más, el riesgo relativo de contraer cáncer de colon disminuyó. Sin embargo, la dieta, obesidad, ejercicios, historia familiar o uso de paracetamol no cambiaron el riesgo de cáncer. El uso de 2 aspirinas por día reduce el riesgo de desarrollar cáncer de colon (60%) o pólipos colónicos en un 70%. La aspirina también se asocia a una reducción del riesgo de contraer cáncer colorectal, Logan et al (1993), y Peleg et al (1994). En otro estudio Gann et al (1993) no hallaron asociación entre la ingesta de aspirina y el cáncer colorectal. Usando datos de Physicians Health Study, donde la aspirina fue usada en dosis 325 mg por día, no hubo diferencias entre el riesgo de desarrollar cáncer de colon comparado con placebo en un seguimiento de 5 años. Es decir que se necesitan mayores estudios para confirmar estos hallazgos.

Usos terapéuticos de los salicilatos

Los salicilatos son analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios. Son útiles en la artritis reumatoidea, osteoartritis, tendinitis, cefaleas, dismenorrea, mialgias y neuralgias.

En la fiebre reumática aguda suprimen la inflamación aguda, pero no el proceso de la enfermedad, ni la inflamación granulomatosa, ni las cicatrices.

Son útiles en la profilaxis de las enfermedades asociadas a agregabilidad plaquetaria (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, isquemia cerebral transitoria etc.) siendo un nuevo uso de estos agentes la prevención del riesgo de infarto primario del miocardio en hombre. El U.S. Preventive Services Task Force recomienda bajas dosis de aspirina en hombres de 40 años de edad con factores de riesgo para infarto de miocardio.

Permeabilidad de bypass aortocoronario

La aspirina en dosis de 100 mg /día por vía oral fue efectiva para prevenir la oclusión de bypass aortocoronario luego de la cirugía. Este agente fue administrado durante 4 meses y la permeabilidad fue mantenida en un 90% de los injertos contra 68% de los tratados con placebo (Lorenz et al, 1984).

Ataques de isquemia transitorios (TIA)

El dipiridamol en dosis de 75 mg en combinación aspirina 325 mg 3 v/día fue efectivo para prevenir el infarto primario y muerte en un estudio controlado de 24 meses de duración, con 2500 con pacientes con diagnóstico de un reciente accidente cerebrovascular de origen aterotrombótico (Anon, 1987a).

La dosis para ataques isquémicos transitorios es de 650 mg 2 v/día o 325 mg 4 v/día (Boyd, 1985).

Infarto de miocardio

Varios estudios indican la eficacia de la aspirina en pacientes con infarto previo, para la profilaxis, prevención o recurrencia del mismo. La aspirina también parece ser efectiva en la prevención secundaria del infarto (IAM) y del infarto de miocardio en pacientes con angina inestable en dosis de 300 a 1500 mg/día, aunque la dosis óptima y la duración del tratamiento aún es controvertida. La FDA recomienda un solo comprimido por día (325 mg) en pacientes con infarto previo y angina inestable para reducir el riesgo de muerte y/o de infarto de miocardio no fatal. Muchos estudios siguieron a los pacientes por 1 y 2 años. Los efectos profilácticos parecen ser mayores en el primer año pocas semanas postinfarto. Los datos sugieren que la aspirina puede administrarse con betabloqueantes en estos casos. (Rumore & Goldstein, 1987).

La aspirina en dosis de 325 miligramos por día fue efectiva para prevenir infarto fatal y no fatal en varones sanos sin historia previa de infarto de miocardio (Anon, 1988; Anon, 1989).

Toxemia del embarazo

Diferentes estudios indican que dosis bajas de aspirina son efectivas para la prevención de la toxemia del embarazo, en mujeres con riesgo de desarrollar toxemia. Las dosis efectivas fueron de 60 a 150 mg/d. Aunque algunos trabajos demuestran que dosis de 20 mg/día pueden ser efectivas para inhibir la ciclooxigenasa plaquetaria y evitar el tromboxano que estaría en desequilibrio en esta patología.

En la **fiebre reumática** aguda los salicilatos disminuyen el proceso inflamatorio agudo, pero no afectan la progresión de la enfermedad, ni la inflamación granulomatosa posterior. Sin embargo, si el paciente tiene insuficiencia cardíaca o carditis grave los AINEs o los corticoides por sus efectos antiinflamatorios inespecíficos pueden reducir la sobrecarga cardíaca. En la fiebre reumática aguda suelen utilizarse dosis de 58 g/día en adultos y en niños 100mg/k/día cada 46 hs, durante una semana, luego se reduce a 60-75 mg/kg/día durante el tiempo que sea necesario.

