



ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE'S)

**Elaborado por:
Dra. Victoria Hall Ramírez
Dra. Natalia Murillo Porras
Dra. Milania Rocha Palma
Dra. Ericka Rodríguez Vega
Farmacéuticas CIMED**



ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE´S)

Elaborado por:

**Dra. Victoria Hall Ramírez
Farmacéutica**

**Dra. Natalia Murillo Porras
Farmacéutica**

**Dra. Milania Rocha Palma
Farmacéutica interna**

**Dra. Ericka Rodríguez Vega
Farmacéutica interna**

**Centro Nacional de Información de Medicamentos
Instituto de Investigaciones Farmacéuticas
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica**

Junio, 2001

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
-------------------	---

CAPÍTULO I

LA REACCIÓN INFLAMATORIA.....	4
-------------------------------	---

- Definición
- Antecedentes
- Fisiología
- Pasos del proceso inflamatorio
- Manifestaciones de la reacción inflamatoria
- Tipos de inflamación
- Causas de la inflamación

CAPÍTULO II

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR.....	17
-------------------------------	----

- Definición
- Clases de dolor
- Fisiopatología del dolor
- Desencadenamiento del dolor por la inflamación
- Consecuencias del dolor
- Influencia en la percepción del dolor

CAPÍTULO III

CLASIFICACIÓN DE LOS AINE´s.....	25
----------------------------------	----

- Mecanismo de acción
- Parámetros farmacocinéticos
- Clasificación química periódica de los AINE´s
- Consideraciones generales
- Indicaciones
- Beneficios adicionales
- Efectos adversos
- Precauciones
- Interacciones

CAPÍTULO IV

AINE's INHIBIDORES DE LA COX-2..... 53

- AINE's inhibidores preferenciales de la COX-2: meloxicam y nimesulida
- AINE's inhibidores selectivos de la COX-2: rofecoxib y celecoxib
- Seguridad de los ISCOX-2
- Potenciales de los ISCOX-2

CAPÍTULO V

COX-3..... 82

- Jane P y Mayer R. Chemoprevention of colon rectal cancer. NEJM. 2000. 342 (26): 1960-1996.
- Steinbach G, Lynch P, Phillips R et al. "The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familiar adenomatous polyposis. NEJM. 2000. 342 (26): 1946-1952

CONCLUSIONES..... 87

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 88

INTRODUCCIÓN

En los pasados 100 años, la aspirina ha demostrado su valor como analgésico, antiinflamatorio y antitrombótico. Sin embargo, para el año de 1938 quedó bien establecida la gastrototoxicidad de la misma. Y aunque en la década de los 60's se introdujo una nueva familia de medicamentos, a los que se les llamó antiinflamatorios no esteroidales (AINE's), los mismos no cumplieron con su cometido, de ser menos tóxicos que la aspirina.

Toda la actividad de los AINE's gira alrededor de la inhibición que ejercen sobre la enzima ciclooxigenasa (COX), que es la encargada de la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez se encargan de diversas actividades fisiológicas, incluyendo la protección de mucosa gástrica.

En los últimos años, se descubrió que dicha enzima tenía dos isoformas, la COX-1 y la COX-2, estableciéndose que la primera es constitutiva y expresada en múltiples tejidos como el tracto gastrointestinal, las plaquetas y los riñones, mientras que la COX-2 es una enzima inducible a la respuesta de múltiples estímulos de la reacción inflamatoria.

El descubrimiento de la COX-2, es lo que ha permitido el desarrollo de nuevos agentes, con las características terapéuticas de los AINE's tradicionales, pero sin tantos efectos secundarios a nivel gastrointestinal. A este nuevo grupo de medicamentos se les ha llamado inhibidores selectivos de la COX-2 y actualmente se encuentran dentro de esta categoría el rofecoxib y el celecoxib, siendo ambas drogas, quizás los primeros AINE's que se acerquen al objetivo que se trazó con la creación de los mismos, y es precisamente, el ser más seguros que la aspirina.

El presente trabajo pretende dar una visión general de lo que son las respuestas inflamatorias y del dolor, de la clasificación y farmacología de los AINE's tradicionales y los últimos descubrimientos en cuanto a aplicaciones terapéuticas y seguridad de los inhibidores selectivos de la COX-2, así como de posible descubrimiento de una nueva isoforma de la COX, la cual ha sido tentativamente llamada COX-3.

CAPÍTULO I

LA REACCIÓN INFLAMATORIA

➤ DEFINICIÓN

La inflamación es una respuesta defensiva del organismo frente a un agente irritante o infeccioso se caracteriza por el movimiento de células y fluidos desde la sangre hacia los tejidos extravasculares en el lugar en el que se ha iniciado el estímulo nocivo, bajo la influencia de factores quimiotácticos producidos localmente. Esta reacción vascular tiene como objetivo eliminar los agentes y los tejidos lesionados. (1,15,16)

➤ ANTECEDENTES

Tanto Hipócrates como Celsus establecieron hace más de 2000 años las primeras observaciones de los fenómenos inflamatorios. (43)

➤ FISIOLÓGÍA DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA

La inflamación es una reacción compleja que involucra sistemas y aspectos como:

**Cascadas de transducción de señales.*

**La activación de sistemas enzimáticos a nivel de plasma como por ejemplo : sistema de coagulación, sistema complemento.*

**Liberación de cininas y otros mediadores de la inflamación. (40)*

En la reacción inflamatoria se distinguen dos tipos de eventos: 1-aquellos ligados a los vasos sanguíneos que atraviesan el área afectada y 2- los fenómenos que afectan a los diversos tipos de células responsables del proceso.(45)

➤ PASOS DEL PROCESO INFLAMATORIO

Tras ocurrir un estímulo nocivo en un tejido, el proceso inflamación inicia con la dilatación de los capilares y arteriolas locales, esto produce un exceso de flujo sanguíneo local.

La vasodilatación es provocada por numerosos mediadores químicos producidos por las células del tejido circundante, entre ellos: la histamina, ciertas prostaglandinas (PGE2, PGI2, PGE1) y el Factor Activador de Plaquetas. (45)

Otro fenómeno que ocurre en la respuesta inflamatoria es un aumento de la permeabilidad de las paredes de las vénulas postcapilares locales, lo que favorece el paso de un volumen de líquido a los espacios intersticiales (exudado o escape de plasma). Al intersticio ingresan grandes cantidades de agua, fibrinógeno, inmunoglobulinas. El paso de proteínas aumenta la presión oncótica y la salida de agua lo que clínicamente provoca el edema que se localiza en el área de la lesión. (3,16,17,41,43)

El incremento de la permeabilidad vascular se favorece por acción principalmente de la histamina y las prostaglandinas PGE-2 y PGI-1.(45)

Como parte de la respuesta inflamatoria se activa la cascada de la coagulación para la formación de fibrina. Esta forma una red que ocluye los vasos linfáticos lo que su vez limita la diseminación de los microorganismos. También favorece la “tabicación” o separación del área de la lesión del tejido sano (15,17)

En el fenómeno inflamatorio ocurre migración de diferentes tipos de células, según su *status* de movilidad. Aquellas de carácter fijo; es decir, se encuentran asentadas de forma permanente en los tejidos, son las responsables de las reacciones inmediatas que se producen en el proceso inflamatorio. Entre ellas se encuentra:

**macrófagos*

**células endoteliales de los vasos sanguíneos,*

**mastocitos*

**Macrófagos:* son fagocitos mononucleares que se forman en médula ósea que, luego emigran hacia tejidos, donde maduran a macrófagos tisulares. Los factores del complemento C3b y C5a favorecen la emigración de los macrófagos por el tejido. Los macrófagos liberan interleucinas (IL-1), leucotrienos, factor de necrosis tumoral (FTN) (conocido anteriormente como caquetina) (15).

**Mastocitos:* se activan por diversos tipos de estímulos, como un traumatismo, una agresión química, anticuerpos específicos (de tipo IgE), por componentes del sistema del complemento. Los mastocitos liberan grandes cantidades de histamina y, menos intensamente, heparina. También producen algunas prostaglandinas (PGE2, PGD2), leucotrienos y PAF (45).

**Células endoteliales de los vasos sanguíneos:* En la pared de las arteriolas segregan un *Factor Relajante Derivado del Endotelio* (EDRF), capaz de relajar la musculatura lisa de la pared de los vasos, produciendo vasodilatación. Estas células endoteliales son activadas por diversos mediadores químicos, especialmente por histamina y acetilcolina. Estas células producen, además, grandes cantidades de prostaciclina (PGI2) (45).

Las células con carácter móvil son capaces de emigrar desde un punto a otro del organismo, generalmente a través de la sangre. Se trata de leucocitos, poliformonucleares y monocitos.

**Polimorfonucleares:* Son las primeras células "emigrantes" que acceden al área inflamada. Los leucocitos polimorfonucleares se adhieren a las células endoteliales y atraviesan la pared del vaso sanguíneo y emigran hacia el agente irritante. La migración o quimiotaxis es estimulada por sustancias del exudado inflamatorio (quimiotoxinas como las toxinas bacterianas, componentes del complemento como el C5a o leucotrienos como LT- B). Los fagocitos engloban a los microorganismos y participan en la digestión intracelular. Pronto el pH del área inflamada se acidifica y las proteasas celulares inducen lisis de los leucocitos. (16,45)

De los tres tipos de polimorfonucleares existentes, neutrófilos, basófilos y eosinófilos, son los primeros los que mayor trascendencia tienen en el proceso inflamatorio. Los neutrófilos contienen lisosomas, con un contenido muy rico en enzimas hidrolíticas. Además, estas células son capaces de generar una gran cantidad de *radicales superóxido* (O₂) los cuales destruyen a los agentes agresores, así como, a las células normales del tejido inflamado. (45)

_Monocitos: Son células móviles de acción tardía, ya que actúan hasta varias horas después de que lo hagan los polimorfonucleares. Una vez en el tejido afectado, se transforman en *macrófagos*, los cuales, como su nombre indica, son capaces de fagocitar cualquier resto celular o bacteriano presente en el entorno. Son capaces de secretar enzimas y mediadores como prostaglandinas. (17)

Dentro de los mediadores químicos plasmáticos que participan en los fenómenos inflamatorios se encuentran:

Sistema	Mediador
Cininas	Bradicinina
Coagulación	Factor Hageman activado (XII a)
Complemento	C3a, C3b, C5a.

MANIFESTACIONES DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA.

Existen cinco principales efectos o signos cardinales de la inflamación aguda (los cuatro primeros fueron descritos por Celsus hace más de 2000 años):

- **Rubor:** enrojecimiento cutáneo progresivo, debido a una dilatación de los vasos (venas) de la zona afectada (16)
- **Fiebre o calor:** La fiebre es la manifestación general más común de la respuesta inflamatoria. La fiebre ocurre por una alteración del centro regulador de la temperatura a nivel del hipotálamo, la variación de la temperatura interna se transmite por el sistema nervioso mediante las oscilaciones de la temperatura sanguínea. En la inflamación se liberan interleucinas (IL-1 y factor de necrosis

tumoral TNF- pirógenos endógenos) que actúan sobre las neuronas del órgano vascular lo que produce la activación de la prostaglandina sintetas (ciclooxigenasa) para la síntesis de prostaglandina E2. Este mediador se difunde hacia la región hipotalámica anterior (subcentro del calor) provoca aumento de la temperatura y la liberación de citocinas que generan una respuesta autonómico, endocrina. (16,39)

- **Tumefacción o Tumor:** aumento del tamaño debido a un cúmulo anormal de fluidos en los espacios extravasculares (16)
- **Dolor:** Debido a la compresión del líquido sobre las terminaciones nerviosas y a la irritación nerviosa directa facilitada por los mediadores de la inflamación como las prostaglandinas. (42)
- **Pérdida de la funcionalidad.** (39)

TIPOS DE INFLAMACIÓN:

Existen dos etapas o tipos de inflamación: la aguda y la crónica.

La inflamación aguda

La inflamación aguda produce acumulación de neutrófilos. En esta etapa, puede ocurrir una reacción sistémica generalizada denominada "respuesta de fase aguda". (43)

La inflamación crónica

La inflamación crónica sucede cuando el estímulo inflamatorio es persistente lo que puede ocasionar destrucción del tejido o pérdida de la función del órgano afectado. El infiltrado de células inmunes típico de la inflamación crónica está compuesto por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La liberación crónica de mediadores de la inflamación producirá lesión tisular, cicatrización y la posible pérdida de la función tisular. (43)

La gravedad, la duración y las características particulares de la respuesta inflamatoria dependen de la causa, el área afectada y del estado del organismo. (16)

CAUSAS DE LA INFLAMACIÓN

Dentro de los factores desencadenantes de la reacción inflamatoria están:

- *Los agentes infecciosos
- *Tejidos necróticos
- *Agentes químicos
- *Agentes físicos
- *Hipersensibilidad. (39)

Dentro de los mediadores de la inflamación se encuentran:

- Bradicininas
- Histamina
- Oxido nítrico
- Citoquinas
- Eicosanoides:
- Prostaglandinas, prostaciclina
- Leucotrienos
- Tromboxanos. (40)

Bradicinina:

Nonapéptido autacoide que actúa localmente y produce vasodilatación permeabilidad vascular, dolor. Ejercen su acción inflamatoria por medio de los receptores B₁ Esto receptores a nivel de macrófagos favorecen la producción de otros mediadores de la inflamación como interleucinas (IL-1) y factor de necrosis tumoral. (5)

Histamina:

La histamina se encuentra en estado preformado en las plaquetas y en los gránulos de las células cebadas tisulares y en los basófilos. Su liberación causa:

*Vasodilatación

*Incremento de la permeabilidad capilar

*Contracción del músculo liso. (15)

Oxido nítrico:

Se produce en células endoteliales en leucocitos y en las plaquetas. Activa la guanilatociclasa para la producción de GNP c. (11)

Citocinas.

Las citocinas son péptidos señalizadores, mediadores químicos, se producen como respuesta a una agresión a un tejido, y causan la respuesta inflamatoria. En la tabla 1 se enumeran los principales componentes de las familias de citocinas. (43)

Tabla #1. Principales grupos de citocinas

Nombre del grupo	Principales componentes	Células productoras	Principales funciones
Interleucinas	IL-1 IL-6, IL-8	IL-1 monocitos, macrófagos, células endoteliales	IL-1 estimula proliferación, actúan pirógeno endógeno.
Interferones	IFN (alfa ,beta gamma)	IFN-gamma	Potente activador de macrófagos, neutrófilos, linfocitos B, induce IL-1
Factores de necrosis tumoral	TNF alfa, beta	TNF alfa: macrófagos, célula endoteliales	Modula crecimiento tumoral

Los eicosanoides

El término eicosanoide es aplicado a un grupo de sustancias de carácter lipídico, caracterizadas por tener una cadena de 20 átomos de carbono (*eicosa*) y disponer varios dobles enlaces o insaturaciones. El origen común es el **ácido araquidónico** (un ácido graso poliinsaturado) liberado de la membrana celular, mediante la acción de la *fosfolipasa A2*. Este ácido consta de 20 átomos de carbono y cuatro insaturaciones, motivo por el se utiliza la notación bioquímica de **C20:4**.

El ácido araquidónico es susceptible de ser transformado a través de diferentes vías metabólicas para la formación de tromboxanos, prostaglandina, prostaciclina y leucotrienos, el factor liberador de plaquetas. (45)

La mayoría de los eicosanoides se sintetizan a partir del ácido araquidónico por lo que se forman prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4. Sin embargo existen otros dos ácidos grasos que son sustrato de la prostaglandina sintetasa:

* el ácido dihomo- gamma-linoleico (3,11,14, eicosatrienoico) del cual se sintetizan las prostaglandinas de la serie 1 y leucotrienos de la serie 3.

