



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DEL DOLOR

Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Seguridad de los AINE y de los opioides / NSAIDS and opioids safety

Autores / Authors:

María Carmen Benito Alcalá, E. Burches Feliciano

DOI: [10.20986/resed.2017.3644/2017](https://doi.org/10.20986/resed.2017.3644/2017)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Benito Alcalá María Carmen, Burches Feliciano E.. Seguridad de los AINE y de los opioides / NSAIDS and opioids safety . Rev. Soc. Esp. Dolor. 2017. doi: 10.20986/resed.2017.3644/2017.


INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

SEGURIDAD DE LOS AINE Y DE LOS OPIOIDES

NSAIDS AND OPIOIDS SAFETY

M. C. Benito Alcalá¹ y E. Burches Feliciano²

¹Coordinadora de la UDAP. ²Residente de Anestesiología y Reanimación. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

CORRESPONDENCIA:

M.^ª Carmen Benito Alcalá

carbeal1960@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opioides son los dos grandes grupos analgésicos indicados para tratar el dolor agudo moderado-intenso; con una eficacia indiscutible de ambos grupos como analgésicos, presentan efectos secundarios e interacciones que deben ser conocidos y valorados por el personal sanitario para evitar iatrogenia y ajustar nuestra prescripción a un uso seguro y personalizado de la analgesia (1,2), diferenciando su uso crónico del agudo.

También es posible combinar ambos tipos de analgésicos, de forma sinérgica, dentro de lo que conocemos como analgesia multimodal, para conseguir un agonismo analgésico y antagonismo en los efectos indeseables, existiendo ya en el mercado fármacos con estas características (3).

OBJETIVO

Revisar el perfil de seguridad de los analgésicos (opioides y AINE) y las interacciones a evitar, para realizar una adecuada prescripción analgésica, ajustando el perfil de seguridad de cada fármaco a los factores de riesgo de cada paciente.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisiones en EMBASE y PUBMED, actualizadas en septiembre de 2017, con las palabras “seguridad”, “AINE”, “opioides”, “efectos adversos”, y priorizando revisiones y metanálisis. Recopilación de las alertas

publicadas por la AEMPS, EMA y FDA sobre los riesgos de uso de los AINE y opioides y las recomendaciones de uso de los mismos.

AINE

En 1899 Hoffmann sintetizó la aspirina, primer analgésico antiinflamatorio que inhibe la agregación plaquetaria de forma irreversible, y en 1938 Douthwaite y Lintott ya avisaron del riesgo de sangrado gastrointestinal asociado a su ingesta. Sir John Van (Premio Nobel de Medicina en 1982) demostró cómo los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas en 1971 (4), siendo muchos los AINE desarrollados en esos años, entre otros los de mayor uso (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, ketoprofeno, ketorolaco [1^{er} AINE de uso intravenoso]) y el desarrollo posterior de AINE menos lesivos al desarrollar formas isoméricas (como el dexibuprofeno o dexketoprofeno, también administrable vía intravenosa), a la vez que se desarrollaron AINE específicamente inhibidores solo de la ciclooxigenasa inducible (COX2), aprobados por la FDA en 1999.

En 1991 se demostró la existencia de dos isoformas de ciclooxigenasas (COX), a las cuales se les denominó COX-1 y COX-2, ambas codificadas por diferentes genes, con estructuras químicas similares, y que tienen un 60 % de concordancia en la secuencia de aminoácidos y diferente expresión.

Mecanismo de acción

Son un grupo de fármacos con una estructura química muy heterogénea y amplio consumo (Tabla I), que presentan una acción similar (analgésica, antiinflamatoria y antipirética). Todos actúan inhibiendo a nivel central y periférico la transformación del ácido araquínóico a prostaglandinas, a través de la enzima (COX). Son analgésicos periféricos, que presentan dosis techo; no debe sobrepasarse esta dosis ni asociar diferentes AINE, ya que solo conseguiremos aumentar la toxicidad pero no la analgesia.

La inhibición de estas enzimas afecta a las funciones fisiológicas gastrointestinal, plaquetaria, cardiovascular y renal, de forma que los mismos mecanismos de acción responsables de los efectos beneficiosos también generan diferentes riesgos.

Existen dos isoformas periféricas principales de COX: la COX1, constitutiva, presente en mucosa gástrica, riñón y plaquetas, y la COX2, inducida en tejidos como el endotelio vascular o las articulaciones durante la inflamación y procesos neoplásicos (5,6) y una COX 3 central, no inducida, que es donde interactúa el paracetamol, sin que este analgésico se considere AINE. Se localiza a nivel vascular (endotelio plexos coroideos) y encéfalo, además de en corazón, aorta y gastrointestinalmente.

La analgesia se debe principalmente a la inhibición de la COX2, pero esta inhibición conlleva riesgos cardiovasculares, dado que la COX2 genera prostaglandina I2 (PGI2), con actividad cardioprotectora de vasodilatación y antiagregación, su inhibición desequilibra esta cardioprotección (7).

La inhibición de la COX1 se asocia a disminución de la agregación plaquetaria y a mayor toxicidad gastrointestinal (5).

En el ganglio de la raíz dorsal y en la sustancia gris de la médula espinal existen de forma constitutiva la COX 1 y 2, por tanto los AINE pueden jugar un papel importante en la sensibilización central y en el efecto anti-hiperalgésico al bloquear la forma constitutiva a nivel medular y disminuir la producción central de prostaglandina E-2; esto podría explicar el efecto analgésico preventivo de los AINE.

También son claramente ahorradores de opioides en dolor postoperatorio, disminuyendo los efectos indeseables de los mismos.

Los fármacos COXIB presentan un menor riesgo hemorrágico gastrointestinal y un nulo efecto sobre la función plaquetaria; no está demostrado que reduzcan las complicaciones renales (hipertensión, edema y nefrotoxicidad) y los efectos sobre la osteogénesis son aún controvertidos con respecto a los AINE no selectivos (8).

Efectos adversos

Los efectos adversos más importantes y conocidos de los AINE son los que conllevan riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y renales, aunque también pueden ocasionar otros problemas como hepatotoxicidad (4,9) o reacciones de hipersensibilidad graves (10).

Riesgo gastrointestinal

Es el más evaluado (11), siendo la hemorragia digestiva alta (HDA) el efecto indeseable grave más descrito; su riesgo aumenta cuanto mayor es la dosis empleada, con alta morbimortalidad.

En un estudio realizado en 2004 en España e Italia (12), la incidencia de HDA fue de 4 casos por 10.000 individuos-año. El 38 % de los casos eran atribuibles a los AINE, asociados sobre todo a ketorolaco, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y ácido acetilsalicílico, incluso utilizados a dosis bajas.

El dexketoprofeno y el meloxicam presentaban un riesgo moderado y el aceclofenaco, el ibuprofeno y el diclofenaco, a dosis bajas, se asociaron a un riesgo bajo de HDA. Con celecoxib parece existir bajo riesgo, pero esta información hay que tomarla con precaución, pues en el estudio había muy pocos pacientes en tratamiento con este fármaco (12).