En la **artritis reumatoidea** los salicilatos son las drogas prototipos para esta afección, producen analgesia, efecto antiinflamatorio que permite

Además, pueden utilizarse como antipiréticos o como analgésicos en dolores leves o moderados como cefalea, artritis, dismenorrea, mialgias, neuralgias, antiagregantes plaquetarios.

Usos locales: el ácido salicílico se usa tópicamente como queratolítico.

INTERACCIONES: los AINEs pueden desplazar del sitio de unión a proteínas a otras drogas. Clínicamente es importante con anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metotrexato y antidepresivos tricíclicos. Se vio que los AINEs pueden interactuar con agentes antihipertensivos e incrementar la presión arterial sobre todo en pacientes hipertensos.

Dosis: La dosis oral recomendada para dolor leve es de 325 a 650 mg c/4h y en artritis reumatoidea es de 2.6 a 5.2 g/día; en la fiebre reumática aguda es de 6 a 8 g/d y para ataques de isquemia transitoria es de 650 mg 2 veces al día . 325 mg de aspirina por día puede disminuir el riesgo de infarto de miocardio en varones de 40 años.

Los pacientes obesos no requieren ajustes de las dosis. (Greenblatt et al, 1986).

Las dosis pediátricas son de 65 mg/kg/d como analgésico. Como antipirético no se recomienda. Se usan dosis de 100 mg/kg/d

en la fiebre reumática. Las dosis pediátricas antiagregantes plaquetarias son de 1 a 2 mg/kg /24 hr, aunque un niño con trombocitopenia idiopática de 5 años recibió 2,5 mg/kg/una sola vez al día

PARACETAMOL

El uso de paracetamol como antipirético incrementó cuando la fenacetina fue sacada del mercado y más recientemente cuando se aceptó ampliamente a la aspirina como agente etiológico del síndrome de Reye, lo cual hizo que este agente (la aspirina) se restringa en su utilización en niños sobre todo en fiebre y enfermedades virales. Es un agente con pocos efectos colaterales, pero también pobres efectos antiinflamatorios y efectos analgésicos y antipiréticos semejantes a la aspirina.

Por ser bien tolerado y carecer de muchos de los efectos colaterales de la aspirina ha ganado un lugar como analgésico casero, aunque las sobredosis agudas de este agente pueden causar daño hepático fatal, en los últimos años ha aumentado el número de intoxicaciones por automedicación. En general, se debe dejar bien claro que el paracetamol posee débiles acciones antiinflamatorias, por más que se aumenten las dosis.

Farmacocinética

El paracetamol es un agente que se absorbe rápido y completamente en el tracto gastrointestinal. Su vida media es de aproximadamente 2 horas después de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es escasa. Cerca de un 60% de la droga se conjuga con ácido glucurónico, el 35% con ácido sulfúrico y cerca del 3% con cisteína, también se producen metabolitos hidroxilados y desacetilados. Los niños poseen menor capacidad para la glucuroconjugación. Una pequeña proporción sufre N-hidroxilación por el citocromo P450 y forma un metabolito intermedio de alta reactividad, en condiciones normales este metabolito reacciona con los grupos sulfhídrilos del glutatión pero en sobredosis se agota el glutatión hepático y los metabolitos reaccionan con los sulfhidrilos de otras proteínas hepáticas y se puede producir necrosis hepáticas.

Efectos colaterales

Respiratorios

El paracetamol puede agravar el broncoespasmo en pacientes sensibles a la aspirina y otros analgésicos. En intoxicaciones severas con paracetamol se puede producir depresión respiratoria central.

Endócrinos

Se ha comunicado *hipoglucemia* especialmente en niños.

PATRÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Reacciones tóxicas y generales: Aunque en las dosis habituales es un agente seguro, se ha comunicado que en pacientes con disfunción hepática importante, o con agentes que modifican las enzimas hepáticas (por ej. etanol), en las mismas dosis se puede agravar la disfunción hasta incluso llevar a una insuficiencia hepática grave.

Hipersensibilidad: Reacciones alérgicas incluyendo urticaria son raras, shock anafiláctico ha sido comunicado en algunos casos.

Efectos inductores de tumor: Los estudios en animales han demostrado que el paracetamol puede ser carcinogénico cuando se utiliza en tiempos prolongados y en altas dosis, aunque no hay datos clínicos disponibles que avalen estos hallazgos.

Hematológicos

Se ha comunicado *trombocitopenia* asociada con anticuerpos circulantes, es muy ocasional pero está bien documentada en los reportes.

En Francia se han comunicado casos de *agranulocitosis*, aunque no parecería haber sido un problema clínico significativo, lo mismo se ha reportado anemia hemolítica en pacientes con deficiencia genética de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Hígado

Induce daño hepático por la acumulación de N-acetil benzoquinoneimina, un metabolito normal producido por la biotransformación del glutatión. La saturación de la vía de detoxificación puede producirse en casos de sobredosis, como se ha evidenciado en estos últimos tiempos en tratamientos prolongados, aunque las dosis fueran normales, en

los pacientes con compromiso de su función hepática.