* y el ácido 5,8,11,14,17 eicosapentaenoico del cual se sintetizan prostaglandinas de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5. (6,39)

Factor Activador de Plaquetas (PAF)

Se forma por hidrólisis del ácido araquidónico mediada por la fosfolipasa A2 se obtiene una sustancia denominada como Liso-PAF (liso-gliceril-fosforil-colina), precursor del factor PAF. Esta última participa en los procesos inflamatorios como quimiotoxina. (45)

A partir del ácido araquidónico (C20:4) puede formarse ácido eicosatrienoico (C20:3), por reducción de uno de los dobles enlaces. En esta reacción participa como cofactor el citocromo P450. (Ver figura #1)

VIAS METABOLICAS DE LOS EICOSANOIDES

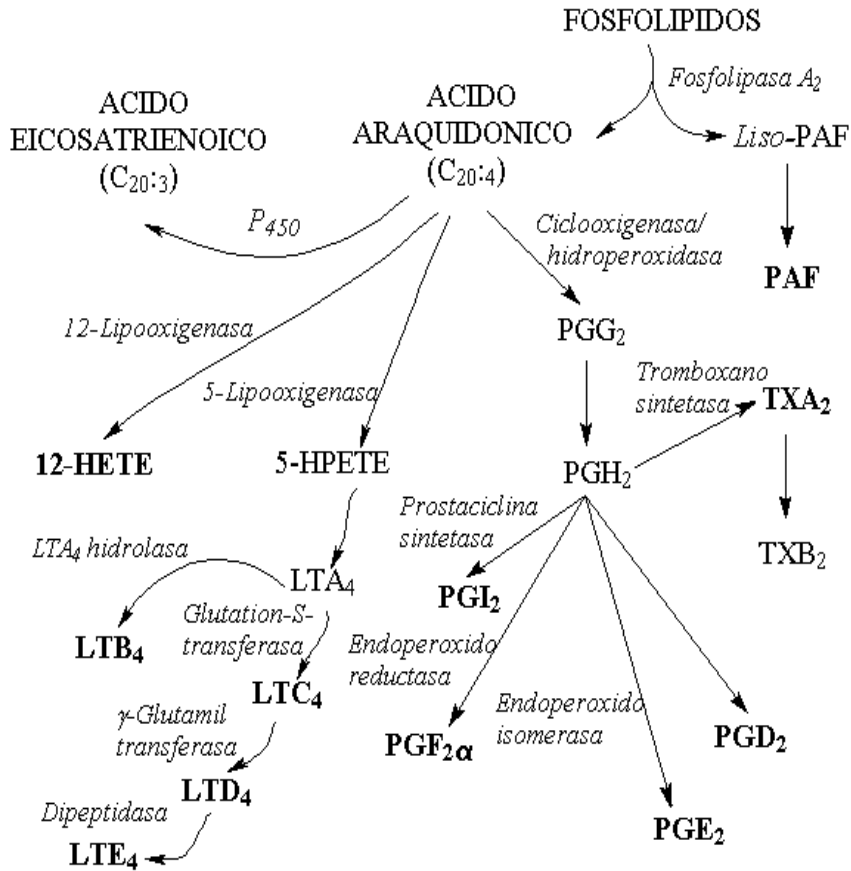


Fig. #1 – Vías metabólicas de los eicosanoides

Leucotrienos

Los leucotrienos se aislaron por primera vez en los leucocitos, presentan dobles enlaces y constituyen estructuras de veinte átomos de carbono por lo que forman parte de los eicosanoides. Los leucotrienos se sintetizan por medio de la *5-Lipooxigenasa*. (15,45,49)

La enzima *12-Lipooxigenasa* da origen a los ácidos hidroxieicosatrienoicos representante más como el 12-HETE, una potente quimiotoxina. Ambas enzimas tienen como sustrato el ácido araquidónico. (15,45)

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son ácidos grasos compuestos por 20 carbonos que contiene un anillo de 5 carbonos. Estos compuestos se descubrieron en la década de los 60. Para hacer referencia a las prostaglandinas se utiliza las letras PG más otra letra para su secuencia, el número o subíndice señala el número de dobles enlaces carbono-carbono que se encuentran fuera del anillo. Las prostaglandinas se sintetizan de los ácidos poliinsaturados de veinte carbonos de las membranas.

La biosíntesis de las prostaglandinas inicia con la liberación del ácido araquidónico de la membrana celular por medio de la fosfolipasa A. También se puede obtener ácido araquidónico libre por acción de la fosfolipasa C. (17,46)

El ácido araquidónico sirve como sustrato de la prostaglandina sintetasa, específicamente de la función cicloxigenasa, la cual es capaz de formar un anillo de pentano e introducir cuatro átomos de oxígeno. El primer producto que se forma es la endoperóxido prostaglandina PGG₂. Este producto se convierte en PGH₂ por medio de una reacción de peroxidación catalizada por la cicloxigenasa. (39, 45) La prostaglandina PGH₂ sirve de sustrato para la síntesis del resto de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. (17,45, 49)

Tanto a las prostaglandinas como a los tromboxanos y la prostaciclina se les denomina prostanoides ya que utilizan la prostaglandina PGH₂ como sustrato. (ver figura 2)

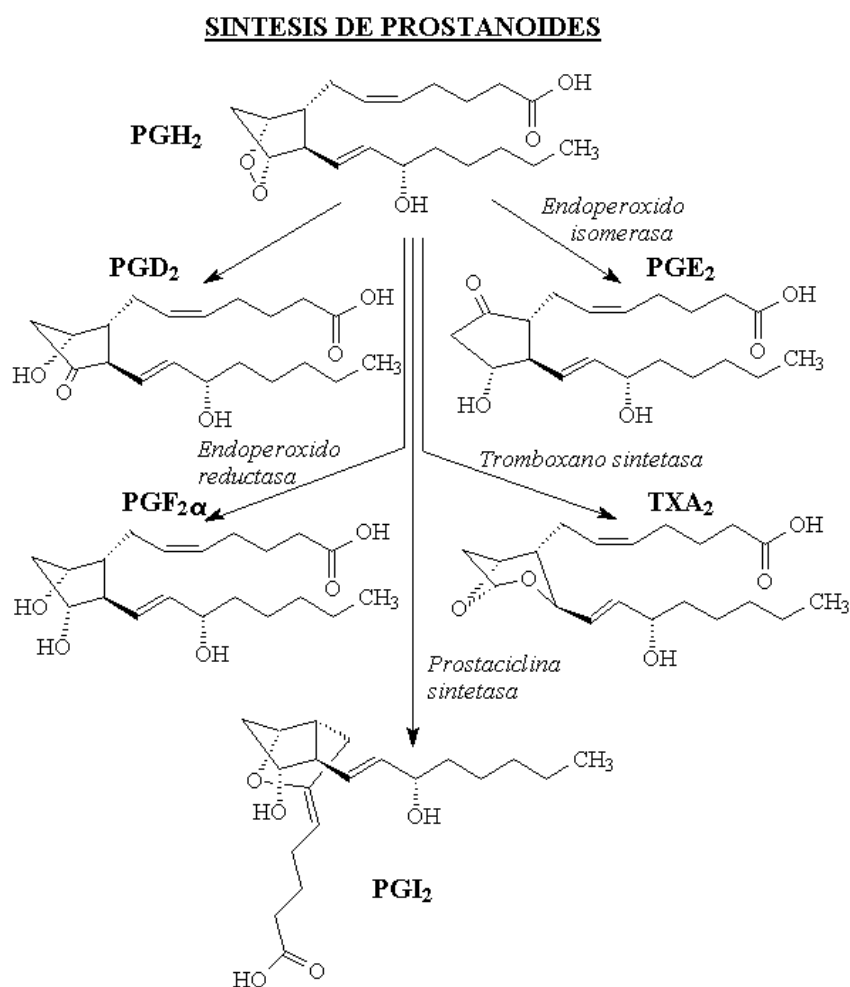


Fig #2 – Síntesis de los prostanoides

Las prostaglandinas que participan en los fenómenos inflamatorios son las PGE. El efecto de las prostaglandinas sobre la inflamación consiste en la bronco constricción y vasodilatación, también son responsables del incremento de la permeabilidad de los capilares. (15)

Prostaglandina E2 (PGE₂).

Se forma por acción de la enzima *endoperóxido isomerasa*. Actúa, al menos, sobre tres receptores diferentes. A saber:

***EP1**: que induce contracción de la musculatura gastrointestinal y bronquial.

***EP2**: que produce broncodilatación, vasodilatación, estimulación de la secreción intestinal y relajación de la musculatura gastrointestinal.

***EP3**: responsable de la contracción muscular gastrointestinal, inhibición de la secreción ácida gástrica, incremento de la producción de moco gástrico, inhibición de la lipólisis, inhibición de la liberación de histamina y serotonina y estimulación de la contractilidad uterina. (45)

Otros acciones de la PGE₂ son : la fiebre, la inhibición de la proliferación de linfocitos T, la inhibición de la activación de macrófagos, la estimulación de la liberación de hormonas hipofisarias y la estimulación de la liberación de eritropoyetina por parte del riñón. (45)

*Otras prostaglandinas:

Prostaglandina F2alfa (PGF_{2α}).

Sintetizada por acción de la *endoperóxido reductasa*. Induce el proceso de luteolisis, además de provocar una contracción del miometrio y broncoconstricción. (45)

Prostaglandina D2 (PGD₂). Provoca vasodilatación, relajación de la musculatura gastrointestinal, relajación uterina e inhibición de la agregación plaquetaria. (45)

Prostaciclina (PGI₂).

Formada por acción de la enzima *prostaciclina sintasa*, situado a nivel microsomal, especialmente de las células epiteliales de la íntima de la arteria aorta. Es un fuerte vasodilatador y el inhibidor más potente de la agregación plaquetaria que existe en el organismo. Además es capaz de producir fibrinólisis. (45)

Prostaglandina E1 (PGE₁).

Pertenece a la serie uno de las prostaglandinas. Es un potente vasodilatador que actúa directamente sobre la musculatura lisa vascular, disminuye los estímulos vasoconstrictivos.

La PGE –1 inhibe la producción de enzimas liposomales a nivel de neutrófilos gracias a que causa una supresión del flujo de calcio, además ocasiona un incremento en los niveles de AMP cíclico en células inflamatorias que liberan citoquinas (leucocitos), lo que produce disminución de la quimiotaxis, de la marginación. Por ello la acción de la PG E1 en células inflamatorias es de carácter inhibitorio o antiinflamatorio (49,50,51)

Miltol y Wedlant en su estudio reportan un efecto pirogénico tras la inyección intraventricular de PGE-1. (30)

Tromboxano A2 (TXA2).

Se forma a partir de PGH₂ por acción de la *tromboxano sintasa*, a nivel de las células musculares de los vasos sanguíneos, en las células cardíacas y especialmente, en las plaquetas. El TXA₂ es muy inestable (es aproximadamente de 30 segundos), se hidroliza a TXB₂, un producto sin ninguna actividad biológica. (45)

Los tromboxanos producen: *vasoconstricción
*broncoconstricción
*agregación plaquetaria. (39,11)

LA CICLOOXIGENASA

La enzima que desarrolla la síntesis de prostanoïdes es la *ciclooxigenasa* o *ácido graso dioxigenasa*. La enzima contiene tres unidades independientes: un dominio semejante al factor de crecimiento endotelial, el sitio enzimático activo y el dominio de unión a membrana. El sitio activo contiene un átomo de hierro (Fe) que forma parte de un grupo hemo, el cual constituye un cofactor indispensable para el funcionamiento de la enzima. (45,46)

Esta enzima desarrolla dos acciones diferentes. En primer lugar ejerce un efecto *ciclooxigenasa*, para la formación de la prostaglandina PGG₂ luego ejerce una acción *hidroperoxidasa* sobre el sustrato resultante de la acción anterior, para formar la PGH₂. El efecto *ciclooxigenasa* precisa de la formación previa de un radical libre en la proteína. Esto requiere la oxidación de hierro del grupo hemo de Fe²⁺ a Fe³⁺ mediante un peróxido. (45)

La cicloxigenasa presenta dos isoformas: COX -1 y COX -2. El gen de la cicloxigenasa-1 se ubica en el cromosoma 9 mientras que, el gen para la cicloxigenasa está en el cromosoma 1. (46) La COX 1 se encuentra de forma permanente en la mayoría de los tejidos del organismo, por lo que se denomina constitutiva. La COX -2 también es constitutiva en algunos tejidos, sin embargo, puede ser inducida por citoquinas proinflamatorias en el lugar de inflamación. (45)

La expresión de la COX-2 es inducida por diferentes estímulos intra y extra celulares, entre ellos:

- Lipopolisacáridos
- Interleucina (IL-1)
- Factor de necrosis tumoral (TNF)
- Factor activador de plaquetas (PAF)
- Factor de crecimiento epidermial (EGF- α)
- Interferón gama (IF- γ)
- Endotelina. (46)

Ubicación de las isoformas de cicloxigenasa en el organismo y su relación con los efectos fisiológicos de las prostaglandinas.

➤ Tracto gástrico y tracto intestinal.

Las prostaglandinas presenta acciones citoprotectoras al prevenir la aparición de úlceras por medio de una disminución de la producción de ácido gástrico, mantenimiento de flujo sanguíneo en la mucosa y un incremento del mucus, así como, por un efecto vasodilatador directo de la mucosa gástrica.

Las prostaglandinas además, favorecen la secreción de bicarbonato de sodio del duodeno. En estas acciones participa las PG E2 y la PGI2. (21, 46)

La COX –1 es constitutiva en el estómago (21)

En el carcinoma y adenoma colorectales se observa un incremento en la expresión de la secuencia de RDA mensajero para la COX 2, por tanto ocurre un aumento de las prostaglandinas PGE2. En términos generales las ciclooxigenas catalizan la formación de prostaglandinas que a su vez promueven el crecimiento tumoral. (21,46)

➤ Función renal

Las prostaglandinas están involucradas en tres procesos normales de la función renal:

- *En control de la liberación de renina
- *La regulación del tono vascular
- *Control de la función tubular. (46)

Por tanto, participan en la homeostasis de sodio y del agua. A nivel renal la producción de prostaglandinas está mediada predominantemente por COX -1. (47)

Las prostaglandinas que tienen mayor participación son la PGI2 y la PGE2. :

La PGI2 se encuentra en la corteza renal y en las arteriolas renales glomerulares. Mientras que la PGE2 se produce en el glomérulo yuxtamedular y en la porción medular de túbulo colector, también en las células intersticiales medulares. (47)

Las funciones específicas a nivel renal de la PGE2 y PGI2 son:

Provocan vasodilatación tanto a nivel de las arteriolas intrarenales y aferentes como en glomérulo, lo que aumenta la perfusión en la región medular y cortical, ocurre un aumento la excreción de sodio postglomerular. (47)

A nivel de asa de Henle disminuyen el transporte celular de sodio e incrementan la excreción de sodio. (47)

En aparato yuxtamedular estas dos prostaglandinas estimulan la secreción de renina (47,48).

La prostaciclina evita la vasoconstricción a nivel de las arteriolas renales lo que preserva el área superficial capilar del glomérulo. (47)

La prostaglandina PGF 2alfa (la cual se produce en túbulo), ésta favorece la excreción de NaCl y agua. (47)

La ciclooxigenasa-1 predomina en los túbulo colector medular. (47)

La ciclooxigenasa -2 se produce a en mácula densa, en podocitos, en célula intersticial medular y en arteriolas y venas renales. (47)

➤ **Sistema nervioso central**

El cerebro contiene grandes cantidades de prostaglandinas PGD₂ y PGE₂ la PG D₂ localizada en el área preóptica induce el sueño, mientras que la inyección de PGE₂ disminuye el sueño (46)

En el cerebro del recién nacido la COX 2 está presente de forma constitutiva lo que produce altas concentraciones de prostaglandinas ello favorece la regulación del flujo sanguíneo. (46).