El menor riesgo gastrointestinal de los COXIB parece que solo se observa en los primeros 6 meses de tratamiento, aproximadamente. En un ensayo con celecoxib se comprobó que a los 12 meses de tratamiento el riesgo gastrointestinal asociado a este fármaco era similar al del ibuprofeno o el diclofenaco (13). En pacientes con artritis y antecedentes de úlcera gastrointestinal se vio que el uso de COXIB o de diclofenaco con omeprazol tenía resultados similares en cuanto a prevenir un sangrado gástrico recurrente (14). No todos los pacientes precisan profilaxis de gastropatía, considerando factores de riesgo gastrointestinal que conlleven indicación de profilaxis, los referidos en la (Tabla II). Los pacientes con varios de esos factores tienen mayor riesgo de padecer un evento gastrointestinal inducido por AINE (hasta un 9 % superior, después de seis meses de exposición a los AINE).

La AEMPS advirtió concretamente sobre el riesgo gastrointestinal de piroxicam y de ketorolaco en 2007, pasando a ser ambos fármacos de uso solo hospitalario: en 2007 piroxicam (con excepción de la vía tópica) y en 2008 el ketorolaco (15,16).

El piroxicam presentaba mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves respecto a otros AINE. Se determinó que la relación beneficio-riesgo solo era favorable en pacientes con artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, pero nunca como primera línea ni en mayores de 80 años, y considerando siempre la gastroprotección.

El ketorolaco presentó también riesgo renal agudo y solo se mantiene su indicación por vía oral para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. En solución inyectable, además de la indicación anterior, se acepta su uso en el dolor de cólico nefrítico.

Riesgo cardiovascular

- **Infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus:** todos los AINE, excepto el AAS ácido acetyl salicílico), incrementan el riesgo cardiovascular (11,17,18), de IAM (19,20), de ictus (19), de insuficiencia cardíaca y su descompensación (19), así como de fibrilación auricular (20,21). Este riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Sin que exista un periodo de latencia (11), incluso en el 1^{er} mes de tratamiento se ha detectado riesgo (18,22,23).

En 2004 se suspendió la comercialización de rofecoxib (24) por asociarse a graves riesgos de IAM e ictus, según un ensayo (25) realizado con pacientes que, diagnosticados de artritis reumatoide, se comparaba rofecoxib vs. naproxeno, mostrando una incidencia de IAM 4 veces mayor y, posteriormente, también a largo plazo comparado con placebo en la prevención de pólipos, el rofecoxib mostró mayor riesgo de ictus e IAM (26).

El celecoxib mostró un riesgo elevado de incidentes cardiovasculares y muerte si se utilizaba de forma preventiva tanto a dosis de 400 mg/día como de 800 mg/día (27), y la AEMPS emitió una nota de seguridad informando de la aparición de reacciones adversas cardiovasculares y dermatológicas graves asociadas al uso de parecoxib y de valdecoxib (principio activo no comercializado en España) (28).

Con la comercialización de los COXIB en la 1ª década del siglo XXI se inició la publicación y alertas sobre el riesgo cardiovascular de los AINE; todos tienen similar riesgo cardiovascular, siendo el naproxeno el AINE que presenta un perfil cardiovascular más seguro si es necesario prescribir un AINE (29). Debemos considerar que para este riesgo no existe profilaxis a diferencia de lo que sucede con el riesgo gastrolesivo.

Los estudios sobre COXIB frente a placebo confirman incrementos significativos de IAM (Rate Ratio = 1,86; 1,33-2,59) y de eventos vasculares graves (IAM, ictus o muerte vascular) (Rate Ratio = 1,42; 1,13-1,78) (29).

En otro metanálisis (23) se evaluó el riesgo de IAM y muerte súbita con AINE tradicionales, encontrando los siguientes resultados: diclofenaco, RR = 1,40 (IC95 % 1,19 a 1,65); meloxicam, RR = 1,24 (IC95 % 1,06 a 1,45); indometacina, RR = 1,36 (IC95 % 1,15 a 1,61).

- **Elevación de la presión arterial:** todos producen retención de agua y sodio, por ello elevan la presión arterial con un valor promedio de 3/2 mmHg, incrementando el riesgo de accidentes cardiovasculares. Está contraindicando su uso en hipertensos no controlados, sobre todo etoricoxib a dosis altas (30-35).
- **Antecedentes de patología cardiovascular:** los AINE aumentan el riesgo de muerte y estancia hospitalaria por IAM e insuficiencia cardíaca de 3 a 5 veces (36). En postinfartados y factores de riesgo cardiovascular este riesgo se incrementa y contraindica el uso de COXIB (37-40).

El riesgo de insuficiencia cardíaca también contraindica el uso de AINE y COXIB, aumentando el riesgo de ictus aun con protección de AAS, sobre todo a dosis altas y largo tiempo de diclofenaco o aceclofenaco; no se ha demostrado este efecto con naproxeno o ibuprofeno a dosis bajas (400 mg).

Desde 2004 las alertas de la AEMTS y EMA avisa que los COXIB incrementan el riesgo aterotrombótico (41) (IAM, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos).

La incidencia puede aumentar en unos 3 casos de episodios aterotrombóticos por cada 1.000 pacientes y año de tratamiento. En caso de antecedentes de enfermedad cardiovascular el riesgo absoluto es mayor. El diclofenaco a dosis de 150 mg/d se ha asociado con un riesgo de episodios aterotrombóticos comparable al de algunos COXIB. El aceclofenaco se metaboliza a diclofenaco y

tiene un perfil de riesgo trombótico similar a este último (42).

El ibuprofeno a dosis de 2.400 mg/d (máxima autorizada) puede asociarse con aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos, pero no para dosis de 1.200 mg/día o inferiores (41,43).

El dexibuprofeno es el enantiómero activo del ibuprofeno. La dosis de 1.200 mg de dexibuprofeno equivale a 2.400 mg de ibuprofeno y las recomendaciones sobre riesgo cardiovascular para dexibuprofeno 1.200 mg son las mismas que las de ibuprofeno a 2.400 mg (44).

Algunos estudios farmacodinámicos indican que el ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario del AAS. Aunque los datos epidemiológicos disponibles no sugieren que tal interacción resulte clínicamente significativa, no puede excluirse la posibilidad de que el efecto cardioprotector del AAS se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno (44).

El naproxeno a dosis de 1.000 mg/d parece tener menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los COXIB. Aunque, por otra parte, el naproxeno tiene mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno (41,43).

Los datos sobre otros AINE son muy limitados o inexistentes y no puede excluirse que conlleven un aumento de riesgo aterotrombótico (41,44).