Existe un relativo margen entre la dosis máxima recomendada de 4 g y la dosis mínima tóxica de 6 g. En casos de sobredosis la insuficiencia hepática puede continuar hacia la necrosis hepática, temprana, y aguda. Si no se instituye rápidamente el tratamiento específico, en un corto intervalo de tiempo de la ingestión de la droga, los daños son irreversibles y la tasa de mortalidad es alta. Los chicos parecen tener una relativa resistencia hacia la hepatotoxicidad del paracetamol, aunque pueden sufrir cambios enzimáticos y metabólicos reversibles.

Gastrointestinales

A dosis normales, el paracetamol, a diferencia de aspirina y otros AINEs, es bien tolerado a nivel gastrointestinal.

Se han comunicado *pancreatitis*, pero solamente relacionadas con sobredosis.

Sistema urinario

La necrosis tubular renal es generalmente asociada a la toxicidad hepática, aunque puede ocurrir sin daño hepático manifiesto. Se ha comunicado nefropatía similar a la de la fenacetina con el uso prolongado del paracetamol.

Piel

Se pueden producir reacciones alérgicas o rash en forma ocasional.

Sobredosis

Hay un estrecho margen entre la dosis diaria máxima normal y la que puede producir daño hepático e insuficiencia hepática aguda. Indudablemente existen personas más susceptibles que otras a la toxicidad del paracetamol. (para algunas personas la dosis tóxica es de 6 g, en cambio otras toleran 12 g)

Síntomas y diagnósticos: Mientras el daño hepático ocurre en horas después de la ingestión, las manifestaciones clínicas aparecen en 24-48 hs. Cuando aparecen los signos primarios, ya está instalada la lesión hepática, por ejemplo tensión y dolor abdominal, seguidos por ictericia. El daño tubular renal ocurre junto al daño hepático, la hiperkalemia y la necrosis muscular. La necrosis muscular se ha demostrado en autopsias en casos fatales, por si misma acentúa el des-

equilibrio electrolítico particularmente la hiperkalemia.

Tratamiento: Debido a que el mecanismo del daño parece ser por depleción de grupos sulfidrilos del glutatión, el tratamiento consiste en el reemplazo temprano de estos grupos administrando metionina o mejor acetilcisteína, por vía oral o i.v.. Es más efectivo si se administra entre las 8-12 horas después de la ingestión de la sobredosis. La única alternativa, es la hemoperfusión con carbón activado y diálisis renal, que puede ser efectiva después de las 18 hs de la ingestión. Cuando más se demore en el tratamiento, mas fatal será el cuadro.

Los niveles de paracetamol inferiores a 200 ug/ml son de buen pronóstico.

Acciones sobre el embarazo:

El paracetamol cruza la placenta. No se han publicado evidencias de efectos teratogénicos, cuando se administra durante el embarazo. Se ha comunicado un caso de muerte fetal después de una sobredosis materna de paracetamol (30g), aunque otro caso de sobredosis de 22,5g en un embarazo de 36 semanas el feto sobrevivió.

Situaciones de riesgo

No se recomienda el uso de paracetamol en pacientes con disfunción hepática severa, en alcohólicos crónicos y en caquexia. La enfermedad hepática crónica estable, no es una contraindicación.

Interacciones

A veces el diflunisal incrementa los niveles de paracetamol, mientras que los anticonceptivos orales incrementan su eliminación renal. Las drogas inductoras enzimáticas hepáticas pueden disminuir el riesgo de toxicidad por el paracetamol.

La administración de AZT con paracetamol produce una inhibición de la glucuronconjugación llevando a una potenciación de la toxicidad hepática de cada droga individual.

Usos Terapéuticos paracetamol

El paracetamol es un sustituto de la aspirina en las indicaciones como analgésico o antipirético, o cuando la prolongación del tiempo de sangría que produce la aspirina sería una desventaja.

DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA: DIPIRONA

La aminopirina e incluso la dipirona o metamizol se han retirado del mercado en numerosos países, debido al riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica que presentan estos agentes.

La dipirona es un analgésico con amplia experiencia de utilización en nuestro país. Ejerce potente efecto analgésico en dolor agudo, traumático o de otro origen. El perfil de seguridad de la dipirona es diferente al de otros AINEs. Sus principales problemas son la agranulocitosis y la anafilaxia aguda. La incidencia de agranulocitosis por cualquier causa es de aproximadamente 4,7 por millón de habitantes por año y el 0,8 por millón de habitantes por año sería por dipirona, (un caso cada 3000 usuarios). Se calcula que en todo el mundo pueden producirse 7000 casos por año de agranulocitosis.