La COX 1 se distribuye de manera abundante en el cerebro. Las prostaglandinas en el cerebro están involucradas en el control autonómico nervioso y el proceso sensorial. Altos niveles basales de COX-2 se han encontrado en cerebro, especialmente en células piramidales del hipocampo, también en la corteza piriforme y las capas I y II del neurocortex y en el complejo amígdala. Hay concentraciones bajas de COX-2 a nivel de hipotálamo, tálamo putamen caudado. (46)

Ciertos trastornos neuronales como las convulsiones o la actividad sináptica dependiente de N- metil- D aspartato pueden incrementar la expresión de en el hipotálamo. (46)

Como se indicó anteriormente la prostaglandina PGE-2 liberada por COX-2 inducida a nivel de endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales en el área preoptica causa fiebre (46)

La expresión de COX-2 se incrementa en la medula espinal de animales (46)

Se reporta que al COX 2 es constitutiva en cerebro. (47)

➤ **Función reproductiva**

Las prostaglandinas se sintetizan a nivel de miometro, membranas fetales y cordón umbilical. (46) La capacidad de estos tejidos de sintetizar prostaglandinas se incrementa durante el embarazo por la inducción de la COX-2 en el período de parto las concentraciones de prostaglandinas se incrementan en sangre y líquido amniótico. Al principio del embarazo La COX 1 y 2 son expresadas y participan en la implantación del óvulo, la angiogénesis y en la formación de la placenta. (46)

LA COX-1 constitutiva a nivel de saco amniótico para el mantenimiento normal del embarazo. (46)

Las prostaglandinas sintetizadas a partir de la COX-2 participan en el inicio de las contracciones en la etapa de labor. Los glucocorticoides y las interleucinas estimulan la COX -2 en las células amnióticas. (46)

La producción de las prostaglandinas en el ciclo ovulatorio específicamente en la fase luteínica es estimulada por el incremento de la COX-2, este hecho se vincula con el dolor que ocurre durante el ciclo ovulatorio. (46)

➤ **Monocitos y mastocitos**

Las dos enzimas COX-1 y COX-2 están presentes en los monocitos y los mastocitos. La inducción de COX-2 por la fosfolipasa se ha demostrado en macrófago alveolar humano. Las citoquinas como el interferon gama y el factor de necrosis tumoral tienen un efecto sinérgico con inducción de COX-2, mientras que la interleucina IL-10 produce disminución de la expresión de COX-2. (46)

➤ **Tejido sinovial**

Las dos isoformas están presentes en tejido sinovial tanto en pacientes con artritis reumatoideas o con osteoartritis. Se ha reportado regulación de la COX-2 en condrocitos y osteoblastos por efecto de interleucina -1 (IL-1) (46)

➤ **Pulmones**

La COX-2 es estimulada por las diferentes componentes pulmonares (como epitelio aéreo, músculo liso de las vías aéreas, macrófagos, leucocitos activos) ya sea por daño directo en las vías aéreas o como parte de la respuesta sistémica a las citoquinas. (46)
La PGE₂ endógena puede tener un efecto broncoprotector al modular el tono aéreo y vascular, la actividad de las células inflamatorias, la liberación de citoquinas, la secesión de mucosa, el funcionamiento sensorial y la función colinérgica (46)

CAPITULO II

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

➤ INTRODUCCIÓN

El dolor es una sensación frecuente y desagradable que cuando se presenta puede tener diversas connotaciones e intensidades, así como diferentes orígenes.

Casi todas las enfermedades producen dolor; muchas veces el dolor es localizado y patognomónico, permitiendo así, que el médico pueda establecer el diagnóstico de la enfermedad, basado en gran parte, de sus conocimientos sobre las cualidades del dolor (4).

Los múltiples estudios clínicos que han tratado de revelar los mecanismos del dolor coinciden en que el daño tisular producido por lesiones o enfermedades internas, establece una serie de estímulos nociceptivos que generan impulsos. Estos impulsos viajan al Sistema Nervioso Central y producen respuestas reflejas segmentales, suprasegmentales y corticales, a partir de las cuales se experimenta la sensación de dolor así como las demás respuestas motoras y mecanismos psicodinámicos. El fin primordial es percibir al organismo del estímulo doloroso (la sensación negativa de dolor promueve el aprendizaje que permite evitar futuras lesiones) y proteger el área dañada, ya que como consecuencia, se genera estrechez de los músculos afectados, formando un molde natural alrededor de la lesión. Cuando el tejido sana, la inflamación cede y el Sistema Nervioso Central envía signos que permiten disminuir el dolor y el espasmo muscular (6, 7).

➤ DEFINICIÓN DE DOLOR:

El dolor es un fenómeno o sensación subjetiva compleja, consistente en una sensación desagradable que indica una lesión potencial o real del cuerpo, y la respuesta afectiva al mismo (1,2).

El dolor es un mecanismo que sirve para proteger al organismo; aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido, y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso (4).

El dolor es la denominación de una serie de sensaciones, que según su carácter pueden presentar enormes diferencias y según su intensidad llegar a ser desde desagradables hasta llevaderas (3).

➤ CLASES Y CUALIDADES DEL DOLOR:

El dolor puede ser dividido en dos grandes clases principales:

- _Dolor rápido o vivo.
- _Dolor lento (4).

Dolor rápido o vivo:

El dolor rápido es denominado mediante múltiples términos: dolor intenso, dolor punzante, dolor agudo y dolor de descarga eléctrica. Es una señal biológica esencial de la posibilidad de una lesión o de la extensión de la misma, pues se percibe alrededor de 0,1 segundos inmediatamente después de aplicar un estímulo doloroso. Generalmente, esta clase de dolor se percibe al punzar la piel con una aguja, cortarla con un cuchillo, al recibir una descarga eléctrica o al producirse bruscamente una quemadura. Asimismo, es el dolor que dura o **se prevé que durará poco tiempo, típicamente menos de un mes**. A menudo se asocia con ansiedad y con hiperreactividad del sistema nervioso autónomo (Ej: taquicardia, aumento de frecuencia respiratoria y presión arterial, diaforesis y midriasis) (1,4).

Dolor lento:

El dolor lento también se conoce de diversas formas: dolor urente o de quemazón lenta, dolor sordo o profundo, dolor pulsátil, dolor nauseoso y dolor crónico. Tarda en aparecer 1 segundo o más, y luego aumenta lentamente de intensidad durante muchos segundos e incluso minutos, ya que suele acompañarse de destrucción de los tejidos.

Puede notarse en la piel y en casi cualquier órgano o tejido profundo, persistiendo más de un mes tras la resolución de la lesión tisular aguda, que recurre durante más de tres meses; así como también, el dolor asociado a una lesión tisular que se espera que continúe o progrese (4,1). Los signos vegetativos (Ej: lasitud, trastornos del sueño, disminución del apetito y del gusto de los alimentos, pérdida de peso, disminución de la libido, estreñimiento), suelen desarrollarse gradualmente y pueden seguirse de depresión (1).

➤ FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

En general, existen tres clases de estímulos que excitan a los receptores del dolor: mecánicos, térmicos y químicos.

Comúnmente, el dolor rápido aparece al aplicar estímulos mecánicos y térmicos, mientras que el dolor lento puede obedecer a los tres tipos de estímulos.

Los estímulos del dolor son captados por receptores fisiológicos morfológicamente muy poco diferenciados (sensores, nociceptores), es decir, las terminaciones nerviosas libres (3,4). Los receptores del dolor que se encuentran en la piel y otros tejidos, son terminaciones nerviosas libres. Estas terminaciones están distribuidas en las capas superficiales de la piel, así como en algunos tejidos internos como son el periostio, las paredes arteriales, las superficies articulares, y también en la hoz del cerebro y el tentorio, dentro de la bóveda craneal. La mayoría de los demás tejidos profundos no tienen muchas

terminaciones sensoriales del dolor, sino que están poco inervados, no obstante, cualquier lesión tisular amplia puede seguir aumentando y acabar causando un dolor de tipo lento, crónico, sordo y profundo en esas áreas (4).

El cuerpo celular de la primera neurona aferente se encuentra en el ganglio espinal. En la transmisión del dolor participan fibras amielinadas (fibras C, velocidad de transmisión 0,2-2,0 m/seg) y mielinizadas (fibras A δ , 5-30 m/seg) (3). Las terminaciones nerviosas libres de las fibras A δ reaccionan frente a una fuerte presión o al calor, mientras que las fibras C lo hacen sensiblemente frente a estímulos químicos que hacen su aparición como consecuencia de una lesión histica. Este tipo de estímulos químicos provocan un aumento de las concentraciones de H⁺ y de K⁺, y pueden liberar las sustancias químicas mencionadas anteriormente (histamina, bradicinina, serotonina o acetilcolina) las cuales son muy importantes para estimular sobre todo el dolor lento que aparece después de una lesión tisular (3,4). El K⁺ tiene una importancia especial, ya que, en caso de una lesión histica, salen grandes cantidades del interior de la célula. La intensidad del dolor y la concentración local extracelular de K⁺ están correlacionadas entre sí (3).

Las prostaglandinas y la sustancia P aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas del dolor, pero no las excitan directamente (4). Así, la reacción frente a estímulos químicos, mecánicos y térmicos se intensifica notablemente en presencia de las prostaglandinas (después de ser emitido un estímulo, las prostaglandinas aumentan la frecuencia de los potenciales de acción provocados en los nervios sensibles). Cuando después de un estímulo mecánico o térmico permanece el dolor, es una demostración de que estos estímulos han provocado una lesión histica con alteraciones bioquímicas (3).

Como se mencionó anteriormente, los estímulos químicos constituyen también una causa del dolor, como consecuencia de inflamación o isquemia (angina de pecho, infarto del miocardio), o de intensos dolores que aparecen en los órganos abdominales, en caso de una excitación espástica de la musculatura lisa, y que se mantienen por una hipoxia provocada por el espasmo (dolores viscerales) (3). Algunas sustancias que excitan el dolor de tipo químico son (4):

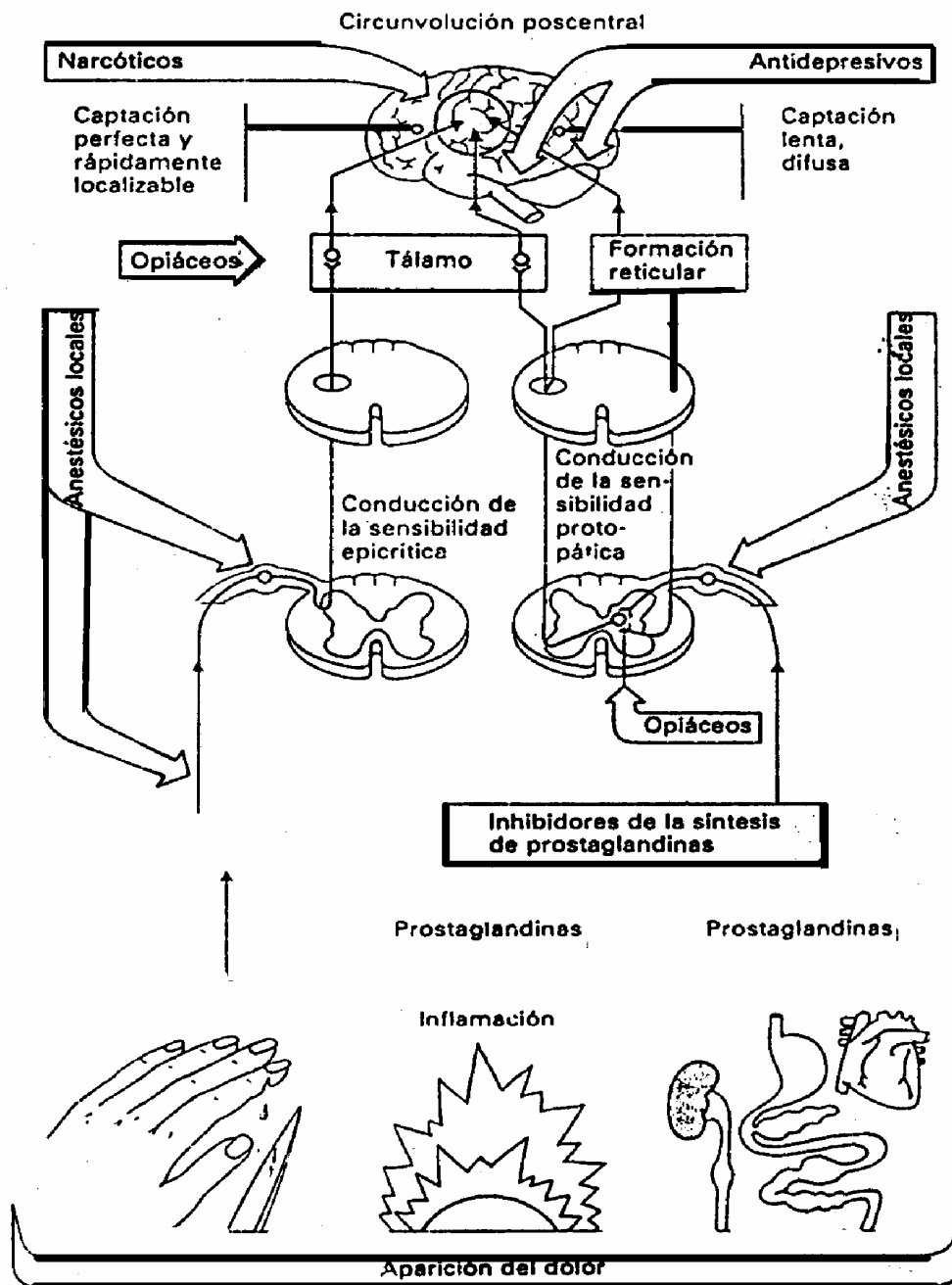
- ❖ Bradicinina
- ❖ Serotonina
- ❖ Histamina
- ❖ Iones de potasio
- ❖ Acidos
- ❖ Acetilcolina
- ❖ Enzimas proteolíticas

Vía Epicríptica:

Las fibras nerviosas meduladas (ricas en médula) llegan a la médula espinal a través de la raíz posterior, ascienden por el cordón posterior y terminan sin interrupción directamente en las células de los núcleos de los cordones posteriores en el tronco encefálico. Desde allí, se inicia el recorrido de la segunda neurona hacia el tálamo y, finalmente, de la tercera

neurona hacia la circunvolución poscentral. A través de esta vía puede conducirse una señal dolorosa rápidamente hacia la corteza cerebral y llegar a la percepción; *ésta es la vía de la sensibilidad epicrítica: dolor intenso y rápido* (3).

Fig. #3 - Aparición y Conducción del dolor, Influencia de la percepción.



Tomada de: Lüllman H, Mohr K, Ziegler A. 1992.

Vía Protopática:

Las fibras delgadas pobres en médula o ameduladas de lenta conducción aparecen igualmente a través de la raíz posterior en la médula espinal terminando así en su segunda neurona, que cruza hacia el lado opuesto y asciende por el cordón anterior hasta el tálamo: *vía de la sensibilidad protopática de lenta conducción (dolor sordo y constante)* (3).

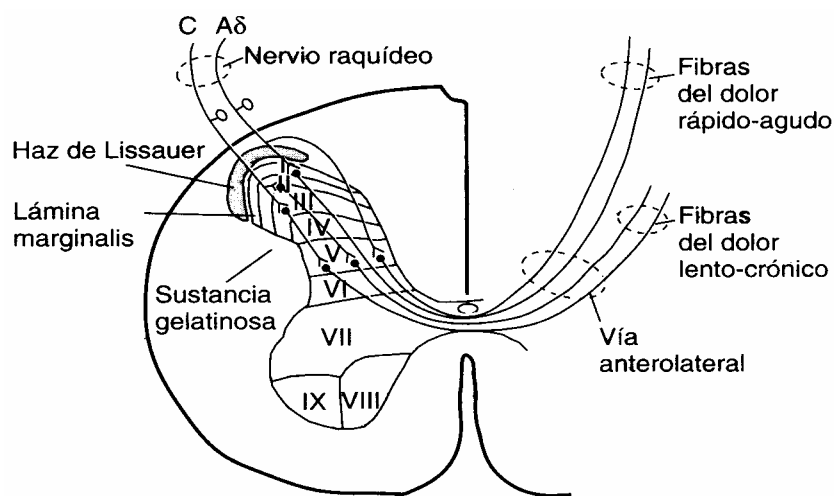
La conducción del impulso está modulado por las fibras descendentes, las cuales tienen su origen en la formación reticular y terminan en la médula espinal, en el lugar de la comunicación de la primera a la segunda neurona. Mediante la liberación de oligopéptidos (encefalinas) puede inhibirse esta conmutación (3).

Cabe mencionar también que a diferencia de la mayoría de los demás receptores sensoriales del organismo, los receptores del dolor se adaptan muy poco e incluso absolutamente nada, de manera que en algunas ocasiones la excitación de las fibras del dolor se vuelve cada vez mayor, especialmente en el caso del dolor nauseoso sordo-lento, mientras sigue actuando. Este aumento en la sensibilidad de los receptores del dolor se llama hiperalgesia. Esto permite que el paciente se mantenga informado de la presencia del estímulo lesivo (4).

Doble transmisión de las señales del dolor

Aunque los receptores del dolor sean terminaciones nerviosas libres, estas terminaciones utilizan dos vías separadas para transmitir las señales dolorosas al sistema nervioso central. Estas dos vías corresponden al menos en parte a las dos clases de dolor ya conocidas y mencionadas anteriormente: una vía para el dolor rápido-agudo y otra para el dolor lento-crónico.