Las recomendaciones dadas por la AEMPS para ibuprofeno a dosis ≥ 2.400 mg/d, dexibuprofeno a dosis ≥ 1.200 mg/d, diclofenaco (45), aceclofenaco(42) y COXIB (35) son:

- No usar en patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (II-IV NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular.
- Usar tras considerar el balance beneficio-riesgo si hay factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico) (Figura 1).

Riesgo renal

Los AINE pueden alterar la función renal por inhibición de la COX1 que regula la filtración glomerular y de la COX2 que interviene en la excreción de agua y sal (46-50).

Los usuarios de AINE tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar fallo renal agudo que los no usuarios, sobre todo con hipovolemia, con dosis altas, hay más riesgo relativo, RR = 3,4 (IC95 % 1,6-7,0) que a dosis bajas o medias, RR = 2,5 (IC95% 1,2-5,4) (5).

Se ha estimado que un 8 % de los pacientes con insuficiencia renal subaguda padece nefropatía por AINE (48).

Los síndromes renales causados por los AINE incluyen retención de sodio, edema, aumento de la presión arterial, aumento de peso, fallo cardiaco congestivo, hipercalcemia e insuficiencia renal aguda. Dentro

de los factores de riesgo de alteración renal por AINE se incluyen la disfunción hepática severa, la disfunción renal, el síndrome nefrótico, la edad avanzada, la diabetes, la hipertensión y el fallo cardiaco congestivo (1,11).

El riesgo de fallo renal agudo se duplica con el tratamiento con cualquier AINE, Rate Ratio (RR) = 2,05 (IC95 % 1,61-2,60). Con naproxeno se observó un RR = 2,42 (IC95 % 1,52-3,85) y con celecoxib, RR = 1,54 (IC95 % 1,14-2,09). El ibuprofeno parece estar asociado a bajo riesgo a dosis habituales, aunque aumenta a dosis altas. La Odds Ratio (OR) asociada con las dosis de ibuprofeno \leq 1.200 mg/d, 1.200-2.400 mg/d y \geq 2.400 mg/d fueron, respectivamente, 0,94 (IC95 % 0,58-1,51), 1,89 (IC95 % 1,34-2,67) y 2,32 (IC95 % 1,45-3,71) (48).

Se contraindica el uso de AINE en la insuficiencia renal, con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto. En principio, en pacientes con riesgo renal se debería evitar el uso de AINE (48), y en caso de necesitar tratamiento, parece que el ibuprofeno a dosis de 1.200 mg al día tendría menos riesgo (11).

Hepatotoxicidad

En pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible y monitorizando los niveles de las transaminasas. En pacientes con insuficiencia hepática grave el uso de AINE está contraindicado (Figura 1).

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINE, eritema multiforme, urticaria, antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener mucha precaución antes de prescribir un AINE. El uso de los AINE en estos pacientes se debe individualizar.

La hepatotoxicidad deriva sobre todo de una respuesta inmune, puede también presentarse por sobredosis, ingesta accidental o suicida presentando un fallo hepático agudo.

La sobrecarga metabólica y hepatotoxicidad de otros fármacos como metrotexato, corticoides, antiepilépticos, pueden potenciar este negativo efecto.

Trastornos hematológicos

Pueden causar trastornos hematológicos como la anemia o leucopenia. Los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible y monitorizar los recuentos celulares de forma periódica.

Patología sistémica

En enfermos con lupus eritematoso sistémico se ha comunicado casos de meningitis aséptica, asociada al uso de ibuprofeno, aunque también con el uso de otros AINE (51). La presentación clásica de la meningitis aséptica inducida por AINE incluye fiebre, cefalea y rigidez de nuca, que aparecen desde pocos minutos hasta varias horas después de la ingesta del fármaco. Por ello, en pacientes con lupus se deberá tener en cuenta la posibilidad de aparición de este acontecimiento adverso.

Otros efectos menores: cefalea, mareos, vértigos, somnolencia, son posibles sin gran repercusión en la seguridad de estos fármacos, la dermatitis autoinmune es poco frecuente.

Para un uso correcto de los AINE, hay una serie de recomendaciones claves (Tabla III), que facilitará una prescripción segura.

Interacciones

Derivada de la farmacología de los AINE, absorción gastroduodenal, con alta unión proteica, metabolismo hepático y eliminación renal, interaccionará con cualquier fármaco que compita en su unión proteica con ellos (antidiabéticos orales, fenitoína), modificando su potencia y con los que puedan alterar la coagulación (alcohol, tabaquismo, heparinas, anticoagulantes, corticoides, además de competir con los que se metabolizan a nivel hepático (metrotexate, etc.).

Los AINE se usan con frecuencia de forma crónica en pacientes que presentan patologías concomitantes y polimedicados. Esta circunstancia da lugar a que puedan producirse interacciones más o menos importantes a tener en cuenta. A continuación se recopilan algunas de estas interacciones de AINE con otros grupos farmacológicos (11).

Antihipertensivos

Los AINE pueden aumentar la presión sanguínea por la inhibición de prostaglandinas renales y por el aumento de la retención de líquido, disminuyendo la eficacia de los antihipertensivos. En concreto, pueden dar lugar a aumentos de presión aún mayores con los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (11).

La prescripción concomitante de un IECA o un ARA II junto con un diurético y un AINE (incluidos los inhibidores de la COX2), se conoce como “triple whammy” (49), asociando un incremento de riesgo de fallo renal un 30 % (Rate Ratio = 1,31; IC95 % 1,12-1,53), siendo este aumento de riesgo aún mayor (82 %) en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento (Rate Ratio = 1,82; IC95 % 1,35-2,46) (50).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS son inhibidores del citocromo 2C9 (CYP2C9) que metaboliza algunos AINE como el ibuprofeno y el diclofenaco, por lo que la administración concomitante ISRS y estos AINE puede dar lugar a niveles más altos en sangre de los AINE. También inhiben la adhesión y función plaquetaria, aumentando el riesgo de sangrado (11).

Litio

Los AINE disminuyen la excreción de litio.

Corticoides

Aumenta la toxicidad gastrointestinal y aumenta el sangrado que ambos grupos pueden producir.

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Aumenta el riesgo de sangrado y se recomienda usar antiácidos. El uso crónico de ibuprofeno en pacientes con AAS disminuye la capacidad de este en prevenir eventos cardiovasculares por interferir en la acetilación irreversible del AAS sobre las plaquetas (39).

Los pacientes hospitalizados por enfermedad cardiovascular que estaban en tratamiento con ibuprofeno junto con aspirina tenían un riesgo más alto de mortalidad por cualquier causa (HR = 1,93; IC95 % 1,30-2,87) y por causa cardiovascular (HR = 1,73; IC95 % 1,05-2,84) que los que tomaban solo AAS (52-54).

Los antitrombóticos junto a AINE aumenta el riesgo de trombosis (11,2 frente a 8,3 %) y de hemorragia (4,2 frente a 2,2 %) con relación a los que no toman AINE (53); puede ser que el efecto protector de la AAS desaparece con el uso crónico de ibuprofeno, para evitar esta posible interacción se recomienda tomar el ibuprofeno 8 horas antes que la AAS o 30 minutos después de esta.