La anafilaxia aguda grave por dipirona, shock anafiláctico o broncoespasmo grave, tiene una incidencia de aproximadamente 1 cada 5000 usuarios.

El riesgo de hemorragia disgestiva aguda por dipirona es bajo.

El cuadro clínico de agranulocitosis comienza con fiebre y escalofríos. Si el paciente no muere por una infección y se suspende rápidamente la dipirona, el cuadro hematológico se revierte en aproximadamente una semana, pero el paciente queda sensibilizado.

Farmacocinética: La dipirona es una prodroga, se hidroliza en el tracto GI a 4-metilaminoantipirina (4-MAA) su metabolito activo, es metabolizado en el hígado a un segundo metabolito activo 4-aminoantipirina (4-AA). Los metabolitos activos son eliminados por orina dentro de las 3 a 5 horas.

La dipirona ha sido asociada con agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica anemia, shock anafiláctico y severas reacciones cutáneas. Otros efectos adversos incluyen severo broncoespasmo, hipotensión, náuseas, vómitos, mareos, cefalea y diaforesis.

Aplicaciones clínicas: La dipirona es un analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Sin

embargo, no se recomienda como analgésico por el riesgo de efectos adversos graves, principalmente agranulocitosis. Su indicación es solamente en el tratamiento de la fiebre severa o fiebre grave no controlada por otras mediadas. Debe administrarse por cortos períodos de tiempo.

La dosis oral efectiva en pacientes con fiebre es de 0.5 a 1 gr 3-4 veces al día con un máximo de dosis de 3 a 4 gramos diarios. (Reynolds, 1994; Sadusk, 1965).

La dipirona no está indicada en el tratamiento del dolor, no ofrece ventajas con otros analgésicos.

Se puede administrar por vía im., s.c. o i.v. en aquellos pacientes que no toleran la vía oral. Las dosis de 0.5 a 1 g. En niños se han usado 20 mg/kg 4 veces al día cuando la fiebre pone en riesgo la vida del niño, otros autores recomiendan 10 a 12 mg/kg 3-4 veces al día.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. Historia de discrasias o presencia de depresión medular.

Se debe tener precaución en pacientes con anemia, asma, insuficiencia hepática o renal, hipertensión o insuficiencia cardíaca, úlcera péptica, porfiria.

Dipirona fue retirada de USA en el año 1979 debido a su toxicidad.

Interacciones:

El uso conjunto con clorpromazina puede producir severa hipotermia.

INDOMETACINA

La indometacina es un potente analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroide, su toxicidad limita muchas veces sus indicaciones en tratamientos crónicos.

La indometacina por vía oral produce actividad antiinflamatoria dentro de los 30 minutos de su ingestión y los picos plasmáticos máximos ocurren en 34 horas. Se une en un 90% a proteínas plasmáticas, se metaboliza por O-demetilación y N-deacilación a compuestos inactivos. La vía más importante es la demetilación, realizada por el sistema

enzimático microsomal, luego la deacilación extramicrosomal y por último glucuronoconjugación, aproximadamente el 10 % de la droga es eliminada sin cambios en la orina. Aproximadamente el 21% - 42% se elimina por heces.

Se excreta por la leche materna y no se recomienda en madres que amamantan. Se han comunicado casos de convulsiones generalizadas en lactantes cuyas madres recibieron indometacina para analgesia.

Se utiliza para el tratamiento del dolor o inflamación moderados a severos: artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, osteoartritis, ataques agudos de gota. La indometacina por vía i.v. suele utilizarse como una alternativa de la cirugía para producir el cierre ductus arteriosus, dentro de los 10 días del nacimiento.

Indometacina tópica

La indometacina aplicada tópicamente fue efectiva y redujo el diámetro de la articulación interfalangeal en 20 pacientes con artritis reumatoidea. Los pacientes recibieron indometacina gel 100 mg/día en 3 aplicaciones o spray 100 mg/día (2.5 ml/día) en 3 aplicaciones por una semana, y luego se entrecruzaron por una semana. Se encontró discomfort local en 1 paciente de cada grupo. (Reginster et al, 1990).

Pacientes geriátricos

Somerville et al (1986) hallaron una fuerte asociación entre AINEs utilizados en personas mayores de 60 años y hemorragias digestivas en un estudio caso-control con 406 pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva por 2 años. Las drogas más comúnmente utilizadas fueron INDOMETACINA, PIROXICAM, NAPROXENO e IBUPROFENO. Se sugiere que las dosis de indometacina deben reducirse en un 25 % en pacientes geriátricos, debido a que los estudios demuestran una disminución en el clearance y un incremento de la vida media de indometacina en personas de edad.