Fig. #4 - Transmisión de los dos tipos de impulsos del dolor agudo-rápido y lento-crónico al llegar y al atravesar la médula espinal en su camino hacia el tronco encefálico.

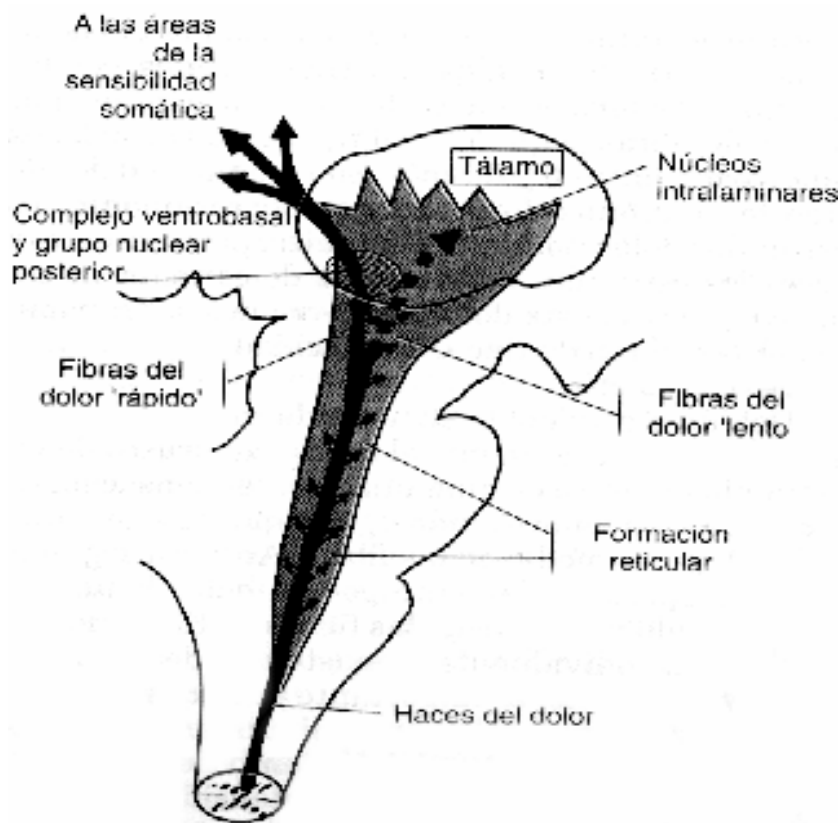


Tomado de: Guyton A, Hall J. 1997.

CIMED. Centro Nacional de Información de Medicamentos, INIFAR. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica.

La información contenida en este documento está dirigida al uso individual de la persona solicitante o de la entidad que la sustenta. La información está protegida por la legislación nacional correspondiente a documentos de carácter confidencial, prohibiéndose estrictamente toda difusión, distribución o copias a terceros. Si usted recibe por error este documento, notifique de inmediato a los números: Tel: 207 3330 o 207 3474, fax: 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

Fig. #5 - Transmisión de las señales del dolor hasta el rombencéfalo, el tálamo y la corteza siguiendo ambas vías del dolor.



Tomado de: Guyton A, Hall J. 1997.

➤ DESENCADENAMIENTO DEL DOLOR POR INFLAMACIÓN

El dolor que acompaña a la inflamación y lesión tisular quizás es consecuencia de la estimulación local de las fibras del dolor y mayor sensibilidad a él (hiperalgesia), en parte como consecuencia de una mayor excitabilidad de las neuronas centrales de la médula espinal. En el desencadenamiento del dolor por inflamación, tiene particular importancia la bradicinina liberada a partir de fibrinógeno plasmático y de citocinas como TNF_{α} , IL-1 e IL-8. Estos agentes liberan prostaglandinas y tal vez otros mediadores que estimulan la hiperalgesia. Los neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido producido por el gen de calcitonina, también intervienen en el desencadenamiento del dolor (5).

Dosis grandes de las prostaglandinas E_2 o $F_{2\alpha}$, pueden causar dolor local intenso; asimismo, pueden causar cefalalgia y dolor vascular al ser introducidas en goteo intravenoso. La habilidad de las prostaglandinas para sensibilizar a los receptores del dolor a estímulos mecánicos y químicos es consecuencia de una disminución del umbral de los

nociceptores polimodales de las fibras nerviosas C. *En términos generales, los antiinflamatorios no esteroideos no modifican la hiperalgesia ni el dolor causado por acción directa de las prostaglandinas, lo cual es congruente con la idea de que los efectos analgésicos de tales fármacos provienen de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, algunos datos han sugerido que la analgesia generada por éstos fármacos puede darse por mecanismos diferentes, efectos antinociceptivos en neuronas periféricas o centrales (5).*

➤ CONSECUENCIAS DEL DOLOR

Las consecuencias del dolor son múltiples y difieren según la naturaleza del dolor. Los dolores se relacionan en su mayoría con incapacidad física y psicosocial, principalmente los relacionados con enfermedades crónicas (Ej: Artritis) o terminales (Ej: Cáncer).

Algunos aspectos notables en el paciente con dolor son (8):

- ❖ Facies de dolor.
- ❖ Conducta de protección.
- ❖ Insomnio o cambios en el patrón de sueño.
- ❖ Cambios en la personalidad
- ❖ Irritabilidad.
- ❖ Anorexia.
- ❖ Pérdida de peso.
- ❖ Temor a nuevas lesiones o trastornos.
- ❖ Aislamiento social
- ❖ Agitación y depresión.
- ❖ Egocentrismo
- ❖ Atrofia de grupos musculares
- ❖ Fatiga
- ❖ Respuestas del sistema nervioso simpático: fiebre, frío, cambios en la posición corporal.

Asimismo, la incapacidad laboral, los trastornos psicológicos y las intervenciones que éstos requieren, le atribuyen al dolor consecuencias económicas que representan billones de dólares anualmente para el mundo.

➤ INFLUENCIA EN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR

La percepción del dolor puede influirse de la siguiente manera (3):

- ❖ Eliminación de las causas del dolor
- ❖ Disminución de la sensibilidad de los nociceptores (analgésicos antipiréticos, anestésicos locales).
- ❖ Interrupción de la conducción del dolor en los nervios sensibles (anestésicos locales).

- ❖ Evitar la conmutación de los impulsos dolorosos en la médula espinal (opiáceos).
- ❖ Inhibición de la percepción del dolor (opiáceos, narcóticos).
- ❖ Influencia en la elaboración del dolor (antidepresivos como coanalgésicos).

En la figura #3 se muestra como algunos fármacos influyen en la percepción del dolor según los mecanismos mencionados. Cada uno debe ser utilizado según las necesidades del paciente. Por ejemplo, las intervenciones quirúrgicas se constituyen como la más frecuente causa para la indicación de analgésicos potentes. Este tipo de dolor postoperatorio se ve influido por tres factores fundamentales: la tolerancia del paciente al dolor según su condición fisiológica y psicológica, el sitio y la naturaleza de la operación, y la intensidad del trauma quirúrgico. Esto implica considerar múltiples factores al elegir el analgésico más indicado, considerando también que su manejo debe ser cuidadoso para poder obtener la máxima eficacia con el menor número de efectos secundarios (7).

CAPITULO III

CLASIFICACION DE LOS AINES TRADICIONALES

En la actualidad los antiinflamatorios no esteroides son la piedra angular en el tratamiento de numerosas condiciones convirtiéndose en el grupo terapéutico más utilizado alrededor del mundo. Solamente en Estados Unidos se generan cerca de 70 millones de prescripciones anualmente, hecho atribuible a su importante papel como agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (9,19, 21).

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de esta categoría incluyen muchos compuestos que en general no tienen relación química entre ellos (aunque la mayoría son ácidos orgánicos) pero comparten algunas actividades terapéuticas y efectos secundarios (5).

Administrados en dosis únicas o como terapia a corto plazo proveen adecuada analgesia en la reducción del dolor leve a moderado. El efecto antiinflamatorio se refleja de varios días hasta dos semanas, sin embargo, la combinación de ambos efectos hacen a estos fármacos particularmente útiles en el alivio sintomático del dolor y/o inflamación de desórdenes musculoesqueléticos y de las articulaciones (9).

MECANISMO DE ACCION

Los antiinflamatorios no esteroides inhiben la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa (COX), resultando en la disminución de la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La disminución en la síntesis de prostaglandinas y su importancia en la producción del dolor, inflamación y fiebre y su actividad en diferentes tejidos es la responsable de la mayoría de los efectos terapéuticos (y adversos) de los AINES (10). Ver Figura #6.

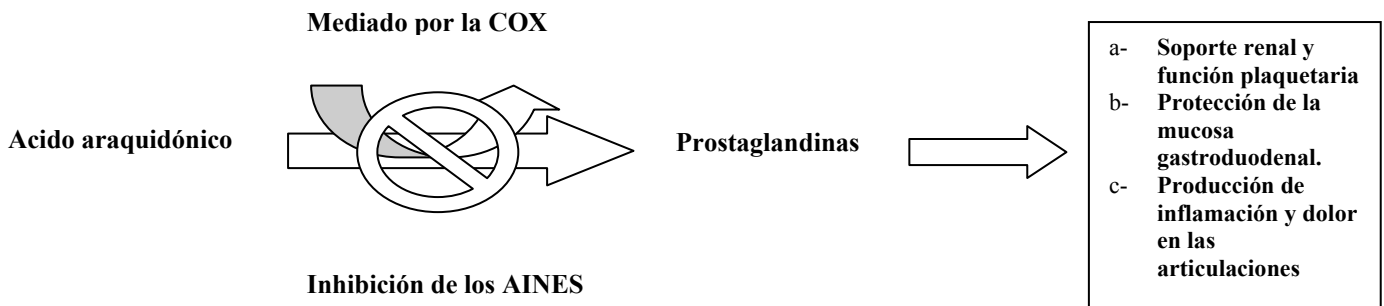


Fig. #6. Mecanismo de acción de los AINES.

Fuente: Huang, S. Rheumatology. Basics of therapy. CMAJ. 2000

Mientras que la COX-1 tiene características de enzima constitutiva y su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas, la COX-2 tiene características de enzima inducible en determinadas células bajo circunstancias patológicas por el concurso de diversas citoquinas y mediadores de la inflamación COX-2 las cuales se encuentran mayormente en tejido dañado o inflamado (11).

Los AINES tradicionales inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de las isoformas COX-1 y COX-2, o en todo caso en mayor medida de la COX-1 lo cual trae como consecuencia la aparición de efectos secundarios a nivel gastrointestinal, renal y de coagulación (11).

El detalle de las acciones es el siguiente:

- ✧ *Efecto analgésico:* Bloquea la generación del impulso del dolor, vía periférica, ocasionada por la reducción de prostaglandinas y posiblemente la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a través de estimulación química o mecánica (10).
- ✧ *Efecto antiinflamatorio:* Se cree que pueden actuar periféricamente en el tejido inflamado, probablemente reduciendo la actividad de las prostaglandinas en estos sitios y la síntesis y/o acciones de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria como sería la migración leucocitaria, inhibición de la liberación o acción de las enzimas lisosomales y acciones en otros procesos celulares e inmunológicos en tejido conectivo y mesenquimatoso (10).
- ✧ *Efecto antipirético:* Es probable que actúe en el centro regulador de la temperatura a nivel hipotalámico para producir vasodilatación periférica, resultando en incremento del flujo sanguíneo a través de la piel, enrojecimiento y pérdida de calor. La acción central probablemente envuelve la reducción de la actividad de las prostaglandinas en el hipotálamo (10).
- ✧ *Efecto antirreumático y antigotoso:* Actúa por mecanismos analgésicos y antiinflamatorios, en las articulaciones las prostaglandinas inducen y prolongan la inflamación debido a vasodilatación permitiendo el influjo tanto de células como de mediadores del proceso inflamatorio (10).
- ✧ *Efecto antidismenorreico:* Inhibe la síntesis y la actividad de las prostaglandinas responsables del dolor y otros síntomas de dismenorrea primaria. Disminuye la contractibilidad y presión uterina, incrementa la perfusión uterina y alivia tanto el dolor isquémico como el espasmódico. También puede aliviar síntomas extrauterinos como dolor de cabeza, náuseas y vómitos (10).

❖ *Profilaxis y supresión del dolor de cabeza vascular:* La acción analgésica esta mayormente involucrada, a su vez, la reducción en la actividad de las prostaglandinas incide directamente en la prevención o el alivio de cierto tipo de dolores de cabeza causados por vasodilatación o constricción a nivel cerebral inducida por estas sustancias (10).

❖ *Otras acciones:*

La mayoría de los **AINES** inhiben la agregación plaquetaria, sin embargo, su efecto antiplaquetario es reversible excepto para la aspirina. En sujetos sanos, la ingestión de aspirina prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto se debe a la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, por tanto, menor formación de TXA₂ (efecto antiagregante plaquetario) (5). La recuperación de la función plaquetaria se da luego de un día después de discontinuar el diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina o sulindaco, 2 días luego de discontinuar el tolmentín, 4 días con el naproxeno y 2 semanas con aquellos agentes de liberación lenta como lo son oxaprozin y piroxicam (10).

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

CUADRO I- Comparación de algunos fármacos según grupo químico

Grupo químico	Droga	Vida media plasmática (h)	Tiempo para alcanzar conc. Pico (h)	Dosis diaria recom. máx. (mg)
Acido propiónico				
	Fenoprofeno	2-3	1-2	3200
	Flurbiprofeno	5.7	1.5-2	300
	Ibuprofeno	1.8-2.5	1-2	3200
	Ketoprofeno	2-4	0.5-2	300
	Naproxeno	12-15	2-4	1500
	Naproxeno sódico	12-13	1-2	1375
	Oxaprozín	42-50	3-5	1800
Acidos acéticos				
	Diclofenaco sódico	1-2	2-3	225
	Diclofen. Potásico	1-2	1	200
	Etodolaco	7.3	1-2	1200
	Indometacina	4.5	1-2	200
	Ketorolaco	3.8-8.6	0.5-1	40
	Sulindaco	7.8	2-4	400
	Tolmentín	1-1.5	0.5-1	2000
Acidos antranílicos				
	A. Meclofenámico	2	0.5-1	400
	A. mefenámico	2-4	2-4	1000
Agentes no acidos				
	Nabumetona	24	3-6	2000
Oxicanes				
	Piroxicam	30-86	3-5	20
Inhibidores de COX-2				
	Celecoxib	11	3	400
	Rofecoxib	17	2-3	50

Fuente: Lacy, C; Armstrong,L; Goldman,M; et al Drug Information Handbook 2000-2001 8th ed. American Pharmaceutical Association, USA.

Leikin J y Paloucek F. Poisoning & Toxicology Compendium. 1998. 1° edición. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA.