Anticoagulantes

Junto a los AINE aumenta el riesgo de sangrado, por ello es mejor evitarlos.

OPIOIDES

Un opioide es cualquier agente endógeno o exógeno que se une a receptores opioides situados principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal.

Pueden ser naturales, semisintéticos o sintéticos, clasificados por su principio químico, por su potencia en mayores o menores, y por su funcionabilidad en agonistas (afín y eficaz), antagonistas (afín, no eficaz) o agonista parcial (afín, eficacia limitada) y agonista-antagonista (respuesta diferente en diferentes receptores).

Pueden ser administrados para todo tipo de dolor (nociceptivo o neuropático) (55) y por cualquier vía (espinal, oral, parenteral, intranasal, sublingual, tópico). Con liberación retardada, inmediata o ultrarápida, permite un versátil uso terapéutico.

La morfina sigue siendo el morfíco base para comparar la potencia de los diferentes opioides agonistas y para hacer rotación entre diferentes opioides es necesario conocer bien la equipotencia de cada opioide y de las diferentes vías (2).

En la escalera analgésica de la OMS están indicados para dolor moderado-intenso, no presenta dosis techo a nivel sistémico (a más dosis más efecto analgésico), solo la aparición de efectos secundarios (2), que pueden llegar a ser graves, limita las dosis a administrar.

Se recomienda (Tabla IV) iniciar los tratamientos con dosis bajas, titulando la dosis según sean pacientes que ya toman otros opioides o no, con diferentes esquemas (56,57), para conseguir un adecuado alivio de dolor, con la dosis mínima efectiva, sin efectos secundarios y así mantener una adhesión adecuada al tratamiento.

Mecanismo de acción

Los receptores opioides son proteínas G acopladas a segundos mensajeros, cuyos ligandos son los opioides. Diferentes genes controlan la expresión de los tres principales tipos de receptores (μ , δ , κ), cuando (58) un receptor opioide resulta activado por su ligando, se inicia la cascada de pasos relacionados con su proteína G (59) que conllevan a una reducción de la excitabilidad neuronal, con la consecuente disminución del tráfico de información nociceptiva en la vía del dolor y el respectivo logro de analgesia (58). Para muchos, la inhibición de la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico se considera la principal acción de los opioides en el sistema nervioso y posee características inhibitorias (60).

Efectos indeseables

Los opioides agonistas provocan una serie de efectos indeseables muy similares en todos ellos, dosis dependiente, que pueden clasificarse por frecuencia o por riesgo vital (2). En algunos casos existe tolerancia con el tiempo, y por ello se recomienda iniciar los tratamientos con dosis bajas y prevenir su aparición profilácticamente (55) sobre todo mayores.

Revisaremos estos efectos por sistemas y diferenciaremos una serie de conceptos asociados a uso de opioides, que en los últimos años han provocado alarma (2) al dispararse el consumo de opioides y muertes, en EE. UU. y Canadá. En España (61), extrahospitalariamente, de 2008 a 2015, se ha disparado el consumo de opioides (83,6 %) (dosis de 7,25 a 13,31 DHD).

Efectos gastrointestinales (GI)

Son de los más frecuentes. Interfieren con la funcionalidad, la calidad de vida y la adherencia terapéutica. Se producen en todo el sistema gastrointestinal por diferentes vías.

- **Disfunción intestinal inducida por opioides (DIIO):** presente en el 87 % de los pacientes oncológicos con opioides fuertes y en el 74 % de los pacientes con opioides débiles. (62). No presenta tolerancia con el tiempo. El 58 % de los pacientes con opioides requiere dos o más laxantes (63). Los síntomas son plenitud gástrica, náusea, vómito, hipo, estreñimiento, diarrea por rebosamiento y, en ocasiones, puede hasta condicionar estados de confusión mental y delirium (64).

Iniciar tratamiento laxante profilácticamente y, si persiste, después de descartar una causa orgánica se pueden rotar opioides. El tramadol, el fentanilo, la buprenorfina y el tapentadol son agentes que tienen menor impacto que la morfina sobre el tracto GI (65).

- **Náuseas y vómitos:** con una alta incidencia (32 %) (2), autolimitado en el tiempo. Los opioides tienen efectos eméticos a través de varios mecanismos (quimiorreceptor, gastrointestinal y vestibular).

Este efecto puede estar presente al inicio de la terapia o en el momento de la escalada de la dosis. En el tratamiento se recomienda metoclopramida, haloperidol y /o clorpromazina y dexametasona como adyuvante (66). La monoterapia no suele ser suficiente, necesitando mezclar diferentes antieméticos que pueden provocar sedación, confusión y extrapiramidalismo (67).

- **Xerostomía:** otro importante efectos indeseable (2), poco clara su causa, puede ser por el bloqueo local de receptores muscarínicos o adrenérgicos en las glándulas salivares o por inhibición de los

centros salivares primarios, que da como resultado la disminución del flujo de los impulsos eferentes a las glándulas salivares (68). Un 51 % de los pacientes que recibe opioides se queja de este efecto adverso (69).

Efectos respiratorios

Los opioides a nivel respiratorio se utilizan como antitusígenos y en el tratamiento de la disnea. La depresión respiratoria es el efecto adverso más grave, poco frecuente. Desarrolla tolerancia rápidamente.

La depresión respiratoria es rara en pacientes “libres de opioides” si se inician con una titulación apropiada, pudiendo existir si hay sobredosificación accidental o voluntaria (2), en lo que se conoce como intoxicación aguda por opioides (IAO), se revierte con naloxona u otros agonistas. En todo caso, la sedación precede la depresión respiratoria, por lo que, para prevenirlo, es importante vigilar el nivel de sedación mediante la escala de Ramsay.

Los agonistas puros o potentes tienen mayor riesgo; el tramadol (opioides atípico) con un mecanismo analgésico dual (débil unión al receptor μ y actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina y serotonina) parece tener poco riesgo de provocar adicción o depresión respiratoria.

La codeína en metabolizadores ultrarápidos puede provocar depresión respiratoria al transformarse en morfina, restringiéndose su uso por la AEMPS (70).

Los agonistas-antagonistas (pentazocina, butorfanol o nalbufina) y los agonistas parciales (buprenorfina) tienen dosis techo en la producción de depresión respiratoria y pueden ser considerados más seguros en personas mayores de 65 años. La buprenorfina (55), que se elimina por vía biliar, presenta un perfil seguro en pacientes con problemas respiratorios, insuficientes renales, o ancianos, de acceso fácil, al no precisar receta de estupefaciente y administrarse vía tópica.

La acción depresora respiratoria varía con la dosis, vía de administración (es máxima por vía endovenosa y mínima por vía oral, epidural o transdérmica) y velocidad de acceso al SNC, que depende de la liposolubilidad. La rigidez de tórax y el edema pulmonar son otros posibles efectos indeseables, solo presente con dosis altas, o reacción anafiláctica.