Cierre del ductus

La dosis para el cierre del ductus depende de la edad del infante. Un esquema es administrar dosis de 0.3 mg/kg/día 2 días. Controlar la función renal cada 12-24 horas y la función plaquetaria. Se puede administrar por

vía nasogástrica o i.v., se debe evitar esta última vía si hay oliguria o anuria.

Si el ductus es cerrado o significativamente reducido a las 48 horas después de la primer dosis no son necesarias dosis adicionales. Si el ductus se reabre se pueden dar 2 o 3 dosis como en se indica en el cuadro anterior. Si el infante no responde puede ser necesaria la cirugía.

Si el peso es más de un kg la dosis es de 0.2 mg/kg cada 12 hs. 3 dosis. Si el peso es menor de 1 kg administrar 0.1 mg/kg cada 12 horas 6 dosis. La tasa de infusión debe ser de 20 minutos o más para evitar efectos adversos sobre todo la disminución del flujo sanguíneo cerebral.

En la enfermedad de **membrana hialina** se ha comunicado la eficacia de la indometacina en una sola dosis i.v. de 0.2 mg/kg para prevenir los síntomas de ductus arterioso permeable en infantes prematuros.

La indometacina se utiliza en una enfermedad rara llamada síndrome de Barther que cursa con hiperreninemia, hiperaldosteronismo, hipokalemia, alcalosis hipocloremica, hiperplasia de las células juxtaglomerulares y normotensión. Se ha notado marcada mejoría clínica en estos pacientes con 100 mg/día de indometacina y suplementos de potasio. Varios autores han propuesto que existe una sobre producción de prostaglandinas renales. Aunque existiría un mal manejo del cloro que llevaría a esta situación.

La indometacina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga, que hayan tenido ataques asmáticos, urticaria o rinitis precipitados por aspirina u otros AINE. Los supositorios de indometacina están contraindicados en pacientes con proctitis o sangrado rectal reciente.

Efectos adversos

Un porcentaje elevado de pacientes (35-50%) que reciben indometacina en dosis habituales experimentan efectos indeseables y aproximadamente el 20% debe suspender su utilización.

Los efectos más frecuentes son trastornos de la coagulación, cefalea, úlcera gástrica, sangrado gastrointestinal y nefrotoxicidad.

Puede agravar trastornos psiquiátricos, epilepsia y parkinsonismo. Puede enmascarar

signos y síntomas de infección. La indometacina puede causar cefalea.

Se han comunicado casos de pacientes que desarrollaron púrpura no trombocitopénica. Enfermedad febril con leucopenia ($2700/mm^3$). También puede producir trastornos de la coagulación con petequias y equimosis.

La indometacina puede causar vasoconstricción coronaria por bloqueo de la síntesis de prostaglandinas que son importantes reguladoras del flujo sanguíneo coronario. Puede producir neuropatías con debilidad y parestesias en las manos y pies. Se han reportado casos de delusiones paranoides en pacientes tratados con dosis altas en artritis reumatoidea. También fueron descritos síntomas de ansiedad y desorientación.

Puede producir trastornos hepáticos incluso hepatitis colestásica. Puede producir nefrotoxicidad como otros AINEs.

Puede producir visión borrosa. Se han comunicado casos de depósitos corneales y disminución de la sensibilidad retinal, estos cambios son reversibles al suspender la indometacina.

Embarazo: la indometacina estuvo indicada para producir prolongación del parto en amenaza de parto prematuro, ya que es potente inhibidor de las prostaglandinas que intervienen en el trabajo de parto, pero puede producir cierre temprano del ductus en el feto e hipertensión pulmonar del recién nacido. Se debe tener precaución en el embarazo ya que se han comunicado casos de niños nacidos con disfunción cardiovascular y respiratorios, hipertensión pulmonar persistente, hipertensión, cianosis, taquipnea, también se ha comunicado insuficiencia cardíaca y cierre temprano del ductus. También puede producir retraso en el crecimiento intrauterino.

La mayoría de los efectos adversos de la indometacina son dosis dependientes.

Debido a la gran frecuencia de efectos adversos la indometacina no se debe indicar para tratamientos crónicos, no se usa como antihipertensivo en forma rutinaria, pero ha sido útil en el tratamiento de la fiebre en la enfermedad de Hodgkin, cuando es refractaria a otros agentes.

IBUPROFENO

El ibuprofeno es el prototipo de los derivados del ácido propiónico, se absorbe rápido por

vía gastrointestinal, alcanzando picos máximos en 1-2 hs. El alimento afecta poco la biodisponibilidad de este agente. Se enlaza a proteínas plasmáticas en un 99%, por lo que puede interactuar con drogas que tienen alta afinidad por estas proteínas. Se metaboliza en el hígado, los metabolitos se excretan por orina (cerca del 1% de droga libre). Se administra cada 6-8 horas.