CLASIFICACIONES QUÍMICAS PERIÓDICAS DE LOS AINES

CUADRO II Clasificación química de los AINES 1996

-
- ◆ Derivados del ácido salicílico:
 - *Ácido acetil salicílico
 - *Trisalisilato de magnesio y colina
 - *Diflunisal
 - *Salicilato de sodio
 - *Salsalato
 - *Olsalazina

 - ◆ Derivados del para-aminofenol
 - *Acetaminofén

 - ◆ Indol y ácidos indenacéticos
 - *Indometacina
 - *Etodolac
 - *Sulindac

 - ◆ Ácidos heteroarilacéticos
 - *Tolmetín
 - *Ketorolac
 - *Diclofenac

 - ◆ Ácidos arilpropiónicos
 - *Ibuprofeno
 - *Flurbiprofeno
 - *Fenoprofeno
 - *Naproxeno
 - *Ketoprofeno
 - *Oxaprozina

 - ◆ Ácidos antranílicos (fenamatos):
 - *Ácido mefenámico
 - *Ácido meclofenámico

 - ◆ Ácidos enólicos:
 - *Oxicam: a este grupo pertenecen el piroxicam y tenoxicam.
 - *Pirozolidindionas: fenilbutazona y oxifenbutazona

 - ◆ Alcanonas:
 - *Nabumetona

Fuente: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 1996. 9^{na} Edición. México,D.F.,México. Editorial Médica Panamericana (5)

CUADRO III
Clasificación químicas de los AINES
1998

- ◆ Salicilatos
 - *Ácido acetil salicílico
 - *Benorilato
 - *Etersalato
 - *Acetilsalicilato de lisina
 - *Diflunisal
 - *Salsalato

- ◆ Pirazolonas y análogos
 - *Fenilbutazona
 - *Feprazona

- ◆ Derivados indolacéticos:
 - *Acemetacina
 - *Proglumetacina
 - *Tolmetín
 - *Indometacina
 - *Sulindac

- ◆ Derivados arilacéticos:
 - *Aceclofenac
 - *Fentiazac
 - *Diclofenac
 - *Nabumetona

- ◆ Derivados arilpropiónicos
 - *Ácido tiaprofénico
 - *Dexketoprofeno
 - *Flurbiprofeno
 - *Ibuproxam
 - *Naproxeno
 - *Butibufeno
 - *Fenbufeno
 - *Ibuprofeno
 - *Ketoprofeno

- ◆ Oxicamas y análogos
 - *Meloxicam
 - *Piroxicam
 - *Nimesulida
 - *Tenoxicam

- ◆ Fenamatos
 - *Ácido meclofenámico
 - *Ácido niflúmico
 - *Ácido mefenámico

- ◆ Otros:
 - *Isonixina
 - *Tetridamina

Fuente: Guía de prescripción 1998. Consejo General de colegios oficiales de farmacéuticos. España (12)

CUADRO IV
Clasificación química de los AINES
1999

I. Ácidos

- ◆ Salicílico: Fármaco prototipo Ácido acetil salicílico

- ◆ Enólicos:
 - *Pirazolonas: Fármaco prototipo metamizol
 - *Pirazolidindionas: Fármaco prototipo fenilbutazona
 - *Oxicams: Fármaco prototipo piroxicam

- ◆ Acético:
 - *Indolacético: Fármaco prototipo indometacina
 - *Pirrolacético: Fármaco prototipo ketorolac
 - *Fenilacético: Fármaco prototipo diclofenaco
 - *Piranoindolacético: Fármaco prototipo etodolaco

- ◆ Propionico: Fármaco prototipo naproxeno

- ◆ Antranílico: Fármaco prototipo ácido mefenámico

- ◆ Nicotínico: Fármaco prototipo clonixina

II. No ácidos

- ◆ Sulfoanilidas: Fármaco prototipo Nimesulida

- ◆ Alcanonas: Fármaco prototipo nabumetona

- ◆ Paraaminofenoles: Fármaco prototipo paracetamol

Fuente: Flórez Jesús. Farmacología Humana. Tercera edición. Barcelona, España. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. (11).

CUADRO V
Clasificación de antiinflamatorios no esteroides
2000-2001

◆ Ácidos propiónicos

Fenoprofen
Flurbiprofen
Ibuprofen
Ketoprofen
Naproxen
Oxaprozín
Ácido tiaprofénico

◆ Ácidos acéticos

Derivado fenilacético
◆ Diclofenaco sódico
◆ Diclofeco potásico
Derivado piranoindolacético
◆ Etodolac
Derivado pirrolacético
Indometacina
Sulindaco
Tolmentín
Ketorolac

◆ Ácidos antranílicos (Fenamatos)

Meclofenamato
Ácido mefenámico

◆ Derivado del ácido salicílico

Diflunisal

◆ Agentes no ácidos - Derivado naftilcanona

Nabumetona

◆ Oxicanes

Piroxicam
Meloxicam
Tenoxicam

◆ Inhibidores selectivos de COX-2

Celecoxib
Rofecoxib

Fuente: Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. Drug Information Handbook 2000-2001. 8 edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA. (22).
Drug Information for the Health Care Professional (USP.DI). Volumen I. .2001 .21th Edition. Massachusettes,USA. Rand Mc Nally (10).

CIMED. Centro Nacional de Información de Medicamentos, INIFAR. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. 32
La información contenida en este documento está dirigida al uso individual de la persona solicitante o de la entidad que la sustenta. La información está protegida por la legislación nacional correspondiente a documentos de carácter confidencial, prohibiéndose estrictamente toda difusión, distribución o copias a terceros. Si usted recibe por error este documento, notifique de inmediato a los números: Tel: 207 3330 o 207 3474, fax: 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

A continuación se describen ciertas generalidades acerca de los Anti-inflamatorios no esteroides de acuerdo con el Cuadro II y III:

❖ **Salicilatos**

El ácido salicílico es tan irritante que sólo puede utilizarse en forma externa; es por ello que se han sintetizado derivados del mismo para uso sistémico. De hecho, la acción de los salicilatos se debe a su contenido de ácido salicílico y a su habilidad para acetilar las proteínas (5).

El tipo de dolor que alivian es el de poca intensidad que se presenta en estructuras integumentarias y no en vísceras, cefalalgia, mialgia y artralgia (5).

Disminuyen rápidamente el incremento de la temperatura corporal, aunque a dosis tóxicas generan un efecto pirético acompañado de sudoración. A dosis altas, los salicilatos provocan efectos tóxicos en el SNC que incluyen estimulación y luego depresión. Pueden observarse otros efectos como confusión, mareos, tinnitus, hipoacusia para tonos altos, delirio, psicosis y hasta estado de coma (5).

En cuanto a sus efectos en la respiración pueden aparecer graves perturbaciones del equilibrio ácido-básico característico de la intoxicación por ácido salicílico. Estimulan directamente al centro respiratorio provocando hiperventilación que se caracteriza por mayor profundidad y aceleración de la respiración a concentraciones plasmáticas de 350mcg/ml de salicilato; si llega a 500 mcg/ml aparece hiperpnea extraordinaria (5).

Los efectos de los salicilatos en la excreción de ácido úrico depende de la dosis. A dosis bajas (1-2 g/d) disminuye la excreción de uratos, aumentando su concentración en plasma, dosis intermedias (2-3 g/d) raramente modifican la excreción de uratos, mientras que, dosis mayores (5g/d) inducen uricosuria y valores menores de urato en plasma (5).

La ingestión de salicilatos puede ocasionar molestias epigástricas, náusea y vómito. También pueden generar úlceras gástricas en individuos, así como también se pueden exacerbar los síntomas de úlcera péptica y hemorragia de vías gastrointestinales (5).

En adultos las dosis antipiréticas y analgésicas son de 325-650 mg cada 4 horas. En niños, son de 50-75 mg/kg de peso al día cada 4 u 8 horas, que no excedan una dosis diaria total de 3,6 g. Dosis más altas (4-6 g/d) suelen ser utilizadas ante fiebre reumática, aunque algunos pacientes reaccionan adecuadamente a dosis menores (5).

❖ **Derivados del para-aminofenol: Acetaminofén**

El acetaminofén es un fármaco eficaz que puede utilizarse en vez de la aspirina como analgésico antipirético, a pesar de que su acción antiinflamatoria es muy pobre. Esto no ha podido explicarse claramente, pero podría atribuirse a que el acetaminofén constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que

aparecen en las lesiones inflamatorias, además de que éste fármaco no inhibe la activación de neutrófilos como sí lo hacen otros AINES (7). Ver Capítulo V.

Dosis terapéuticas únicas o repetidas de acetaminofén no tienen efecto alguno en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio. No surgen cambios ácido-básicos, el producto no irrita el estómago ni causa erosión o hemorragia. Además, el acetaminofén no posee efectos a nivel de plaquetas, tiempo de sangrado, o excreción del ácido úrico (5).

Las dosis habituales oscilan entre 325 y 1000 mg (625 mg vía rectal), administradas cada 6-8 horas. La dosis diaria total no debe sobrepasar los 4 g. En niños, la dosis es de 40 a 480 mg cada 6-8 horas, según la edad y el peso (10 mg/kg); no se debe administrar más de 5 dosis en 24 horas (5).

Suele ser bien tolerado, aunque en ocasiones pueden surgir erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. La erupción puede acompañarse de fiebre medicamentosa y lesiones de la mucosa. El efecto colateral más grave de la sobredosificación aguda de acetaminofén es la necrosis hepática, que depende de la dosis y puede ser mortal. Puede observarse también necrosis tubular renal y coma hipoglicémico. En adultos, la hepatotoxicidad puede aparecer después de ingerir de 7 a 15 g de acetaminofén (150-250 mg/kg) en una sola dosis. De igual forma, dosis de 20-25 g o más pueden ser mortales (5).

❖ **Derivados pirazólicos**

Con fines analgésicos y antitérmicos se emplean el metamizol o dipirona y la propifenazona. Con fines antiinflamatorios y analgésicos: la fenilbutazona (11).

❖ **Derivados del ácido propiónico**

Las diferencias principales entre los miembros de este grupo son fundamentalmente farmacocinéticas ya que no difieren significativamente en sus acciones farmacológicas o reacciones adversas. Todos ellos comparten las acciones características de los AINES: analgesia, antipirexia, antiinflamación y antiagregante plaquetario. Su uso se destina por lo general a situaciones clínicas de leves a moderadas y son considerados antiinflamatorios de eficacia moderada. Su uso se orienta a enfermedades inflamatorias crónicas como la osteoartritis y la artritis reumatoidea, dismenorreas, dolor postparto o post-quirúrgico y cefaleas vasculares (11).

La mayoría tienen carácter quirral y suelen ser mezclas racémicas de los enantiómeros R(-) y S(+), siendo la S(+) la forma farmacológica más activa (11).

En cuanto a las características farmacocinéticas se puede mencionar que todos se absorben de forma bastante completa por vía oral, no obstante, los alimentos reducen la velocidad de absorción, sin afectar la cantidad absorbida. Por vía rectal, la absorción es más lenta e irregular. Se unen a la albúmina plasmática en aproximadamente un 99%, razón por la que puede aumentar la fracción libre ante ciertos estados (cirrosis hepática, artritis reumatoide) y en ancianos (11).

Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en leche materna. El metabolismo es intenso y variado, por lo que la excreción renal es mínima, manteniendo semividas de eliminación que oscilan entre 2 y 4 horas, excepto en el caso del flurbiprofeno, del naproxeno y de la oxaprozina (11).

En cuanto a las reacciones adversas suelen presentar menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que fármacos como el ácido acetilsalicílico, fenilbutazona o indometacina. Por otro lado, pueden originar en diverso grado: dispepsia, erosiones y ulceraciones gastrointestinales; alteraciones neurológicas en forma de sedación, somnolencia, mareo o cefalea; erupciones dérmicas y diversas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo fotosensibilidad siendo muy frecuentes las reacciones hematopoyéticas y hepáticas (11).

❖ **Oxicanes**

Son ácidos enólicos de semivida larga por lo que su administración es más espaciada, lo cual es especialmente importante en el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Los más utilizados son el piroxicam, el tenoxicam y meloxicam. Dentro de este grupo se encuentran diferentes profármacos del piroxicam como son el ampiroxicam, el droxicam, el pivoxicam el lornoxicam y el cinoxicam.

❖ **Derivados del ácido antranílico**

Derivados del ácido N-fenilantranílico son conocidos como fenamatos e incluyen al ácido mefenámico, meclofenámico, flufenámico, la floctafenina y la glafenina.

Tanto el ácido mefenámico como el meclofenámico poseen efectos considerablemente menos importantes en la agregación plaquetaria, sin embargo no representan mayor ventaja frente a otros AINES, razón por la cual no son utilizados ampliamente en clínica. Además, comparten efectos secundarios relativamente específicos como son la diarrea, la cual suele ser difusa, acompañada de inflamación intestinal y vómitos, somnolencia, mareos y cefaleas. La sobredosificación de ácido mefenámico puede producir convulsiones.

❖ **Alcanonas**

La nabumetona es un profármaco de naturaleza no ácida que, tras absorberse en el tracto gastrointestinal en metabolizado en hígado para generar metabolitos activos entre los que destaca el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), que es un potente inhibidor de las ciclooxigenasas (particularmente la COX₂) (11).

Su eficacia analgésica en el dolor postoperatorio es superior a la del tenoxicam, diclofenaco, naproxeno o piroxicam. No obstante, su efecto antipirético es comparable con el de la aspirina y a las dosis recomendadas parece afectar menos la agregación plaquetaria que los demás AINES (11).

La nabumetona se absorbe bien, principalmente en el duodeno. Este proceso se ve favorecido por la leche y los alimentos. Posee un efecto marcado de primer paso en donde se oxida para originar el metabolito activo y demás metabolitos inactivos. Su

biodisponibilidad es del 35% y su unión a proteínas plasmáticas es superior al 99%, asimismo, posee una semivida de 23 horas y su eliminación es completamente renal. Atraviesa placenta y alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en leche materna y el 50% de éstas en líquido sinovial (11).

Los efectos secundarios afectan principalmente el tracto gastrointestinal, SNC y piel. Cabe resaltar que dado que la nabumetona es una prodroga no ácida y que su metabolito activo 6-MNA no es formado hasta después de la absorción, el riesgo de toxicidad gastrointestinal se reduce con este fármaco (10).

❖ **Nimesulida:**

Es una sulfoanilida con actividad analgésica (similar a ibuprofeno, superior a indometacina), antiinflamatoria (similar a indometacina e ibuprofeno) y antipirética (superior a indometacina, aspirina, ibuprofeno y paracetamol).

❖ **Derivados del ácido nicotínico:**

En este grupo destacan los siguientes fármacos: clonixina, isonixina, ácido niflúmico y su derivado el morniflumato. Con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas comparables a otros AINES (11).

Aunque no se han descrito efectos adversos de relevancia su uso se asocia con náuseas y manifestaciones neurológicas como cefalea, somnolencia o mareo. Sus efectos gastrointestinales son menos importantes (11).

CONSIDERACIONES GENERALES

Factores a tomar en cuenta en la escogencia de un AINE son (21, 24):

- ✓ Disponibilidad del fármaco y de sus formas dosificadas
- ✓ Régimen de dosificación
- ✓ Costo de adquisición
- ✓ Condición del paciente
- ✓ Incidencia de toxicidad gastrointestinal

Bajo estos criterios el ibuprofeno es un fármaco de elección debido a sus múltiples indicaciones tanto en niños como en adultos, dosificación, rápido inicio de acción y vida media corta, bajo costo y baja incidencia de daño a la mucosa gastroduodenal (19, 21).

◆ **Pautas de dosificación:**

Formulaciones de liberación sostenida de etodolaco, ketoprofeno, naproxeno o piroxicam o bien, oxaprozín o rofecoxib permiten dosificaciones cada 24 horas. En contraste, fármacos cuyo período de absorción es rápido y permiten su administración cada 4 u 8 horas son: aspirina, diclofenaco potásico, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco y meclofenamato (19).

En el tratamiento crónico del dolor musculoesquelético la dosis inicial debe ser la mitad de la dosis máxima y la dosis de mantenimiento debe determinarse con base en los beneficios y los efectos secundarios. Si luego de dos semanas de tratamiento no se obtienen resultados satisfactorios, se debe intentar otra molécula de diferente grupo químico (24).

◆ **Costo:**

En condiciones crónicas el fenoprofeno, aspirina, ibuprofeno e indometacina se perfilan como los fármacos más baratos y en condiciones agudas éstos tres últimos agentes se comportan de la misma forma (19).

◆ **Toxicidad:**

El uso concomitante de dos o más anti-inflamatorios no esteroideos no es recomendado debido a que se incrementa el riesgo de toxicidad gastrointestinal afectándose el perfil farmacocinético de al menos uno de los medicamentos y a la larga el efecto terapéutico (10).

Fármacos como el celecoxib, rofecoxib, etodolaco y nabumetona son opciones en pacientes de alto riesgo en cuanto a toxicidad gastrointestinal y renal (19).

Se recomienda en general cuando exista una persistencia de los síntomas dispépticos el cambio a una formulación diferente de la misma droga como podría ser aquellas con cubierta entérica, liberación sostenida o controlada, por ejemplo; reducción de la dosis; cambio a un diferente agente o bien, profilaxis con un agente protector de la mucosa gástrica (24).

En caso de requerirse algún AINE en pacientes con problemas a nivel plaquetario se deben tomar en cuenta salicilatos no acetilados e inhibidores de la cicloxigenasa selectivos (19).

INDICACIONES

Los **antiinflamatorios no esteroideos** se utilizan en el tratamiento de:

❖ **Desórdenes reumáticos:**

Artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis juvenil, artritis psoriática, enfermedad de Reiter, complicaciones reumáticas asociadas con la enfermedad de Paget (10).