Efectos en el sistema nervioso central (SNC)

Los efectos adversos en el SNC se categorizan en tres grupos (71):

1. Reducen el nivel de conciencia, produce sedación, somnolencia y trastornos del sueño.

2. Sistema funcional cognitivo (pensamiento, capacidad de reacción, deterioro psicomotor, delirio, alucinaciones, sueños y pesadillas).
3. Efecto tóxico directo de los opioides en las neuronas, que incluye mioclonías, hiperalgesia y la tolerancia (72).

Sobre todo en los tratamientos crónicos hay que conseguir un equilibrio entre eficacia analgésica y la funcionalidad del paciente (2), evaluado a través de las 4 A (analgesia, actividad, adversos efectos y conductas de uso abusivo). Se inicia con dosis bajas, se reevalúa a la 1ª-4ª semana y cada 3 meses de nuevo. Existen diferentes test (COMM [Current Opioid Misuse Measure 7 items], ORT [Opioid Risk Tool 5 items], SOAPP [Screener and Opioids Assessment for Patient with Pain], o ABC [Addiction Behaviors Checklist]) que evalúan el riesgo de adicción o mal uso de los opioides; según estos resultados se estratifica el riesgo y planifican los posteriores controles.

Sistema inmunológico

In vitro se ha comprobado que la morfina y otros opioides perjudican la función quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos y monocitos, reducen las respuestas efectoras de los linfocitos B y T, aumenta la apoptosis de los linfocitos y las células fagocíticas (73-75). *In vivo* también parece indirectamente que la morfina reduce la función de los linfocitos killer y la actividad proliferativa linfocítica en respuesta a mitógenos, con supresión de citocinas inflamatorias y activación del sistema nervioso simpático que se relaciona con la inmunosupresión. De nuevo la buprenorfina y el tramadol parecen ser más seguros en este aspecto (76,77).

Sistema endocrino

Es un efecto de los tratamientos crónicos. Debido a la acción sobre el hipotálamo inhiben la función gonadal (78,79). Provoca un síndrome de hipogonadismo e infertilidad. Revierte al mes de dejar el tratamiento. La buprenorfina puede ser el más indicado para evitar este efecto. También hay insuficiencia suprarrenal (2) y alteración en el metabolismo de la insulina y la glucosa. No parece alterar la función tiroidea.

Otros efectos

El **prurito** es un efecto indeseable, no urgente pero molesto, aparece en el postoperatorio muy frecuentemente sin que la vía de administración influya. En tratamiento crónico desarrolla tolerancia en pocos días (80,81).

Otros efectos que aparecen con el consumo de opioides y son actualmente los que más preocupan son:

- **Hiperalgnesia:** es un proceso pronociceptivo asociado al desarrollo de una sensibilidad anormal al dolor, por cambios moleculares, ante el contacto crónico con opioide, sensibilizando las neuronas del asta posterior y a nivel supraespinal; las neuronas del sistema inhibitorio entran en apoptosis (muerte celular programada) y por otra parte se libera colecistoquinina (un péptido pronociceptivo) en las células de la médula rostro-medial que forman parte del sistema facilitador, favoreciendo la presencia de hiperalgnesia (82).
- **Tolerancia:** estado adaptativo en el cual la exposición al medicamento induce cambios que provoca la disminución de uno o más efectos de la droga en el tiempo. Se manifiesta por la necesidad de incrementar la dosis para alcanzar el mismo efecto, sin que haya progresión de la enfermedad (83-86).
- **Dependencia física:** se manifiesta por el síndrome de abstinencia al suspender el tratamiento, reducir dosis o dar antagonistas.
- **Síndrome de abstinencia:** aparece al suspender o reducir dosis de opioide u otra droga, consumida largo tiempo o dosis elevadas, acompañado de trastornos fisiológicos, por una sobre-regulación del AMPc y de mecanismos noradrenérgicos en el locus ceruleus y otras regiones del cerebro que controlan funciones somáticas (87). Si no es tratado a tiempo se pone en riesgo la vida del paciente. Hay que volver a administrar el opioide de base u otro que facilite la retirada progresiva del mismo. También son útiles los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos (clonidina) y los antagonistas de los opioides, como naltrexona y naloxona.
- **Adicción:** enfermedad neurobiológica primaria y crónica con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Parecido a la dependencia física, puede acompañarse de distorsión en el pensamiento, principalmente negación, y tendencia a la recidiva, después de la recuperación (88). Se manifiesta como ansiedad, somatización, depresión y disfunción social.

En tratamiento de dolor crónico no oncológico no es fácil determinar la prevalencia; según algunos puede haber una tasa de adicción entre 2-6 % (89), y otros refieren tasa de uso inapropiado variable entre el 3 y el 19 % (90-93), existiendo aún una gran laguna en este aspecto. No hay que olvidar que los opioides son analgésicos de amplio espectro que afectan a una gran cantidad de sistemas orgánicos e influyen en una gran cantidad de funciones corporales (94).

- **Pseudoadicción:** comportamiento existente cuando el dolor no es tratado adecuadamente. Es un síndrome iatrogénico, se equivoca con la adicción y se resuelve al administrar la analgesia adecuada.
- **Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO):** su aparición debe a la acumulación de metabolitos tóxicos, principalmente el M3 glucurónido de la morfina. Este metabolito produciría hiperexcitabilidad neuronal y neurotoxicidad, con desarrollo de alteraciones cognitivas, delirium, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia. Especialmente vulnerables a estos efectos son los pacientes mayores o con factores de riesgo, como insuficiencia renal o deshidratación (95). Más frecuente en pacientes oncológicos, su tratamiento es complejo, iniciándose con la prevención. Se deben descartar otros cuadros orgánicos. Hay que tratar los factores precipitantes y retirar el opioide en uso sustituyéndolo por otro equipotente (rotación opioide).

Efectos adversos poco frecuentes

Existen unos efectos que se han descrito relacionados con ciertos opioides (94), entre ellos la pérdida auditiva neurosensorial debida a polimorfismos genéticos asociada a la hidrocodona.

La metadona también se ha relacionado con alteraciones cardiacas, prolongación del QT y *torsades des pointes*, que asocia una mortalidad del 17 %, por ello en estos casos se recomienda realizar controles ECG.

La morfina y los opioides que liberan histamina pueden producir vasodilatación e hipotensión, que se compensa por antagonistas histamínicos y con naloxona. La estimulación parasimpática también produce bradicardia en general, con excepción de la meperidina que produce taquicardia.

Farmacogenética

La farmacogenética es importante para conocer la respuesta individual de cada paciente (95-97) al tratamiento con opioide, anticipándonos a su respuesta, sobre todo para los opioides que tienen metabolitos activos.