Efectos colaterales: los efectos colaterales primarios son gastrointestinales (náusea, dolor epigástrico precordialgia). Otros efectos colaterales incluyen discrasias sanguíneas, mareos, cefaleas, meningitis aséptica, edema, sangrado GI, nefrotoxicidad, reacciones de piel y ambliopía tóxica.

Usos clínicos: se utiliza en el manejo de la artritis reumatoidea, osteoartritis, dismenorrea primaria y síndromes dolorosos moderados. Los pacientes que no responden a ibuprofeno pueden responder a otros AINEs.

Dosis: en artritis reumatoidea la dosis usual es de 1200 a 3200 mg/día, en dolor moderado 400 mg cada 4 a 6 hs, en dismenorrea primaria 400 mg cada 4 horas. La dosis máxima es de 3200 mg/día.

Dosis pediátrica: 20 mg/kg/día en dosis divididas, no exceder los 500 mg/día en chicos con menos de 30 kg.

En chicos con fiebre de 6 meses a 12 años es de 5 mg/kg si la temperatura es menor a 38.5 °C o 10 mg/kg si la temperatura es mayor. La dosis diaria máxima es de 40 mg/kg.

PIROXICAM

Este agente parece ser semejante a aspirina y al naproxeno en sus acciones. La única ventaja es su vida media larga. Es un agente útil para el tratamiento de la artritis reumatoidea, pero sus efectos colaterales que son frecuentes, muchas veces obligan a la suspensión del tratamiento.

KETOROLAC

El ketorolac es un potente analgésico, antiinflamatorio y antiinflamatorio no esteroide, (AINEs) comparable a los opiáceos, aparentemente sin mayores efectos adversos que otros AINEs. Sin embargo, recientemente, la Secretaría de Salud de Alemania informó al fabricante de Ketorolac la intención de revocar la

autorización para su producción y venta, debido a comunicaciones de efectos adversos serios, como **insuficiencia renal aguda** en pacientes tratados postoperatoriamente, úlceras, hemorragias digestivas, perforación gástrica y duodenal. y reacciones de hipersensibilidad. El fabricante aunque no estuvo de acuerdo con esta opinión, discontinuó la fabricación del producto en Alemania, lo que llama poderosamente la atención.

El Comité de Medicamentos de la Comunidad Económica Europea en 1993, ha propuesto que la forma inyectable (i.m. o i.v.) debe ser revisada precisando las indicaciones, contraindicaciones y dosis máxima. Su indicación debe hacerse por muy corto período de tiempo (2 días) en su administración i.m. o i.v. en el dolor postoperatorio moderado o severo.

A su vez contraindicó su utilización en: Asma, hipovolemia, deshidratación, antecedentes de úlcera péptica o trastornos de la coagulación, hipersensibilidad a los AINEs, en pacientes con pólipos nasales, antecedentes de angioedema, broncoespasmos, tratamiento con litio, embarazo, lactancia, insuficiencia renal moderada o severa, pérdida de sangre en el tracto gastrointestinal, antecedentes de ACV, diátesis hemorrágicas, riesgo de hemorragia postoperatoria, administración de anticoagulantes.

No debe usarse junto con otros AINEs, con terapia anticoagulante (heparina, anticoagulantes orales), ni con la pentoxifilina o el probenecid, tampoco en menores de 12 años.

La dosis inicial (i.v./i.m.) debe ser de 10 mg seguida de 10-30 mg cada 4-6 hs, según necesidad. Dosis diaria máxima en adultos: 90 mg, 60 mg en ancianos.

La duración máxima del tratamiento parenteral: (i.m./i.v.): dos días. En caso de ser transferido el tratamiento a la vía oral el límite máximo de 90 y 60 mg debe ser respetado y no debe administrarse crónicamente.

Medidas adoptadas en relación al Ketorolac en la Argentina

En 1993 la **Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología**

médica (ANMAT) recibió notificaciones de eventos adversos asociados al ketorolac:

Se había notificado un caso de ataxia por Ketorolac, y otro por Diclofenac en pacientes pediátricos. Se debe destacar que la seguridad y eficacia del Ketorolac y el Diclofenac, no han sido aún probadas en la población pediátrica, por lo que se recomienda a médicos y odontólogos **no** prescribir Ketorolac a dichos pacientes.

Ese mismo año se realizó un cambio de prospecto, por parte de todos los laboratorios que comercializan el agente.

El Ketorolac constituye un ejemplo de las medidas de Regulación y Control susceptibles de ser implementadas con el acuerdo oficial y privado valorando el beneficio/riesgo de una medicación.

Prospecto Ketorolac

Acción Terapéutica: Analgésico del grupo de los antiinflamatorios no esteroides (**AINE**).