De acuerdo con el American College of Rheumatology, el acetaminofén es la droga de primera elección en el tratamiento de osteoartritis; ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno pueden ser utilizados en aquellos casos en los que no se alcance alivio con acetaminofén. En pacientes con osteoartritis de la rodilla se demostró que 4 g/día de paracetamol eran igualmente efectivos que 1200 o 2400 mg/día de ibuprofeno en un lapso de un mes de tratamiento. En el tratamiento de espondilitis anquilosante pueden ser indicados aspirina, diclofenaco, indometacina, naproxeno y sulindaco (19,24).

Aunque muchos AINES se requieren en el alivio de las complicaciones reumatoideas asociadas con el lupus eritematoso sistémico (LES), deben ser recomendados con extrema precaución pues pueden predisponer a la toxicidad inducida por AINES a nivel del SNC o bien renal; ibuprofeno, sulindaco y tolmentín han probado causar serios efectos en pacientes con LES (10,24).

Se demostró que los AINES y el paracetamol tienen acción aditiva en casos de dolores agudos, osteoartritis y artritis reumatoidea (22).

❖ **En el tratamiento del dolor:** En el alivio del dolor de leve a moderado se indican el diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico (si la terapia no excede una semana) y naproxeno; especialmente si se desea disminución de la inflamación luego de un proceso dental, obstétrico, quirúrgico ortopédico y alivio del dolor musculoesquelético debido a daño en el músculo liso. Se recomiendan formas dosificadas de liberación inmediata debido a su rápido inicio de acción (10).

En pacientes con dolor agudo severo el ketorolaco es el agente de primera elección, numerosos estudios han encontrado que este agente produce un control del dolor similar al que ejercen los opiodes y con menor incidencia de efectos secundarios (19).

❖ **Tratamiento de artritis gotosa aguda:** El uso profiláctico de los AINES puede disminuir la incidencia o la severidad de recurrencia de los ataques agudos de gota. Los agentes de primera elección son indometacina, naproxeno y sulindaco, especialmente durante los primeros meses de la terapia antihiperuricémica (10,19).

❖ **Tratamiento de inflamación no reumática** (Tendinitis, bursitis, periartritis, daño del músculo liso). Entre los agentes que pueden ser utilizados en tendinitis y bursitis están indometacina, naproxeno, naproxeno sódico y sulindaco (10,19).

❖ **Fiebre:** En caso que se deba a procesos malignos como linfomas, linfoma de Hodkin, metástasis hepática se recomienda utilizar indometacina siempre y cuando se haya comprobado que la aspirina y el acetaminofén no son efectivos y debe ser suspendido si en un período de 48 horas no ha mostrado resultados positivos. El ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno también se indican en el tratamiento de esta patología (10,19).

❖ **Dismenorrea:** Los AINES han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de dismenorrea primaria (un problema asociado con una producción endometrial excesiva de prostaglandina F₂ alfa). El diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico, naproxeno y piroxicam alivian el dolor y otros síntomas relacionados con la dismenorrea primaria. utilizados En la prevención de la migraña asociada con la menstruación se utilizan fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ácido mefenámico y naproxeno (10,19).

❖ **Hipermenorrea:** El meclofenamato es indicado en el tratamiento del sangrado menstrual excesivo de origen idiopático, sin embargo, la ausencia de la condición patológica subyacente debe ser comprobada antes de iniciar la terapia (10).

❖ **Profilaxis y tratamiento del dolor de cabeza:** Diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico y naproxeno son utilizados en el dolor de cabeza de origen migrañoso y otros tipos de dolores vasculares. Fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina y naproxeno son utilizados crónicamente para la prevención de la recurrencia de dichos ataques (10).

❖ **Síndrome de Bartter:** La indometacina se ha usado comúnmente en el tratamiento de esta patología, sin embargo, la toxicidad asociada con su uso ha dado origen a que otros AINES sean alternativas más convenientes (10).

❖ **Pericarditis:** La indometacina en formas de rápida acción es utilizada en el alivio del dolor, fiebre y la inflamación asociada con esta enfermedad.

BENEFICIOS ADICIONALES:

Estudios epidemiológicos y experimentales han documentado los efectos benéficos que tienen los AINES en desórdenes cardiovasculares, cancer colorectal y enfermedad de Alzheimer (19):

❖ **Enfermedad cardiovascular:** En la prevención de eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio (prevención primaria y secundaria) y ataque isquémico, la aspirina ha demostrado reducción del riesgo de infarto de miocardio (IM) en un 44% con dosis de 325 mg cada dos días, este efecto se atribuye a la inhibición de la agregación plaquetaria que se prolonga por la vida de las plaquetas afectadas que es aproximadamente de 3 a 7 días. A su vez en la isquemia se observa una reducción de la inflamación que desestabiliza la placa arteriostática con lo que la respuesta inflamatoria se ve reducida (19,22).

❖ **Cáncer colorectal:**

Los AINES parecen prevenir o inhibir el desarrollo de tumores de colon incluyendo adenomas colorectales y causar la regresión de lesiones neoplásicas establecidas. En un estudio realizado en aproximadamente 600000 pacientes durante 5 años se demostró un menor riesgo relativo de mortalidad debida a cancer colorectal en pacientes que utilizaron aspirina más de 16 veces al mes ($p < 0.0022$). Existe controversia al respecto, estudios posteriores han indicado que no existe diferencia en la incidencia de cancer colorectal y el uso de aspirina y pese a que se han postulado varias teorías que explican los efectos de ciertos antiinflamatorios no esteroideos como el celecoxib, el isómero R del flurbiprofeno o el metabolito inactivo del sulindaco en ciertas patologías como poliposis adenomatosa o prevención de tumores, éstos no son los agentes terapéuticos indicados en la prevención o tratamiento de éste u otros desórdenes. Estudios observacionales aseveran que la aspirina probablemente reduzca el riesgo de cáncer de colon, gástrico y esofágico, hecho que no ha

sido demostrado y debe ser contrapesado con el aumento en el riesgo de producir cáncer de páncreas y próstata (19, 22).

❖ **Enfermedad de Alzheimer:** Estudios epidemiológicos sugieren que los AINES pueden retrasar la progresión de este padecimiento dado que se asocia con unión neurofibrilar y formación de la placa amiloide secundaria a la activación de la cascada inflamatoria y aunque el mecanismo no es exactamente conocido se presume que dichos agentes disminuyen la actividad microglial, la formación de la placa amiloide y la muerte celular inducida por prostaglandinas. La relación inversa que existe entre la artritis reumatoidea y la enfermedad de Alzheimer ha conducido a la hipótesis de que estos agentes pueden reducir el desarrollo del mal al afectar el proceso inflamatorio asociado con el desarrollo de la placa neurítica (19,22,26).

❖ **Cirugía de la articulación y colecistectomía:** El uso del ketorolac ha sido comparado con el uso de analgésicos opiodes en el período postoperatorio resultando en disminución de la estadía y costo hospitalario, sin embargo, estudios posteriores deben confirmar esta afirmación (19).

EFFECTOS ADVERSOS:

Los efectos secundarios más frecuentes asociados con el uso de **AINES** son disturbios gastrointestinales que, por lo general son moderados y reversibles, aunque algunos pacientes evolucionan hacia úlcera péptica o un sangrado intestinal severo. Es bien conocido que los AINES pueden incrementar la incidencia de sangrado y perforación del tracto gastrointestinal alto, además se han asociado con daño del intestino delgado distal y colon (9).

Estos efectos a nivel del tracto gastrointestinal se asocian con la inhibición de la forma COX-1 que conduce a una disminución en la producción y liberación de las prostaglandinas las cuales ejercen un efecto protector de la mucosa gastrointestinal debido a que en el estómago estas sustancias tienen un rol protector vital (19,21):

- Mantienen el flujo sanguíneo
- Estimulan la secreción de mucus y bicarbonato
- Regulan el cambio y reparación celular

Por otro lado, estudios en animales han demostrado que los neutrófilos ejercen cierto efecto en el daño gastroduodenal: una falla en la producción de prostaglandinas aparentemente induce un incremento en la adhesión de neutrófilos resultando en disminución del flujo sanguíneo por obstrucción capilar y daño local por radicales libres a partir de los neutrófilos activados, se observó que un bloqueo en la adhesión al endotelio vascular de los neutrofilos o la presencia de neutropenia reducen dramáticamente la severidad del daño a este nivel (21).


Algunos antiinflamatorios no esteroideos pueden ejerciendo un efecto irritante o erosivo de la mucosa gástrica por un segundo mecanismo directo: AINE's ácidos incluyendo la aspirina se convierten en liposolubles a un pH bajo. Al ser tomados oralmente cruzan la barrera lipídica dentro de las células de la mucosa gástrica, estando en este medio (pH intracelular) son atrapados e interrumpen la función celular probablemente inhibiendo la fosforilación oxidativa mitocondrial (10,21).

Factores de riesgo son (23,24):

- ◆ Historia de úlcera péptica
- ◆ Adulto > 60 años
- ◆ Altas dosis del medicamento
- ◆ Uso concomitante de anticoagulantes o corticosteroides
- ◆ Enfermedad cardiovascular

Un espectro de la toxicidad intrínseca de los AINES es el siguiente (1, 21,25):

Ibuprofeno	Bajo riesgo
Diclofenaco	
Naproxeno	
Ketoprofeno	
Indometacina	
Piroxicam	
Azapropazona	Alto riesgo



Se considera que el paracetamol no constituye una causa de úlceras pépticas o su complicación debido a que carece de los efectos producidos por los AINES posiblemente debido a la existencia de una tercera isoforma de la COX sobre la que se postula estaría actuando este compuesto (22).

Como profilaxis en pacientes con alto riesgo de gastropatía inducida por AINES se han utilizado antagonistas H₂ de la histamina, sucralfato, inhibidores de bomba de protones y misoprostol (9,21).

Evidencia reciente muestra que dosis de 20 mg o 40 mg diarios de omeprazol son significativamente superiores y mejor tolerados que el misoprostol (200 mg tomado cuatro veces diarias) y la ranitidina (150 mg dos veces al día) en la prevención primaria y secundaria del daño gástrico y duodenal. Un antagonista H₂ puede considerarse como alternativa para cicatrizar úlceras duodenales (21,22).

Un estudio aleatorio de dos meses de duración publicado en mayo del 2000 demostró la superioridad del lansoprazol en dosis unitaria de 15 o 30 mg frente a 150 mg de ranitidina dos veces al día en la curación de úlceras gástricas asociadas con el uso de estos agentes y que la presencia de H. pylori no tenía ningún impacto en la tasa de curación (21,27).

Efectos relacionados con el SNC incluyen:

Dolor de cabeza, mareo, nerviosismo, tinnitus, depresión, confusión, pérdida auditiva, adormecimiento e insomnio. En pacientes ancianos se reporta un deterioro de la memoria y déficit atencional (9,19, 24).

Efectos hematológicos:

Anemia, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia y agranulocitosis se pueden presentar con el uso de los AINES. La fenilbutazona es el fármaco que más reportes de agranulocitosis y neutropenia presenta. Por su lado, la aspirina inhibe irreversiblemente la agregación plaquetaria, inhibición que va de 5 a 7 días por lo que se aconseja evitar el consumo de aspirina en personas con daño hepático intenso, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K o hemofilia (5, 9,19).

Efecto en la presión sanguínea:

Una revisión sistemática de 38 ensayos controlado con placebo demostró que los antiinflamatorios no esteroideos elevan la presión sanguínea en un promedio de 5.0 mm de Hg (1.2 mm Hg a 8.7 mm Hg). Se encontró una elevación de la presión estadísticamente significativa asociada con el uso de *piroxicam*. La aspirina, sulindaco y flurbiprofeno produjeron una pequeña elevación de la presión mientras que el efecto del ácido tiaprofénico, diclofenaco y naproxeno fue intermedio. Este incremento se dió de forma marcada en aquellos pacientes que habían recibido terapia antihipertensiva, por otro lado, se ha sugerido que el uso de estos fármacos en ancianos puede aumentar la necesidad de terapia antihipertensiva. Los AINES antagonizan el efecto de los antihipertensivos en especial de beta bloqueadores y vasodilatadores (9,23).

Efecto renal:

Algunos AINES se asocian con nefrotoxicidad dentro de la que se encuentra nefritis, síndrome nefrotóxico y falla renal, disminución de la perfusión renal, retención de fluido y de sodio efecto atribuible a la inhibición renal de prostaglandinas dado que en riñon su acción es directa en el mantenimiento de la hemodinámica renal y el balance de fluido y de sodio. El abuso crónico se asocia con nefropatía, estudios clínicos confirman que la fenacetina es el fármaco vinculado mayormente con este efecto, por otro lado, dado que el metabolito activo del sulindaco no es excretado vía renal se reporta menor toxicidad a este nivel con el uso do este fármaco (9,10).

Los antiinflamatorios no esteroideos raramente pueden causar nefritis intersticial aguda que se debe más bien a una respuesta alérgica; la necrosis papilar y la rabdomiolisis aparecen más bien de forma idiosincrática (9,19).

Efecto a nivel pulmonar:

Neumonitis, alveolitis, infiltrado pulmonar y fibrosis pulmonar son indicios de reacción alérgica o inmune que se ha presentado con ciertos AINES entre los cuales están azapropazona, nabumetona, naproxeno, fenilbutazona, sulindaco y ácido tolfenámico (9,19).

Efecto en el páncreas:

El sulindaco ha sido el agente relacionado con la producción de pancreatitis (9).

Hipersensibilidad:

Los antiinflamatorios no esteroideos han producido una serie de reacciones de hipersensibilidad entre las que se tienen rash, urticaria, rinitis, angioedema, broncoconstricción y shock anafiláctico; hepatotoxicidad y meningitis aséptica se pueden dar muy raramente junto a esta reacción de hipersensibilidad. Al inhibir la COX, los antiinflamatorios no esteroideos, en teoría, desvían al ácido araquidónico a la vía de la lipooxigenasa resultando en un incremento en la producción de leucotrienos, siendo éstos uno de los mediadores del broncoespasmo, este mecanismo pueden inducir asma por lo que individuos con historia de asma, rinitis alérgica y pólipos nasales son los que presentan estas reacciones con mayor frecuencia. Si bien todos los AINES tienen la misma capacidad de causar reacción cruzada aquellos con estructura química de salicilato o sulfonamida tienen una mayor capacidad de inducir esta reacción (9,19,24). Ver Figura 7.

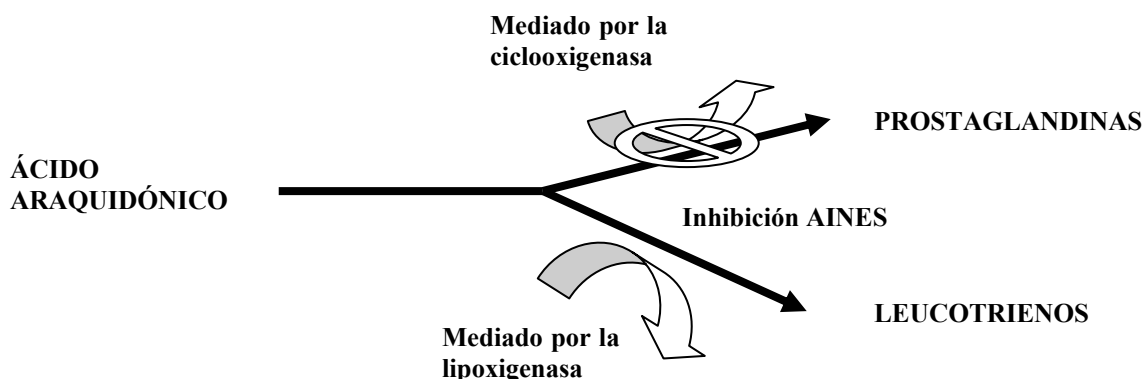


Fig. #7 Diversificación de la producción de ácido araquidónico en leucotrienos.

Fuente: Huang, S. Rheumatology. Basics of therapy. CMAJ. 2000

PRECAUCIONES

▪ EMBARAZO

Los AINES deben ser evitados durante el embarazo. Son catalogados agentes de segunda y tercera línea en el tratamiento del dolor agudo en este período, dado que atraviesan la barrera placentaria. Ninguno es seguro, sin embargo, si deben ser utilizados la opción es utilizar los fármacos catalogados categoría B y en todo caso dar a la paciente la menor dosis efectiva, intermitentemente si es posible y concluir el tratamiento al menos de 6 a 8 semanas previas al parto. Estudios publicados sugieren que fármacos con corta vida media y metabolitos inactivos pueden ser usados con seguridad (19).