La codeína (70) y el tramadol son claro ejemplo de esta variable potencia, influenciados por el isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. La morfina y la buprenorfina (un agonista-antagonista de los receptores opioides) no parecen estar influidas por la actividad de CYP2D6.

Los metabolizadores ultrarrápidos de estos opioides débiles pueden llegar a presentar depresión respiratoria (la codeína se metaboliza a morfina), al igual que el tramadol (se metaboliza a M1- mono-O-desmetil tramadol), con mayor afinidad por los receptores opioides que el compuesto original; por ello se prolonga la analgesia.

Interacciones

Casi todos los opioides tienen metabolismo hepático y eliminación renal, por tanto en los pacientes con insuficiencia en estos órganos hay que tener la precaución de reducir dosis y alargar los tiempos de administración (2). La asociación de AINE, paracetamol y opioides es una posibilidad terapéutica útil que aumenta la analgesia, permitiendo reducir dosis (98).

Los fármacos que interactúan con los enzimas hepáticos también interaccionan con los opioides.

Los depresores del sistema nervioso (alcohol, benzodiazepinas, hipnóticos, antidepresivos y IMAOS) potencian los efectos depresores de los opioides, por ello es peligroso asociarlos (2).

La asociación de opioide y antidepresivos puede generar un síndrome serotoninérgico que se manifiesta como agitación, alucinaciones o estado de coma, inestabilidad autonómica (tales como taquicardia, presión arterial baja, hipertermia, sudoración excesiva), anomalías neurológicas (tales como hiperreflexia, incoordinación o rigidez), y/o náuseas, vómitos o diarrea. Puede iniciarse a las pocas horas o días y desaparece al retirar el fármaco.

CONCLUSIONES

Como con cualquier fármaco, los analgésicos también tienen efectos secundarios que pueden ser leves o graves, incluso mortales, por tanto hay que conocer los riesgos que cada fármaco presenta y ajustarlos al perfil de riesgo de los pacientes. El mayor consumo de estos ha motivado un aumento de alertas y preocupación por los incidentes que se publican, haciendo que nuestra práctica se deba ajustar a una estratificación del perfil de riesgo de paciente para proporcionarle el mejor tratamiento posible, de acuerdo a los consensos acordados por diferentes expertos y guías de actuación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lanás A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Pérez-Aísa A, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document

elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol Hepatol* 2014;37(3):107-27. DOI: 0.1016/j.gastrohep.2013.11.014.

2. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin KV, Trescot AM, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines *Pain Physician* 2017;20(2S):S3-S92.
3. Montero A, Bertolotti M, Contini MP, Guerrero C, Nizzardo A, Paredes I, et al. Tramadol hydrochloride 75 mg/dexketoprofen 25 mg oral fixed-dose combination in moderate-to-severe acute pain: sustained analgesic effect over a 56-h period in the postoperative setting. *Drugs Today (Barc)* 2017;53(6):339-47. DOI: 10.1358/dot.2017.53.6.2636487.
4. Oscanoa-Espinoza TJ. Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(2):172-9.
5. Hunter TS, Robison C, Gerbino P. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care* 2015;21(7 Suppl):S139-47.
6. Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(4):957-64. DOI: 10.1111/bcp.13048.
7. Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116(1):4-15.
8. Gajraj NM, Joshi GP. Role of cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23(1):49-72.
9. Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013;17(4):643-56. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.009.
10. Pham DL, Kim JH, Trinh TH, Park HS. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J Intern Med* 2016;31(3):417-32. DOI: 10.3904/kjim.2016.085.
11. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1061-75. DOI: 10.2147/TCRM.S79135.
12. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27(6):411-20.
13. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
14. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent ulcer Bleeding in Patients with Arthritis. *N Engl J*

Med 2002;347(26):2104-10.

15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa Piroxicam: finalización del arbitraje europeo con nuevas restricciones de uso y paso a diagnóstico hospitalario. Ref.2007/1; 2007.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa Ketorolaco: cambio a medicamento de uso hospitalario. Ref.2007/02; 2007.
17. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol ther* 2007;25(8):913-24.
18. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Sept, 2015.
19. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. For the coxib and traditional NSAID trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382(9894):769-79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
20. García-Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(20):1628-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.041.
21. De Caterina R, Ruigómez A, Rodríguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170(16):1450-5. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.305.
22. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol ther* 2009;85(2):190-7. DOI: 10.1038/clpt.2008.204.
23. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44.
24. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®). Ref: 2004/10; 2004.
25. Bombardier C, Morrissey S, Drazen JM. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(26):1520-8.
26. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. For the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) trial Investigators. Cardiovascular Events Associated with

- Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
27. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®). Ref: 2004/15; 2004.
 28. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Parecoxib (Dynastat®): riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (Bypass) y reacciones dermatológicas graves. Ref: 2004/17; 2004.
 29. Kearney P, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson J, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302-8.
 30. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(12):2332-34. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
 31. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153(4):477-84.
 32. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(4):289-300.
 33. Messerli FH, Siczrovsky T. Does the pro-hypertensive effect of cyclooxygenase-2 inhibitors account for the increased risk in cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96(6):872-3.
 34. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of etoricoxib-containing medicines. EMEA/329177/2008.
 35. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: Nuevas restricciones de uso. Ref: 2005/05;2005.
 36. Gunnar H. Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. *Arch Intern Med* 2009;169(2):141-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.525.
 37. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cycloxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(25):2906-13.
 38. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123(20):2226-35.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671.

39. Antman E, Bennett J, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert K. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115(12):1634-42.
40. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J thromb Haemost* 2015;13(5):708-18. DOI: 10.1111/jth.12855.
41. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios(Web). Nota informativa. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales. Ref: 2006/10; 2006.
42. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Ref: MuH (FV) 15/2014; 2014.
43. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Ref: MuH (FV) 2012/15; 2012.
44. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Ref: MuH (FV) 4/2015; 2015.
45. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. Ref: MuH (FV) 2013/16; 2013.
46. Schneider V, Lévesque LE, zhang B, Hutchinson t, Brophy JM. Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164(9):881-9.
47. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000;151(5):488-96.
48. Horackova M, Charvat J, Hasa J, Forejt J, Kvapil M. Lifethreatening renal failure caused by vasomotor nephropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004;24(4):117-22.
49. Loboz KK, Shenfeld GM. Drug combinations and impaired renal function - the «triple whammy». *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(2):239-43.
50. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525. DOI: 10.1136/bmj.e8525.

