

Efectos indeseables de los analgésicos y antiinflamatorios de comercialización reciente

Desde 1991 se han comercializado cuatro nuevos fármacos con efectos analgésicos y/o antiinflamatorios; se trata del aceclofenac, ketorolac, nabumetona y tramadol. En una nota breve ya anunciamos la comercialización de los dos primeros (véase *Butlletí Groc* 1992;5:7); posteriormente describimos algunos efectos indeseables graves de ketorolac (hemorragia digestiva, insuficiencia renal aguda y reacciones de hipersensibilidad, algunas de ellas con desenlace mortal), así como las recomendaciones de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia sobre el uso de este fármaco (véanse *Butlletí Groc* 1993;6:3 y *Butlletí Groc* 1994;7:11-13). Dado que el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ya ha recibido un número considerable de sospechas de reacciones adversas en enfermos tratados con estos fármacos, hemos considerado oportuno presentar su perfil.

Aceclofenac

El aceclofenac es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) relacionado estructuralmente con el diclofenac. Pero es más caro y no parece aportar ninguna ventaja terapéutica sobre los demás AINE de la misma familia.¹

En la base de datos del SEFV hay 210 notificaciones que describen 359 sospechas de reacciones adversas a aceclofenac; una cuarta parte (53; 25,2%) se ha originado en Cataluña. La reacción notificada con mayor frecuencia ha sido dolor abdominal (incluye epigastria y dispepsia) (42; 12,3% del total) seguida de erupciones cutáneas leves (eritematosas o maculopapulares; 29; 8,5%) y edema facial (14; 4,1%). Veintidós de las 41 reacciones que han afectado el sistema nervioso central y autónomo son mareo (12) o vértigo (10). Por otro lado, se han notificado seis casos de

hepatitis, cinco en enfermos que sólo tomaban aceclofenac y otro en uno que había tomado droxicam y aceclofenac, sucesivamente. Seis notificaciones describen una vasculitis alérgica; hay que recordar que otros AINE (como el alclofenac) tuvieron que ser retirados del mercado porque producían reacciones cutáneas graves.² Así pues, hay que estar atento a esta posible señal.

Si se compara el aceclofenac con el diclofenac (1.132 notificaciones, 2.107 reacciones), se observa que en la base de datos hay una proporción superior de reacciones digestivas atribuidas a diclofenac (45,8% de las sospechas de reacciones a este fármaco) que a aceclofenac (29,5%) (véase la figura 1). En cambio, la proporción de sospechas de reacciones cutáneas y sobre SNC por aceclofenac recibidas (21,4% y 11,4%, respectivamente) es superior a las de diclofenac (18,6% y 6,9%, respectivamente).

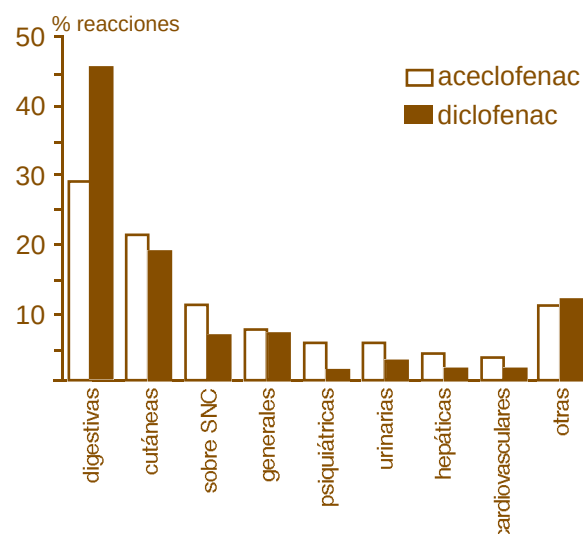


Figura 1.- Distribución de las sospechas de reacciones adversas notificadas a aceclofenac (n=359) y diclofenac (n=2.107), por órganos y sistemas.