El cierre prematuro del ducto arterioso que puede resultar en hipertensión pulmonar primaria en el feto se ha documentado con la administración de indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno y diclofenaco durante el tercer trimestre, además, se puede presentar disfunción y falla renal en el feto debido a la disminución en la síntesis de prostaglandinas. Con el uso de ibuprofeno, indometacina y naproxeno se ha observado reducción en el líquido amniótico. A la vez, la madre puede sufrir de inhibición de las contracciones uterinas, prolongación de la labor e incremento en el riesgo de sangrado durante el parto cuando ha sido expuesta a este tipo de drogas en el tercer trimestre (9, 19,20).

I trimestre:

Los agentes de mayor relevancia en este período se describen a continuación:

- ✓ **Diclofenaco:** La FDA le asigna un factor de riesgo en el embarazo categoría B. Estudios en animales demuestran que con dosis de 2-4mg/kg/día es embriotóxico y que dosis de 5-10mg/kg/día causan aumento en la velocidad de resorción, disminución en el peso del feto, anomalías en esqueleto y definitiva embriotoxicidad a mayores dosis (10).
- ✓ **Diflunisal:** La FDA le asigna un factor de riesgo en el embarazo categoría C. Estudios en animales demuestran efecto teratogénico (malformaciones vertebrales y nerviosas en dosis de 40 a 50 mg/Kg/día). Causa maternotoxicidad y embriotoxicidad (incremento en la resorción fetal) con dosis de 60mg/Kg/día (2 veces la dosis humana máxima) (10).
- ✓ **Etodolac:** La FDA le asigna un factor de riesgo durante el embarazo categoría C. Se reportan aisladas alteraciones en el desarrollo de extremidades, incluyendo polidactilismo, oligodactilismo, sindactilismo y falanges desosificadas, en animales que recibieron 2-14 mg/Kg/día.
- ✓ **Naproxeno:** La FDA le asigna un factor de riesgo durante el embarazo categoría B.
- ✓ **Tolmetín:** La FDA le asigna un factor de riesgo durante el embarazo categoría C.
- ✓ **Floctafenina:** Estudios en animales han demostrado que a dosis altas se presenta embriotoxicidad (aumento de pérdidas fetales, disminución en el peso fetal).
- ✓ **Flurbiprofeno:** Factor de riesgo durante el embarazo: B. Aunque no se han realizado estudios adecuados en humanos, se ha demostrado que este medicamento cruza la placenta. Estudios en animales demuestran que la administración de dosis iguales o mayores a 0.4 mg/Kg/día pueden causar reducción en el peso o retraso en el crecimiento fetal, aumento de mortalidad fetal. También se presentó retención de fetos y/o peligro fetal al administrar dosis de 0.2mg/Kg/día. Además dosis de 25mg/Kg/día desde el día 1 al 20 del embarazo se relaciona con la toxicidad materna (ulceración gastrointestinal, retardo en la ganancia de peso, hemorragia intrauterina y muertes maternas).

- ✓ **Indometacina:** No se han realizado estudios en humanos, no obstante se conoce que este fármaco atraviesa la placenta. Estudios en animales demuestran que la indometacina en dosis de 4mg/Kg/día causa una disminución en el promedio de peso fetal y un retardo en la osificación. Otros estudios presentan que a dosis altas (5-15 mg/Kg/día) se presenta toxicidad y muerte materna, aumento de las resorciones fetales y malformaciones fetales.
- ✓ **Ketoprofen:** Estudios en animales demuestran dosis maternas tóxicas, embriotoxicidad pero no teratogenicidad. La FDA le asigna un factor de riesgo durante el embarazo categoría B (10).
- ✓ **Meclofenamato:** Estudios en animales muestran que causa fetotoxicidad, malformaciones esqueléticas menores y retraso en la osificación (10).
- ✓ **Ácido mefenámico:** No se han realizado estudios en humanos pero se sabe que los metabolitos de este fármaco cruzan la placenta. Estudios en animales han demostrado que este antiinflamatorio causa un incremento en la resorción cuando se administra 2,5 veces la dosis humana. La FDA le asigna un factor de riesgo durante el embarazo categoría C (10).
- ✓ **Meloxicam:** Cruza la placenta en animales. Estudios en animales demuestran que este fármaco aumenta la incidencia de embrioletalidad, cuando se administran dosis humanas, 2 semanas antes del apareamiento y durante el desarrollo embrionario; el número de nacimientos vivos y de sobrevivencia neonatal se reduce cuando se administra a animales de experimentación dosis orales equivalentes a 0.07 veces la dosis humana durante el período de la gestación y de la lactancia (10).
- ✓ **Nabumetona:** Estudios en animales muestran que se presenta fetotoxicidad (pérdidas postimplantación) cuando se administran dosis de 100mg/Kg/día o mayores. Estas dosis son equivalentes a las máximas recomendadas de nabumetona para humanos. La FDA le asigna un factor de riesgo durante el embarazo categoría C (10).
- ✓ **Oxaprozín:** Estudios en animales demuestran que se presentan malformaciones fetales en raras ocasiones cuando se administran dosis de 7.5-30mg/Kg/día. La FDA le asigna un factor de riesgo durante el embarazo categoría C (10).
- ✓ **Sulindaco:** La administración de dosis de 20-40 mg/kg/día en animales presentan una disminución en el promedio de peso fetal y un incremento en el número de muertes (observadas en el primer día después del parto). También se ha encontrado una leve incidencia de malformaciones en vísceras y esqueleto. Sin embargo, estos efectos no siempre se repiten en estudios usando las mismas dosis o más altas (10).
- ✓ **Tenoxicam:** Estudios clínicos en animales han demostrado que este fármaco es embriotóxico pero no teratogénico en dosis de 32mg/kg, pero no en dosis de 16mg/Kg o menos por día desde el día 6 al 18 de la gestación (10).

II trimestre y III trimestre:

El uso de AINES durante la segunda mitad del embarazo no es recomendado debido a la posibilidad de efectos adversos en el feto. Se puede presentar cierre prematuro del ducto arterioso que conlleva a hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, hecho que ha sido demostrado en estudios clínicos en animales para el diclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ácido mefenámico, naproxeno y tolmentín los cuales tienen un fuerte efecto constrictor a este nivel (10).

En la madre, la administración de piroxicam, nabumetona, tenoxicam, etodolaco, flurbiprofeno, ácido tiaprofénico, oxaprozín y fenilbutazona en las fases tardías del embarazo conlleva a prolongación de la gestación, distocia (parto anormal), retraso de la labor de parto debido a inhibición de las contracciones uterinas según estudios en animales.

Hasta el momento, no hay pruebas de que dosis terapéuticas de salicilato lesionen al feto humano; sin embargo, se ha visto una notable disminución ponderal al nacer. Así mismo, se da un incremento de la cifras de mortalidad perinatal, anemia, hemorragia preparto y posparto, prolongación de la gestación y partos complicados, ante el uso de aspirina durante el tercer trimestre del embarazo. En humanos se demostró que la indometacina administrada en el tercer trimestre del período de gravidez causó no sólo cierre del ducto arterioso sino también inhibición plaquetaria dando origen a sangrado, daño de la función renal con oligohidramnios, perforación o sangrado gastrointestinal y cambios degenerativos en el miocardio en el feto (5,10).

▪ FERTILIDAD:

Estudios en animales demostraron que el etodolac reducía la implantación de óvulos fecundados en dosis de 8mg/Kg/día en ratas; el ketoprofeno demostró una disminución en la implantación al administrar dosis de 6 o 9 mg/Kg/día en ratas, dosis mayores causan espermatogénesis anormal o inhibición de la misma y disminuyen el peso testicular; por su lado, el ácido mefenámico demostró deterioro en la fertilidad en animales a los que se les administró 10 veces la dosis para humanos; con el oxaprozín se ha observado degeneración testicular cuando se administran dosis iguales o mayores a 37.5mg/Kg/día en perros por un lapso de 42 o más días.

Estudios realizados en ratas a las que se les administró 8 mg/día de tenoxicam 14 días antes y 7 después del apareamiento demostraron una disminución significativa en el número de cuerpo lúteo y la implantación, produciendo menor número de fetos vivos. Con el ácido tiaprofénico se presenta un incremento en el número de pérdidas pre y postimplantación en animales a los que se les administró 20mg/kg/día y se halló una disminución en los sitios de implantación con dosis de 75mg/Kg/día. La relevancia de estos resultados no es conocida para humanos (10).

▪ LACTANCIA

La Academia Americana de Pediatría considera que las siguientes drogas son compatibles con la lactancia (19,20):

- ✓ Aspirina (bajas dosis) *
- ✓ Flurbiprofeno
- ✓ Ketorolaco
- ✓ Ibuprofeno
- ✓ Naproxeno
- ✓ Piroxicam
- ✓ Tolmentín

* Debido a la posibilidad de los salicilatos de distribuirse en leche materna lo que puede conducir a acidosis metabólica, sangrado, alteración de la circulación pulmonar y el síndrome de Reye la AAP recomienda precaución con la ingesta de aspirina en madres lactantes, evitando altas dosis. Luego de una dosis única de 450-650 mg de 0.1-21% puede alcanzar al infante luego de 24 horas. Dos horas después de alcanzar la concentración sérica pico se alcanza la concentración pico en leche (aproximadamente un 34%) por lo que un uso crónico de este fármaco aunado a un metabolismo neonatal inmaduro conlleva a que el infante pueda desarrollar intoxicación por salicilatos y problemas de sangrado (19,20).

Los siguientes fármacos se excretan en leche materna con posibilidad de presentarse alguna acción de la droga en el infante (10,19):

- ✓ Diclofenaco
- ✓ Diflunisal
- ✓ Etodolac
- ✓ Indometacina
- ✓ Ketoprofeno
- ✓ Acido mefenámico
- ✓ Meclofenamato
- ✓ Nabumetona
- ✓ Oxaprozin
- ✓ Fenilbutazona

▪ NIÑOS

Debido a la falta de información adecuada en este grupo terapéutico los antiinflamatorios no esteroides no deben ser utilizados en menores de 2 años. No existen estudios apropiados que demuestren inocuidad en este grupo por lo que se recomienda en edades que van de 12-16 años (10,19,22).

Con la indometacina no se han documentado problemas pediátricos específicos a la fecha, sin embargo, debido a su toxicidad solamente se recomienda en aquellos pacientes refractarios a terapia antireumática siempre y cuando exista un monitoreo estricto y no se sobrepase la dosis pediátrica recomendada. Ningún fármaco inhibidor de la COX-2 ha sido aprobado para su uso en niños (10,25).

▪ ANCIANOS

Los especialistas recomiendan la mitad de la dosis usual para adultos en pacientes con 70 años o más debido a la mayor tendencia a desarrollar deterioro de la función renal o hepática debido al uso de AINES (10).

La ingesta de indometacina en este grupo se asocia con mayores efectos adversos a nivel del SNC en especial confusión, agranulocitosis y anemia aplásica presentándose con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años con el uso de fenilbutazona. Con respecto a la farmacocinética los fármacos mayormente afectados son:

- ✓ ketoprofeno (↓ el aclaramiento y la unión a proteínas)
- ✓ nabumetona (↑ concentración en plasma del metabolito 6-MNA)
- ✓ naproxeno (↑ fracción libre y duplicación de la concentración en estado estacionario en comparación con jóvenes)

▪ FALLA HEPÁTICA

Los eventos clínicamente significativos que reflejan hepatotoxicidad son poco comunes y parecen no ser el resultado de la inhibición fisiológica de la COX. Sin embargo, es bien conocido que la disfunción hepática conlleva a la disminución de la unión a proteínas plasmáticas, el metabolismo y la excreción de los antiinflamatorios no esteroides en aquellos casos en que la función hepática esta severamente comprometida. Drogas que requieren ajuste bajo estas circunstancias son: celecoxib, rofecoxib y nabumetona (19, 25).

Los salicilatos pueden ocasionar dos formas de daño hepático. Uno que depende de la dosis y se da a concentraciones plasmáticas superiores a 150 ug/ml en forma constante. El daño hepático y la encefalopatía intensa que se observa en el Síndrome de Reye se tratan de una consecuencia no muy frecuente, pero que puede ser letal ante infecciones de varicela y las causadas por otros virus como la influenza, que ha estado relacionado con el consumo de salicilatos, por lo que está contraindicado su uso en niños o adolescentes con varicela o influenza. Altas dosis de aspirina (<50% de los pacientes) y diclofenaco se asocian con una elevación de aminotransaminasas y una mayor incidencia de falla hepática (5,19,24,25).

El síndrome de Reye es un desorden que implica daño hepático y coma que se ha asociado con el uso de aspirina en niños con infecciones virales, sin embargo reportes aislados han asociado a los salicilatos no acetilados y al diclofenaco como una causa del mismo (19).

Algunas drogas como el sulindaco, naproxeno y fenilbutazona se han reportado como causantes de toxicidad hepatocelular y colestásica de los cuales el sulindaco presenta la mayor significancia clínica debido a la presencia de un síndrome al parecer de origen idiosincrático y de naturaleza alérgica que se caracteriza por fiebre, rash, eosinofilia y un patrón mixto de elevación de enzimas hepáticas (25).

▪ FALLA RENAL

Con el uso de AINES la falla renal se manifiesta en disminución del aclaramiento, pese a ello, sólo algunos fármacos requieren ajuste de la dosis. Se da también disminución de la unión a proteínas. El ácido mefenámico debe ser evitado en caso de disfunción renal, la cual a su vez predispone a una mayor toxicidad gastrointestinal inducida por AINE's (19).

INTERACCIONES

Se reporta interacción de los anti-inflamatorios no esteroidales con las siguientes drogas (10,19,24,25):

- ✓ *Acetaminofén:* El uso concomitante con otros AINE's puede incrementar el riesgo de efectos adversos a nivel renal; junto con el diflunisal puede incrementarse su concentración plasmática hasta en un 50%.
- ✓ *Alcohol:* El uso de fenilbutazona puede potenciar el daño a la capacidad psicomotora.
- ✓ *Corticosteroides:* La fenilbutazona puede disminuir la eficacia de estos agentes.
- ✓ *Suplementos de potasio*
- ✓ *Anticoagulantes (Heparina y warfarina):* Incremento en el riesgo de sangrado debido a la inhibición combinada de la vía extrínseca por el anticoagulante y la inducción de disfunción plaquetaria por los antiinflamatorios no esteroides. Altas dosis de aspirina u otros salicilatos pueden sinergizar los efectos de la warfarina (24).
- ✓ *Agentes trombolíticos como alteplasa, anistreplasa, estreptokinasa, urokinasa:* La inhibición de la agregación plaquetaria y la posibilidad de la inducción de úlcera gastrointestinal a partir de una lesión preexistente, sangrado, ligero incremento en el riesgo de hemorragia a nivel del SNC deben ser tomados en cuenta en aquellos pacientes bajo terapia anticoagulante, dosis moderadas de nabumetona han demostrado tener menor efecto a este nivel. En dosis usuales el diclofenaco, diflunisal, meclofenamato y ácido mefenámico se presume que afectan menos la agregabilidad plaquetaria.
- ✓ *Agentes antidiabéticos:* Insulina: Los AINES incrementan el efecto hipoglucémico de estos medicamentos debido al efecto de las prostaglandinas en la regulación de la glucosa y un posible desplazamiento de la unión del fármaco en las proteínas séricas.

El glipizide y el gliburide no se ven tan afectados como el resto de los antidiabéticos orales.