51. Hidalgo A, Cardenas R, Najem N, Canto G. Ibuprofen, aseptic meningitis, systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 2004;122(17):678-9.
52. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361(9357):573-4.
53. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, Fosbøl E, Sørensen R, Hansen ML, et al. Association of NSAID use With Risk of Bleeding and cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic therapy After Myocardial Infarction. *JAMA* 2015;313(8):805-14. DOI: 10.1001/jama.2015.0809.
54. FDA Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Information for Healthcare Professionals: Concomitant use of Ibuprofen and Aspirin. New Information, Aug 9; 2006.
55. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8(4):287-313. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x.
56. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84(5):587-93.
57. García del Pozo J, Carvajal A, Vilorio J, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(4):411-5.
58. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S133-53.
59. Goodsell DS. The molecular perspective: morphine. *Oncologist* 2004;9(6):717-8.
60. Chahl LA. Experimental and clinical pharmacology: opioids-mechanisms of action. *Australian Prescriber* 1996;19(3):63-5.
61. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. U/OPI/V1/13022017; 2017.
62. Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998;12(5):375-82.
63. Pappagallo M, Stewart W, Woods M. Constipation symptoms in long-term users of opioid analgesic therapy. Poster-Abstracts. American Pain Society Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, October 21-24, 1999.
64. Tamayo A, Díaz-Zuluaga P. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *AAHPC Bulletin* 2007;8:6-7.

65. Tamayo AC, Diaz-Zuluaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2004;12(9):613-8.
66. Waller A, Caroline NL. Nausea and vomiting. *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 183-95.
67. McNicol E. Opioid side effects and their treatment in patients with chronic cancer and noncancer pain. *J Pain* 2008;22(4):270-81. DOI: 10.1080/15360280802537225.
68. Gotrick B, Akerman S, Ericson D, Torstenson R, Tobin G. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. *J Dent Res* 2004;83(5):393-7.
69. Mercadante S, Calderone L, Villari P, Serretta R, Sapio M, Casuccio A. The use of pilocarpine in opioid-induced xerostomia. *Palliat Med* 2000;14(6):529-31.
70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Nota informativa. Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría. Ref.: MUH (FV) 3/2015; 2015.
71. Clausen TG. International opioid consumption. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* January 1997;41(1):162-5.
72. Vella-Brincat J, Macleod AD. Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21(1):15-25.
73. Singhal P, Kapasi A, Reddy K, Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. *Adv Exp Med Biol* 2002;493:127-35.
74. Singhal PC, Sharma P, Kapasi AA, Reddy K, Morgy M. Morphine enhances macrophage apoptosis. *J Immunol* 1998;160(4):1886-93.
75. Singhal PC, Kapasi AA, Reddy K. Morphine promotes apoptosis in Jurkat cells. *J Leukoc Biol* 1999;66(4):650-8.
76. Bilfinger TV, Fimiani C, Stefano GB. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *Int J Cardiol* 1998;64(Suppl 1):S61-S66.
77. Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004;110(1-2):385-92.
78. Daniel HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained action prescribed opioids: Evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *The Journal of Pain* 2006;7(12):901-7.
79. Colameco S, Coren J. Opioid-induced Endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109(1):20-5.
80. Abs R, Werhelts J, Maeyaut J. Endocrine consequences of long-term intrathecal administrations of opioids. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2215-22.

81. Rawel N. Opioides en el dolor agudo. En: Stein Ch. Opioides en el control del dolor Aspectos Básicos y clínicos: Ed MASSON S.A.; 2001. p. 239-60.
82. Xie JY, Herman DS, Stiller CO, Gardell LR, Ossipov MH, Lai J, et al. Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2005;25(2):409-16.
83. Cady J. Understanding opioid tolerance in cancer pain. *Oncol Nurs Forum* 2001;28(10):1561-8.
84. South SM, Smith MT. Analgesic tolerance to opioids. *Pain Clinical Updates – IASP*; 2001.
85. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol* 2008;154(2):384-96. DOI: 10.1038/bjp.2008.100.
86. Hernández Delgadillo GP, Cruz SL. Mecanismos de tolerancia analgésica a los opioides. *Salud Mental* 2005;28(3):22-31.
87. Cessellin F. Opioids and anti-opioid peptides. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9(5):409-33.
88. Hernández J, Moreno C. Opioides en la práctica médica. Adicción a opioides en el manejo del dolor crónico. *ACED, Bogotá* 2009;190-192.
89. Fields HL. Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic non-malignant pain? *Pain* 2007;129(3):233-4. DOI: 10.1016/j.pain.2007.02.016.
90. Fishbain DA, Rosomo HL, Rosomo RS. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1992;8(2):77-85.
91. Hoffmann NG, Olofsson O, Salen B, Wickstrom L. Prevalence of abuse and dependency in chronic pain patients. *Int J Addict* 1995;30(8):919-27.
92. Passik SD, Kirsch KL. Managing pain in patients with aberrant drug-taking behaviors. *J Support Oncol* 2005;3(1):83-6.
93. Rossenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16(5):405-16. DOI: 10.1037/a0013628.
94. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S105-20.
95. Cid ML. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev Soc Esp Dolor* 2008;8:521-26.
96. Obeng O, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy* 2017;37(9):1105-21. DOI: 10.1002/phar.1986.
97. Hajj A, Khabbaz L, Laplanche JL, Peoc'h K. Pharmacogenetics of opiates in clinical practice: the visible tip of the iceberg. *Pharmacogenomics* 2013;14(5):575-85. DOI: 10.2217/pgs.13.13.

98. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2017;16(5):CD012508. DOI: 10.1002/14651858.CD012508.pub2.

Prepublicación

Tabla I. Diferentes familias de AINE y evolución del consumo.

	2013	2014	2015	2016
Total derivados del ácido propiónico	28,57	28,90	26,17	26,79
Ibuprofeno	18,27	17,53	14,04	13,67
Naproxeno	6,12	7,07	7,81	8,56
Dexketoprofeno	2,51	2,66	2,73	2,99
Naproxeno y esomeprazol	1,29	1,30	1,34	1,33
Dexibuprofeno	0,31	0,29	0,22	0,21
Ketoprofeno	0,04	0,03	0,03	0,03
Flurbiprofeno	0,03	0,02	< 0,01	< 0,01
Total Coxibs	6,75	6,42	6,15	6,06
Etoricoxib	3,35	3,50	3,46	3,60
Celecoxib	3,22	2,92	2,69	2,46
Total derivados del ácido acético	6,46	5,45	4,45	4,12
Diclofenaco	4,88	4,10	3,37	3,15
Aceclofenaco	1,01	0,85	0,64	0,57
Indometacina	0,41	0,37	0,33	0,30
Diclofenaco combinaciones	0,16	0,13	0,11	0,10
Total Oxicams	1,10	0,96	0,80	0,76
Meloxicam	0,68	0,59	0,50	0,47
Lornoxicam	0,38	0,32	0,26	0,25
Tenoxicam	0,03	0,04	0,03	0,03
Piroxicam	0,01	0,01	0,01	0,01
Total Otros AINE y antirreumáticos	0,22	0,19	0,16	0,15
Nabumetona	0,18	0,15	0,12	0,11
Ácido niflumico	0,03	0,03	0,03	0,03
Isonixino	0,01	0,01	0,01	0,01
Morniflumato	< 0,01	< 0,01	< 0,01	-
Oxaceprol	< 0,01	< 0,01	-	-
Total fenamatos	0,01	0,01	0,01	0,01
Ácido mefenámico	0,01	0,01	0,01	0,01
Total butilpirazolidinas	0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Fenilbutazona	0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Total general	43,12	41,93	37,74	37,89

Tabla II. Factores de riesgo gastrointestinal que implican profilaxis.