Indicación: Por vía oral: tratamiento a corto plazo del dolor agudo de moderado a grave. Por vía parenteral: tratamiento a corto plazo del dolor pos-operatorio agudo de moderado a grave.

El Ketorolac no está indicado para el tratamiento de dolores crónicos.

Posología: La dosis diaria se adecuará a la intensidad del dolor aceptándose dosis diaria máxima 90 mg.

Comprimidos: Dosis inicial 10 mg. Dosis de mantenimiento de 10 a 20 mg. cada 6 horas, no debiendo exceder la duración del tratamiento los 5 días. Tratamientos más prolongados han sido asociados con un aumento de la incidencia de efectos adversos graves.

Ampollas: uso por vía intramuscular o endovenosa: Dosis inicial: 10 mg. Dosis subsiguientes: 10 a 30 mg. cada 8 horas. Duración máxima del tratamiento: 2 días. En los pacientes que han recibidos el Ketorolac inyectable y que sean transferidos a comprimidos de 10 ó 20 mg., la dosis diaria combinada no deberá exceder los 90 mg.

Uso por venoclisis: Se aconseja administrar Ketorolac por vía venoclisis utilizando una dilución de 60 mg. en 500 ml. de solución

fisiológica o dextrosa al 5%. La dosis inicial deberá ser de 10 mg. (equivalente a 83,33 ml. de la solución), respetando las dosis diarias máximas especificadas anteriormente.

Reacción adversas: Los efectos adversos, en general, son más frecuentes con el uso prolongado y en altas dosis.

Trastornos gastrointestinales, náuseas, dispepsia, epigastralgia, constipación, diarrea, flatulencia, vómitos, estomatitis.

Otros: edema, hipertensión, rash, prurito, somnolencia, mareos, cefalea, sudoración.

Se han observado con una frecuencia menor al 1% los siguientes efectos adversos: anafilaxia, broncoespasmo, edema laríngeo, edema lingual, hipotensión, enrojecimiento facial, aumento de peso y fiebre. También han sido observados cuadros tales como: urticaria, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Lyell y de Steven Johnson.

Otros efectos adversos graves con riesgo de mortalidad son: hemorragia gastrointestinal, trombocitopenia, hemorragia de la herida post-operatoria, convulsiones, insuficiencia renal aguda.

Precauciones y advertencias: En pacientes con insuficiencia renal, con creatinina plasmática de 1,2 a 5 mg., se deberá disminuir la dosis diaria a la mitad, y con valores superiores a 5 mg. se contraindica el uso de Ketorolac. debe vigilarse atentamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis o nefropatías, así como en aquellos sometidos a intervenciones de cirugía mayor que pudieran haber presentado hipovolemia. No se recomienda su uso como soporte de la anestesia ya que inhibe la agregación plaquetaria, prolonga el tiempo de sangría y no tiene efecto sedante.

No se aconseja su uso en la analgesia obstétrica, ya que por su efecto inhibitor de síntesis de prostaglandinas, puede modificar las contracciones uterinas y la circulación fetal. Se debe tener especial precaución con el uso de Ketorolac pre o intra-operatorio, ya que puede producir hematomas y sangrado de las heridas quirúrgicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Ketorolac. Embarazo, parto y lactancia. Menores de 16 años de edad. Mayores de 65 años de edad. Insuficiencia hepática severa

y/o insuficiencia renal moderada o severa. Úlcera gastroduodenal en evolución o con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva. Pacientes con hemorragias gastrointestinales o cerebrovasculares sospechadas o confirmadas; de aquellos con diabetes hemorrágicas y con hipovolemia o deshidratación aguda. Asma. Pacientes con antecedentes de alergia a otros antiinflamatorios no esteroides, y en particular en aquellos a quienes la aspirina u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandina induzcan reacciones de tipo alérgico; como así también en aquellos que presenten síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema y broncoespasmo.

Interacciones: No administrar conjuntamente con otros antiinflamatorios no esteroides, anticoagulantes. Pentoxifilina. Sales de Litio. Probenecid. Metotrexato.

Advertencia: El MEDICO DEBE EVALUAR CUIDADOSAMENTE LOS RIESGOS POTENCIALES Y LOS BENEFICIOS DEL USO DE KETOROLAC ORAL A LARGO PLAZO (MAS DE 5 DÍAS). LOS PACIENTES DEBEN SER INSTRUIDOS CON RESPECTO A LA APARICIÓN DE SIGNOS RELACIONADOS CON EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES SERIOS, Y DEBEN SER CONTROLADOS MAS CELOSAMENTE QUE SI SE USARAN OTROS AINEs.