Doce notificaciones (5,7% de todas las referentes a aceclofenac) describen cuadros clínicos graves (que pusieron en peligro la vida del enfermo); de éstas, seis (15 reacciones) son hemorragias digestivas altas; las otras seis describen anuria e insuficiencia renal aguda; púrpura y trombocitopenia; ausencias; ictericia y hepatitis; angioedema, disnea e hipotensión, y úlcera perforada. Además, se ha notificado una hemorragia digestiva mortal en un enfermo que había tomado, simultáneamente, aceclofenac, ketorolac y ácido acetilsalicílico.

Nabumetona

La nabumetona es el último antiinflamatorio no esteroide (AINE) comercializado en España. Se trata de un profármaco que se absorbe en el tubo digestivo y, en el hígado, es rápidamente transformado en un metabolito activo que tiene una semivida plasmática de 12 a 36 horas y se excreta por la orina.³ Aunque la nabumetona es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, el metabolito activo tiene una estructura química relacionada con el naproxeno y es un inhibidor potente. Algunos estudios experimentales indican que inhibe el isoenzima de la ciclooxigenasa relacionado con la respuesta inflamatoria (ciclooxigenasa 2) pero que, por el contrario, casi no inhibe el isoenzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas protectoras (ciclooxigenasa 1); a partir de esta observación se ha sugerido que podría ser un AINE con menor toxicidad gastrointestinal.⁴ Sin embargo, este posible espectro diferenciado de toxicidad no ha sido confirmado en la práctica clínica.

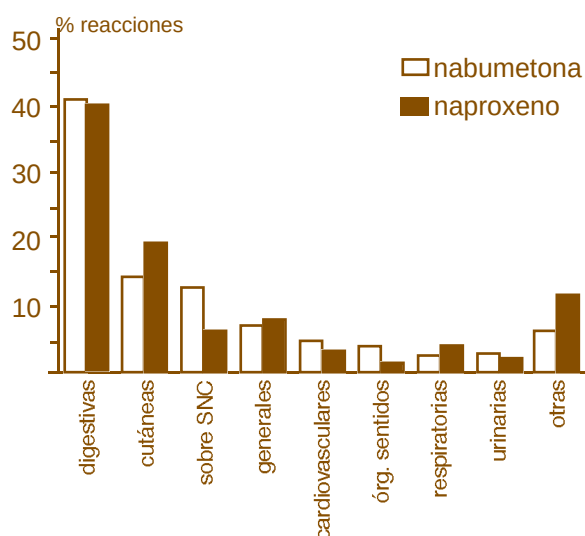


Figura 2.- Distribución de las sospechas de reacciones adversas notificadas a nabumetona (n=151) y naproxeno (n=392), por órganos y sistemas.

En la base de datos del SEFV hay 91 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a nabumetona; en la figura 2 se representa la distribución de las 151 reacciones notificadas agrupadas por aparatos. El perfil es comparable 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), entre otras. Aparte del dolor abdominal, las reacciones más notificadas por nabumetona son cefalea (9), erupciones cutáneas leves (8) y urticaria (8). De las ocho reacciones cardiovasculares, tres fueron edemas generalizados.

Seis notificaciones describen reacciones graves que pusieron en peligro la vida del enfermo. Se trata de dos hemorragias digestivas altas (en una de ellas el enfermo también estaba tomando ácido acetilsalicílico), dos perforaciones gástricas notificadas al Centro Coordinador, 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 selectiva sobre la ciclooxigenasa 2, la nabumetona produzca menos toxicidad digestiva que los demás AINE. No obstante, también es posible que este perfil farmacológico, si tiene repercusiones clínicas, dé lugar a reacciones adversas antes no descritas con otros AINE. Por tanto, hay que estar atentos a la aparición de cualquier signo o síntoma atípico en pacientes tratados con nabumetona y notificarlo.