Edad > 60 años (más marcado a partir de los 70)
Historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal
Uso concomitante de anticoagulantes o corticoides
Dosis alta de un AINE (más del doble de la habitual)
Terapia dual con ácido acetil salicílico (AAS) y clopidogrel
Presencia de dispepsia o enfermedad de reflujo gastroesofágico
Tabaquismo o consumo de alcohol

Figura 1. Factores de riesgo para AINE y estratificación.

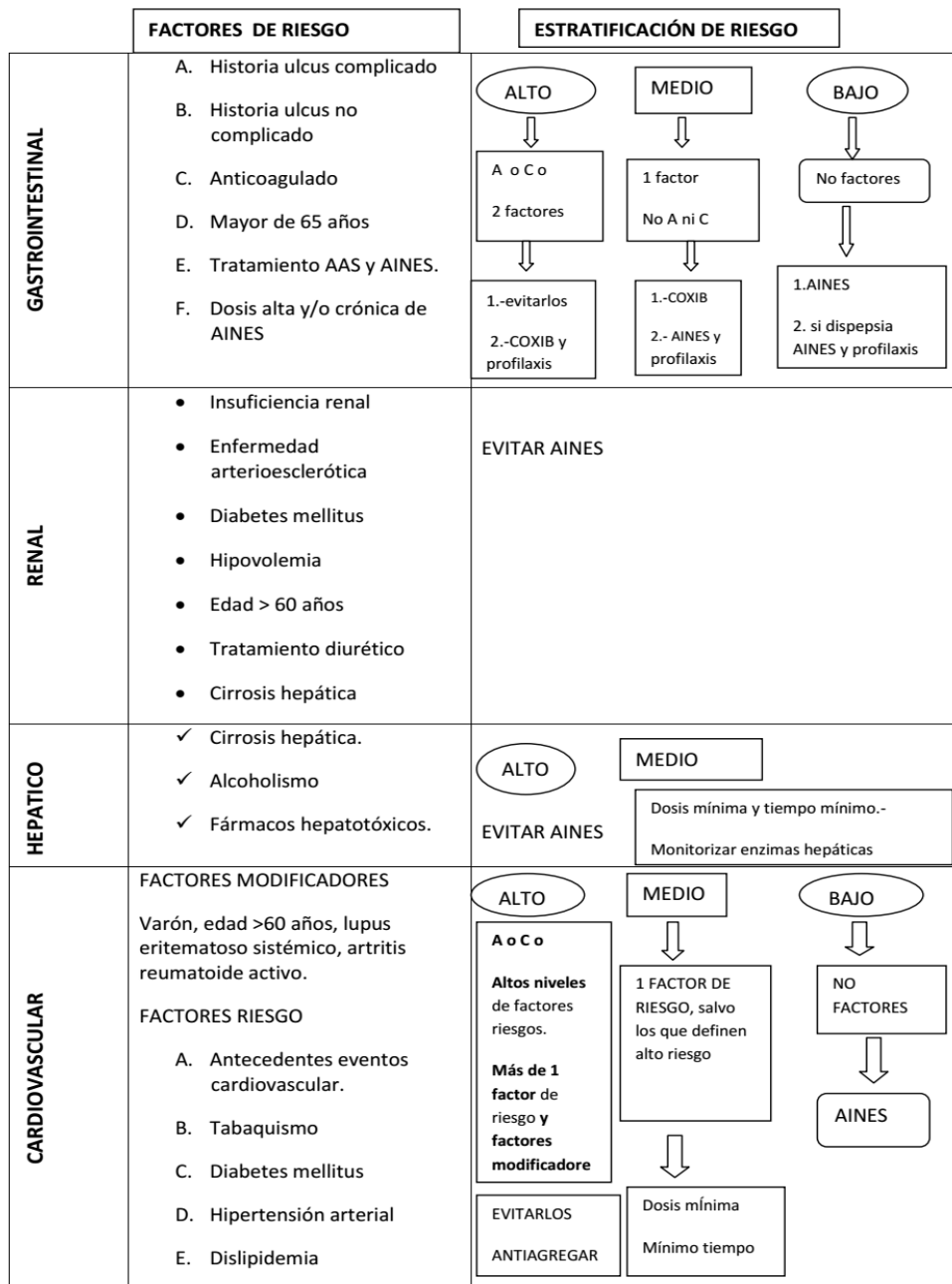


Figura 1. Factores de riesgo para AINES y estratificación .

Tabla III. Recomendaciones para el adecuado uso de AINE.

– Si es necesario y no hay otras alternativas, utilizar dosis mínima eficaz y menos tiempo posible, ciclos cortos. Evitar la cronificación y reevaluar
– En ancianos, se debe pautar inicialmente la mitad de la dosis estándar y escalar la dosis solo en caso de necesidad, dado que la toxicidad de los AINE es dosis-dependiente
– Valorar riesgo gastrointestinal cardiovascular, renal y estratificarlo seleccionando el AINE según perfil de seguridad del fármaco y factores de riesgo del paciente
– Perfil seguro cardiovascular naproxeno – Perfil seguro gastrointestinal coxib-ibuprofeno-diclofenaco
– Gastroprotección solo en pacientes de riesgo (omeprazol 20 mg/24 h) – No existe cardioprotección
– No asociar AINE ni duplicar dosis (aumenta la toxicidad, no la analgesia)
– Sí asociar con opioides (efecto sinérgico)
– Cuidado en pacientes polimedicados y comorbilidad (interacciones anticoagulados, antidiabéticos, etc.) (insuficiencia hepática-renal-cardiovascular evitarlos) antiagregados y anticoagulados mejor coxib

Tabla IV. Recomendaciones para adecuado uso de opioides.

<ul style="list-style-type: none">- Valorar indicación, si no efectivo retirada escalonada
<ul style="list-style-type: none">- Inicio dosis mínimas (titulación) dosis eficaz, sin efectos secundarios- Diferenciar si el paciente no ha tomado opioide nunca- Morfina oral (rescate 10-20 % de la dosis dada en 24 horas)
<ul style="list-style-type: none">- Profilaxis antiemesis y estreñimiento
<ul style="list-style-type: none">- Test para cuantificar riesgo de mal uso de opioide y justar vigilancia- Evitar tóxicos (alcohol, tabaquismo)- Interacciones con depresores del sistema nervioso central y antidepresivos, antihistamínicos, antimigrañosos- Reevaluar al paciente entre 1ª-4ª semana y cada 3 meses (si el tratamiento es crónico no oncológico valorar funcionalidad y calidad de vida del paciente: 4 A (analgesia, actividad, adversos efectos y adicción)