Análisis cronológico de los antecedentes del Ketorolac

PAÍS	MEDIDA ADOPTADA	FECHA
España	Cambio de prospecto. Mantener la labor de Farmacovigilancia.	Marzo de 1993
Canadá	Recomendación de los médicos sobre los efectos adversos del Ketorolac	Mayo de 1993
Alemania	Intención de revocar la autorización para la comercialización del Ketorolac para uso parenteral	Junio de 1993
Alemania	El laboratorio Syntex decide retirar de la comercialización el Ketorolac en Alemania	junio de 1993
Organización Mundial de la Salud (OMS)	La OMS procede el alerta N° 34 sobre lo sucedido en Alemania con el Ketorolac	Junio de 1993

En conclusión: como se trata de un agente AINE de elevada potencia analgésica, creemos debe aconsejarse su utilización solo en las siguientes condiciones (hasta que se clarifique la verdadera importancia de sus efectos adversos)

- Solo debe indicarse en dolores intensos **agudos**, no crónicos.
- En el postoperatorio solo debe indicarse si los pacientes tienen una función renal normal y si no hay alteraciones de la hemodinamia renal.
- Aún en estos casos debe monitorearse la función renal y evaluar la hemodinamia renal.
- Debe administrarse por **cortos** períodos de tiempo (no más de 5 días)
- El Ketorolac debe ser una droga de reserva, de uso limitado y estricto control.

Los datos disponibles sobre su seguridad indican que probablemente tiene un margen terapéutico más estrecho que otros fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides.

Inglaterra	Cambio de prospecto	Junio de 1993
Argentina	Cambio de prospecto. Mantener labor de Farmacovigilancia	Julio de 1993
Comunidad Económica Europea (CEE)	Cambio de prospecto	Diciembre de 1993

NABUMETONA

NABUMETONA Se trata de una droga que se absorbe en el tubo digestivo y en el hígado es rápidamente transformado en un metabolito activo que tiene una vida media plasmática de 12 a 36 horas y se excreta por orina. Aunque la nabumetona es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, el metabolito activo tiene una estructura relacio-

nada con el naproxeno y es un potente inhibidor. Algunos estudios experimentales indican que inhibe la isoenzima de la ciclooxigenasa relacionada con la respuesta inflamatoria (ciclooxigenasa 2), pero que casi por el contrario, no inhibe la isoenzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras (ciclooxigenasa 1). A partir de esta observación se ha sugerido que podría ser un AINE con menor toxicidad gastrointestinal. Sin embargo este posible espectro diferenciado de toxicidad no se ha confirmado en la práctica.

En la base de datos del Centro Español de Farmacovigilancia hay 91 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a nabumetona. El perfil de reacciones es semejante al del naproxeno, incluso en la proporción de reacciones digestivas. Las sospechas de reacciones digestivas notificadas para nabumetona incluyen dolor abdominal (26 reacciones), diarrea (6), hemorragia digestiva alta (5), náuseas (5), vómitos (5) y flatulencia (3). Aparat del dolor abdominal, las reacciones más notificadas para nabumetona son cefale (9), erupciones cutáneas leves (8) y urticaria (8). De las 8 reacciones cardiovasculares 3 fueron edemas generalizados.

Seis notificaciones describen reacciones graves que pusieron en peligro la vida el enfermo. Se trata de 2 hemorragias digestivas altas (en una de ellas el enfermo estaba tomando conjuntamente ácido acetil salicílico), 2 perforaciones gástricas notificadas al centro, una pancreatitis y una anemia hemolítica (en un paciente que también recibía piroxicam).

No se puede descartar, ni confirmar, que debido a su acción aparentemente más efectiva sobre la ciclooxigenasa 2, la nabumetona produzca menos efectos adversos gastrointestinales que otros AINEs. Es posible que este perfil farmacológico, si tiene repercusiones clínicas, de lugar a reacciones adversas antes no descritas. Por lo que hay que estar atentos a la aparición de cualquier signo

o síntoma atípico en pacientes tratados con anbumetona y notificarlo.

KETOROLAC

El ketorolac es un AINE que ha sido promovido como analgésico, para el tratamiento de dolor postoperatorio neoplásico, postraumático y musculoesquelético. Hace pocos meses fueron descritas las sospechas de reacciones adversas graves a ketorolac. Hasta ahora el Centro Español de Farmacovigilancia ha recibido 244 notificaciones que describen 441 reacciones. Las reacciones más notificadas han sido hemorragias digestivas altas (69 reacciones, 15,6%), dolor abdominal 49 (11,1%) y erupciones cutáneas leves 20 (4,5%) Doce de las 244 notificaciones frecuentes al ketorolac (4,9%) describen reacciones mortales: hemorragias digestivas altas (8 notificaciones de las que en 2 el paciente también tomaba otro AINE), shock anafiláctico (2), insuficiencia renal aguda (1) y necrosis hepática (1, también tomaba diflunisal).