Ketorolac

El ketorolac es un AINE que ha sido promovido como analgésico, para el tratamiento del dolor postoperatorio, neoplásico, postraumático y musculoesquelético. Hace pocos meses describíamos las sospechas de reacciones adversas graves a ketorolac reunidas por el SEFV (véase *Butlletí Groc* 1994; 7:11-13). Hasta ahora se han recibido 244 notificaciones, que describen 441 reacciones. Las reacciones más notificadas han sido hemorragia digestiva alta (69 reacciones; 15,6%), dolor abdominal (49; 11,1%) y erupciones cutáneas leves (20; 4,5%). Doce de las 244 notificaciones referentes a ketorolac (4,9%) describen reacciones mortales: hemorragias digestivas (8 notificaciones, de las que en dos el paciente también tomaba otros AINE y analgésicos), shock anafiláctico (dos), insuficiencia renal aguda (una notificación referente a un paciente que también presentó una hemorragia digestiva) y necrosis hepática (una notificación en un paciente que también tomaba triflusal).

Tramadol

Adiferencia de los demás fármacos comentados en este artículo, el tramadol es un analgésico opiáceo con propiedades noradrenérgicas y serotoninérgicas, con una eficacia similar a la de la petidina y la morfina en el tratamiento del dolor moderado, pero menos potente en el del dolor intenso. Su perfil de efectos indeseables es similar al de otros opiáceos; algunos autores han sugerido que el tramadol produciría menos depresión respiratoria y menos constipación, pero todavía no hay suficiente experiencia de uso para confirmarlo.⁵

En la base de datos del SEFV hay 90 notificaciones (que describen 223 sospechas de reacciones adversas) referentes a tramadol (véase la figura 3). Como era de esperar, se observa un predominio de efectos indeseables sobre sistema nervioso central (92; 41,3%). Las reacciones más notificadas han sido mareo (33 reacciones; 14,8% del total), vómitos (25; 11,2%) y náuseas (24; 10,8%). Por su frecuencia, también destacan ocho notificaciones de somnolencia y siete de confusión. Recientemente se ha publicado la descripción de 15 notificaciones de 15 enfermos de 28 a 89 años tratados con tramadol que presentaron reacciones psiquiátricas: confusión (nueve pacientes), alucinaciones (cuatro) y confusión y alucinaciones (dos) entre uno y siete días después de iniciar el tratamiento.⁶ Los casos notificados al SEFV tenían entre 36 y 86 años y la reacción apareció entre uno y 18 días después de haber empezado a tomar tramadol. Uno de los pacientes también recibía digoxina y otro maprotilina, que se consideraron también sospechosas.

Ninguna de las notificaciones recibidas describe reacciones graves.

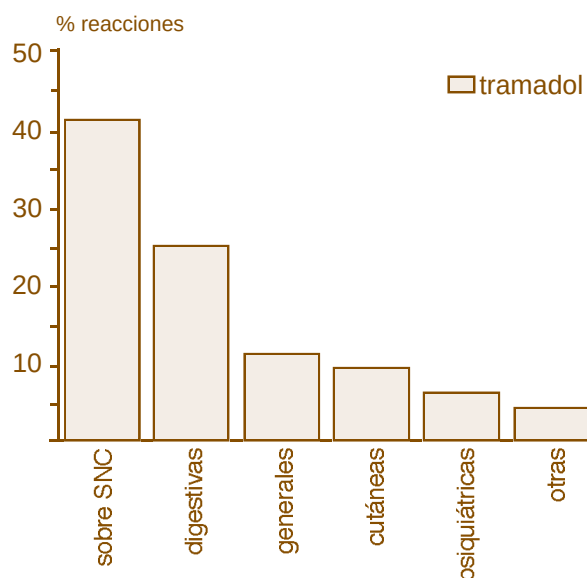


Figura 3.- Distribución de las sospechas de reacciones adversas notificadas a tramadol (n=223), por órganos y sistemas.

Capsaicina

En 1993 también se comercializó la capsaicina tópica, un analgésico con efecto antiirritante atribuido a la capacidad de reducir la concentración de sustancia P en algunas fibras nerviosas sensoriales. Se utiliza para aliviar el dolor de algunos procesos cutáneos, como la neuralgia postherpética.⁷ Se han publicado algunos ensayos clínicos que estudian la eficacia de la aplicación tópica de capsaicina en enfermos con osteoartritis, neuralgia postherpética y neuropatía diabética, entre otras indicaciones. Un metanálisis reciente sugiere la posibilidad de que en algunos de estos ensayos se haya podido alterar el enmascaramiento a causa del malestar cutáneo inicial producido en el grupo de enfermos tratados con capsaicina y apunta la posibilidad que una parte de la eficacia de este tratamiento se deba al efecto placebo. En cualquier caso, los autores prefieren esperar los resultados de futuros ensayos clínicos para pronunciarse sobre la utilidad de la aplicación tópica de capsaicina en algunos procesos dolorosos que no responden a los analgésicos habituales.⁸

En la base de datos del SEFV únicamente hay una notificación de dolor en la zona de aplicación en un enfermo de 73 años que recibía tratamiento con una fórmula magistral a base de capsaicina, lidocaína y carbopol por una polineuropatía; los tres fármacos se consideraron posibles sospechosos.

Conclusiones

Se dispone de muchos fármacos con efecto analgésico o antiinflamatorio, para los que tenemos una experiencia de uso amplia, y en general es preferible utilizar los más conocidos, porque los nuevos no aportan beneficios terapéuticos apreciables y su perfil de toxicidad es todavía parcialmente desconocido.

En comparación con otros países europeos, en España e Italia se consume una cantidad desproporcionada de antiinflamatorios si se compara con el consumo de analgésicos. Este consumo sugiere que tendemos a utilizar antiinflamatorios no esteroides cuando sería suficiente un analgésico (como por ejemplo paracetamol, ácido acetilsalicílico o dipirona). Hay que revisar esta práctica prescriptiva. Cuando se prescribe un analgésico o un antiinflamatorio hay que confrontar los beneficios potenciales con los riesgos que puede comportar para el enfermo y hay que considerar la posibilidad de un tratamiento alternativo.

Por otro lado, es necesario prestar atención a los efectos indeseables que puedan presentar los pacientes tratados con estos fármacos nuevos, ya que la notificación de las sospechas de reacciones adversas ayudará a conocer mejor su seguridad.

Bibliografía

1. Anónimo. *Butll Inf Ter SCS* 1994;8 :3-4.
2. Mann RD. *Br Med J* 1979;2:133.
3. Anónimo. En: *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, dir por JEF Reynolds. Londres: The Pharmaceutical Press, 1993:25.
4. Anónimo. *Drug Ther Bull* 1994;32:91-5.
5. Anónimo. *Drug Ther Bull* 1994;32:84-6.
6. Anónimo. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1995; 21:2.
7. Anónimo. En: *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, dir por JEF Reynolds. Londres: The Pharmaceutical Press, 1993:756
8. Zhang WY, Li Wan Po A. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:517-22.

Especialidades que contienen aceclofenac: Airtal®, Airtal difucrem® (tópica), Falcol®, Falcol difucrem® (tópica), Gerbin®, Gerbin difucrem® (tópica) y Sanein®.

Especialidades que contienen capsaicina: Capsidol®.

Especialidades que contienen ketorolac: Droal®, Tonum® y Toradol®.

Especialidades que contienen nabumetona: Dolsinal®, Listran® y Relif®.

Especialidades que contienen tramadol: Adolonta® y Tralgiol®.

Si no tenéis tarjetas a mano

Si no tenéis tiempo de rellenarlas

Si no tenéis un buzón cerca...

Ahora también podéis notificar por teléfono

También podéis notificar las sospechas de reacciones adversas que diagnosticuéis llamando al teléfono (93) 427.46.46. También podéis utilizar este número si queréis hacer cualquier consulta relacionada con cuestiones de terapéutica.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035-Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 2.000 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Servei Català
de la Salut



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.