- ✓ *Antihipertensivos:* La combinación de IECA/AINES debe ser cuidadosamente valorada, dado que la inhibición de prostaglandinas puede llevar a retención de sodio y agua en casos de hipertensión o eliminación previa de sodio. La acción de los diuréticos (síndrome de secreción inadecuada de ADH) y drogas antihipertensivas es contrarrestada con el uso concomitante de estos fármacos. Flurbiprofeno, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, oxaprozín y piroxicam han demostrado reducir o revertir los efectos de estos agentes debido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas y como resultado la retención de sodio y fluidos.
- ✓ *Diuréticos:* Estos agentes ven disminuido su efecto diurético, natriurético y antihipertensivo. A la vez el riesgo de falla renal secundaria a la disminución del flujo sanguíneo renal se ve incrementado, específicamente la combinación de triamtereno e indometacina.
- ✓ *Aspirina:* Disminuye la unión a proteínas del ketoprofeno y el etodolac, disminuye la concentración del metabolito activo del sulindaco y la biodisponibilidad de diclofenaco, diflunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, piroxicam y tolmentín.
- ✓ *Diflunisal:* El uso concomitante con indometacina ha resultado en severa hemorragia gastrointestinal.
- ✓ *Cefamandol*
- ✓ *Cefoperazona*
- ✓ *Cefotetan*
- ✓ *Acido valproico:* Causa hipoprotrombinemia e inhibe la agregación plaquetaria
- ✓ *Colchicina:* La inhibición de la agregación plaquetaria se añade a los efectos adversos a nivel sanguíneo inherentes a la colchicina que incluyen trombocitopenia con el uso crónico y coagulación intravascular diseminada con sobredosis.
- ✓ *Ciclosporina - Compuestos de oro - Medicamentos nefrotóxicos:* El uso concomitante de AINE's puede incrementar la concentración plasmática de ciclosporina y el riesgo de nefrotoxicidad.
- ✓ *Glucósidos digitálicos:* Tanto el diclofenaco como el ibuprofeno aumentan la concentración sérica de digoxina, mientras que la fenilbutazona disminuye dicha concentración.

- ✓ *Litio*: Los AINES inhiben el aclaramiento del litio e incrementan su efecto. El diclofenaco, ibuprofeno, indometacina (>50%), meloxicam, naproxeno y piroxicam se han reportado como agentes que incrementan la concentración en estado estacionario del litio (24).
- ✓ *Metotrexato*: Los AINES disminuyen la unión a proteínas y/o la eliminación renal del metotrexato resultando en incremento en la concentración plasmática y riesgo de toxicidad, se recomienda un tratamiento intermitente según la vida media del anti-inflamatorio.
- ✓ *Medicamentos fotosensitivos*
- ✓ *Probenecid*: No es recomendable la administración conjunta del probenecid con el ketoprofeno dado que disminuye su aclaramiento renal en aproximadamente 66% y la unión a proteínas en un 28% llevando a un aumento muy importante en la concentración plasmática y riesgo de toxicidad del ketoprofeno. Indometacina, naproxeno y sulindaco parecen presentar el mismo patrón.
- ✓ *Antiácidos*: Disminuyen la concentración del fenoprofeno, sulindaco y el diflunisal.
- ✓ *Fenobarbital*: Puede incrementar el metabolismo del fenoprofeno por lo que se requiere un ajuste de la dosis cuando se administran en terapia conjunta.
- ✓ *Aminoglicósidos*: En neonatos la administración de indometacina ha disminuido el aclaramiento renal e incrementado la concentración plasmática de este tipo de antibióticos.
- ✓ *Zidovudina*: El uso de este fármaco concomitantemente con indometacina se debe evitar debido a la potenciación de la toxicidad de la zidovudina por medio de un mecanismo de inhibición hepática competitiva.
- ✓ *Anticonvulsivantes*: La fenilbutazona y el ácido tiaprofénico desplaza a los anticonvulsivantes tipo hidantoína de sus sitios de unión en las proteínas e inhibe su metabolismo por lo que se requiere monitorización de la concentración plasmática y posibles signos de toxicidad con el fin de reajustar la dosis. Con respecto a los barbitúricos, la fenilbutazona puede disminuir su eficacia al inducir a las enzimas microsomales hepáticas.
- ✓ *Colestiramina*: Esta droga puede disminuir la absorción de la fenilbutazona y disminuir la vida media del tenoxicam por vía intravenosa (67.4 hasta 31.9 horas).
- ✓ *Anticonceptivos orales (estrógenos)*: El uso a largo plazo de fenilbutazona podría reducir el efecto contraceptivo y aumentar el riesgo de sangrado.

- ✓ *Inductores hepáticos*
- ✓ *Metilfenidato*
- ✓ *Penicilamina*
- ✓ *Sulfonamidas*
- ✓ *Ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, itraconazol, ketoconazol, tetraciclinas orales:* Estos medicamentos ven reducida su absorción al ser administrados con la forma tamponada de la fenilbutazona debido a la formación de complejos no absorbibles o incremento en el pH gástrico.
- ✓ *Drogas cardiovasculares:* Los anti-inflamatorios no esteroideos disminuyen la eficacia de antagonistas beta adrenérgicos, diuréticos tiazídicos y de asa ocasionando vasoconstricción de las arterias renales y disminución de la función renal.
- ✓ *Omeprazol:* Este fármaco incrementa el rango de absorción de la aspirina con cubierta entérica lo que conlleva a un aumento en el nivel del salicilato.
- ✓ *Rifampicina:* Conlleva a una disminución de 50% en la concentración del rofecoxib.
- ✓ *Fluconazol:* Inhibe el metabolismo del celecoxib duplicando su concentración sérica.

CAPITULO IV

ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA 2 (COX-2)

La reciente autorización por parte de la FDA, de dos nuevos antiinflamatorios altamente selectivos para la COX-2, vuelve a poner de actualidad un área farmacológica “encasillada” desde hace un buen número de años, y cuyo último avance científico se produjo en la década de los 70’s, cuando Vane, demostró la existencia de una correlación entre la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y el desarrollo de la actividad antiinflamatoria.

Este conocimiento condujo a la síntesis y comercialización de un alto número de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE’s), con pocas diferencias entre ellos y con una característica toxicológica en común: la de provocar gastritis y/o úlceras pépticas en un número de pacientes relativamente alto.

Entre 1989 y 1992, se publicaron los primeros datos que sugerían la existencia de dos tipos diferentes de COX: la COX-1 y la COX-2, siendo las siguientes sus características:

Tabla #2 Comparación entre la COX-1 y la COX-2 (28)

Característica	COX-1	COX-2
Tejidos donde se expresa	Constitutiva. Prácticamente en todos los tejidos, pero especialmente en monocitos, macrófagos, plaquetas, estómago y riñón.	Inducida. En las células endoteliales, condrocitos, fibroblastos, células musculares lisas del miometrio y de las paredes vasculares, células granulomatosas del ovario. Constitutiva En sistema nervioso central y riñón. Posiblemente también en algunos tipos tumorales (adenocarcinoma).
Inductores	Desconocidos	Inespecíficos: interleucina 1 α y β , factor de necrosis tumoral α , endotoxina, factor de crecimiento epidérmico. Específicos: Hormona luteinizante (LH) en células del ovario, y HDL-colesterol en células musculares lisas.
Localización intracelular	Retículo endoplasmático	Membrana del núcleo y retículo endoplasmático.

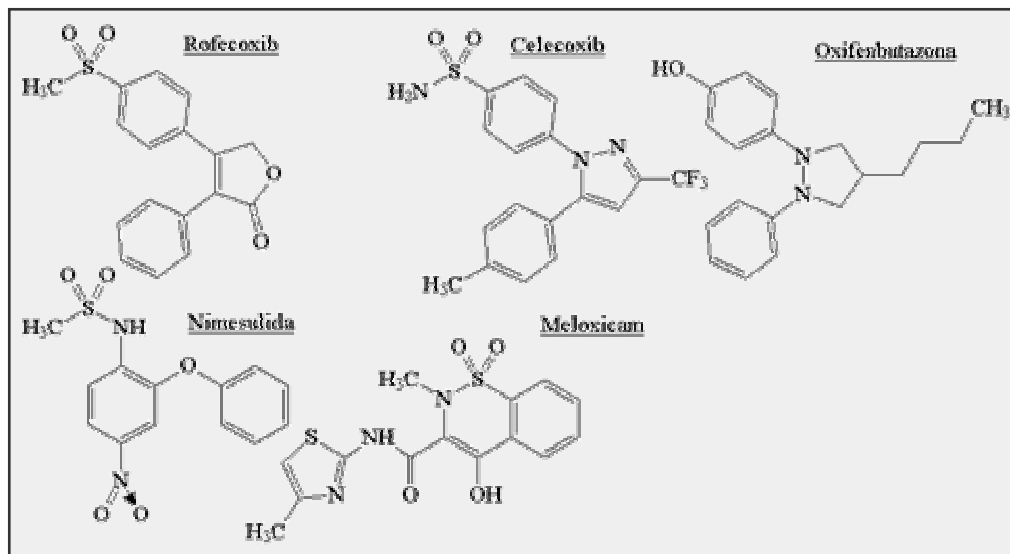
El descubrimiento de esta segunda COX, condujo a la hipótesis de que la típica toxicidad que se presenta al emplear los AINES, estaría asociada a la inhibición de la COX-1, mientras que el efecto antinflamatorio se debería fundamentalmente al bloqueo de la COX-2.

Algunos datos apoyaron inicialmente esta teoría, como el hecho de que la dexametasona – antinflamatorio esteroidal – sea capaz de bloquear selectivamente la síntesis de la COX-2, sin afectar la síntesis de la COX-1. En este sentido, se ha comprobado que la dexametasona es capaz de inhibir la expresión de la COX-2 y la síntesis de prostanoïdes en el exudado inflamatorio, sin inhibir la síntesis de prostaglandinas en el área digestiva, las cuales son las encargadas de brindar cierta protección a la pared gástrica, al inhibir la secreción de ácido gástrico (28).

Cierta literatura reporta a los siguientes AINES como inhibidores de la COX-2

- a) Rofecoxib
- b) Celecoxib
- c) Nimesulida
- d) Meloxicam (28).
- e) Etodolaco (24)
- f) Nabumetona (24)

Fig. #8 – Estructuras químicas de algunos inhibidores preferenciales y selectivos de la COX-2 (28)



Se considera al meloxicam (una oxicama) como uno de los primeros precursores, pues mostró cierta selectividad hacia la COX-2. Otros antiinflamatorios como la nimesulina, el etodolaco y la nabumetona, también profundizaron por esta línea. Sin embargo, ninguno de ellos ha mostrado una selectividad lo suficientemente elevada hacia la COX-2, como para presentar un perfil de efectos adversos significativamente diferentes de los AINE's tradicionales (28).

El primer AINE comercializado en Estados Unidos, capaz de actuar selectivamente sobre COX-2, sin afectar sustancialmente a la COX-1, es el celecoxib, autorizado para el tratamiento de la osteoartritis y artritis reumatoide. Posteriormente fue aprobado el rofecoxib (28).

Los primeros estudios clínicos de estos inhibidores selectivos de la COX-2, indican una incidencia de úlceras gástricas claramente inferior que los AINE's tradicionales, manteniendo la actividad de estos últimos (la eficacia en cuadros crónicos de osteoartritis y/o artritis reumatoide es equiparable a la del naproxeno y el diclofenaco) (28).

Por lo tanto, se podría decir que la mejor forma de clasificar a los nuevos medicamentos y a los tradicionales sería en 3 grupos:

- _ AINE's tradicionales (ver en el capítulo III)
- _ AINE's inhibidores preferenciales de la COX-2
- _ AINE's inhibidores selectivos de la COX-2.

AINE'S INHIBIDORES PREFERENCIALES DE LA COX-2

MELOXICAM

El meloxicam es una enolcarboxinamida, relacionada con el piroxicam. En varios estudios se ha estimado que es entre unas 3 y 77 veces más selectivo por la COX-2, y es precisamente esta selectividad limitada, la cual ha hecho que se catalogue al meloxicam como inhibidor preferencial de la COX-2 (29).

El meloxicam es estructuralmente diferente a los inhibidores selectivos de la COX-2 y exhibe un mayor grado de flexibilidad hacia el ápex del canal de la COX-2 que hacia el ápex de la COX-1 (29).

El meloxicam, cuyo nombre químico completo es 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolyl)-2H-1,2-benzothiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido, es un miembro del grupo arilcarboxamida de los AINE's, llamado popularmente oxicamas (32).

• **Indicaciones:**

- _ Tratamiento sintomático de corta duración de la crisis agudas de osteoartrosis (10,11).
- _ Tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide (poliartritis crónica) (12).

_El meloxicam, administrado una vez al día, ha reportado ser significativamente más efectivo que el placebo en el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoide (32).

- **Mecanismo de acción:**

_Analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a través de un bloqueo de la COX. Presenta cierto grado de selectividad hacia la COX-2 en comparación con la COX-1 (12).

_Se reporta que el celecoxib tiene una selectividad por la COX-2, 6 veces más que el rofecoxib, y este a su vez, tiene una selectividad 10 veces mayor que el meloxicam (32).

_En un modelo con ratas, el meloxicam inhibió la síntesis de la prostaglandina E2, de una forma mejor en comparación con el piroxicam y el diclofenaco (32).

- **Dosificación:**

_Como antirreumático, vía oral, para adultos: 7.5mg-15mg/día como dosis única (10,12).

_En casos de osteoartritis, vía oral y en adultos: 7.5mg/día. Incrementar en caso necesario hasta 15mg/día (12).

_La máxima dosis para adultos es de 15mg

_No se ha establecido dosificación para niños (10).

Ajuste de dosis:

_En caso de pacientes geriátricos y/o hemodializados, para el tratamiento de la artritis reumatoides, la dosis es de 7.5mg/día (12)

- **Farmacocinética – farmacodinamia**

_Absorción: no se ve afectada por la ingesta de alimentos (10). Su biodisponibilidad es de 89-90% (12,32,).

_Concentración sérica máxima de 2.5 mcg/ml, con una dosis única de 15mg, después de 2.5 horas o de 4.5mcg/ml con la misma dosis después de una semana de utilizarlo, y a las 6 horas (12).

_Duración del efecto: 24 horas (12).

_El meloxicam tiene un tiempo de vida máxima de 5-6 horas. (29).

_Difunde a través de la barrera hematoencefálica, placentaria y lacto-sanguínea (12).

_Unión a proteínas: 99-99.5% (12, 32).

_Tiempo de vida media de eliminación: 15-20 horas (10,12, 29,32).

_Tiempo para alcanzar concentración pico: 5-6 horas (10).

_Metabolismo: metabolizado en el hígado, experimentando un proceso de recirculación enterohepática, dando lugar a metabolitos inactivos (12). También experimenta una oxidación del grupo metilo (32).

_Eliminación: 50% con las heces y 50% de orina (12). La eliminación exhibe una farmacocinética de primer orden y concentraciones de estado estacionario después de 3-5 días de la administración de la droga (32).

_Sus niveles máximos son aumentados en un 33% en las mujeres mayores (12).

- **Embarazo y lactancia:**

- *No se ha observado cambios en la fertilidad en ratas hembras y machos que recibieron 4.9 veces la dosis administrada en humanos (10).

- *Algunos autores lo definen como categoría C en el embarazo (12). Sin embargo, estudios adecuados en el embarazo no se ha realizado, por tanto no se puede determinar la categoría de riesgo en el embarazo (10).

- *Sin embargo, se han reportado casos de embrioletalidad y reducción en la tasa de supervivencia neonatal en ratas (10).

- *No se han realizado estudios en cuanto a la distribución del meloxicam en la leche materna. Sin embargo se han encontrado concentraciones del medicamento en la leche secretada por ratas, superiores a las encontradas en plasma (10).

- **Efectos adversos:**

- El 45-50% de los pacientes experimentan algún tipo de efecto secundario, aunque solo el 2-4% experimenta efectos graves.

- *Dermatológicas: prurito, erupciones exantemática, urticaria, fotosensibilidad

- *Cardiovascular: edema, palpitaciones, rubefacción.

- *Digestivas: dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, estomatitis, esofagitis, náuseas, vómito. Raramente, con una incidencia de 0.1-0.8% se han presentado casos de úlceras gastroduodenales y hemorragias digestivas.

- *Genitourinarias: incremento de valores séricos de creatinina y de nitrógeno uréico.

- *Hepatobiliares: incremento de valores séricos de transaminasas y bilirrubina.

- *Neurológicas: cefaleas, mareos, somnolencia.

- *Osteomusculares: mialgia, espasmos musculares, miastemia, artralgia.

- *Respiratorias: disnea, tos, crisis asmáticas (en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico)

- *Hematológico: anemia, leucopenia, trombocitopenia (12).

- En general se habla de 3 grupos de efectos secundarios para el meloxicam:

- a) Reacciones del tracto gastrointestinal menores: náuseas y dispepsia

- b) Úlceras duodenales y gástricas, detectadas por endoscopia

- c) Eventos del tracto gastrointestinal mayores: perforaciones, ulceraciones y sangrados, que requieren hospitalizaciones (32).

- **Precauciones:**

- *No se observaron efectos carcinogénicos en un estudio de 104 semanas en ratas, ni en un estudio de 99 semanas en ratones (10).

- *Se debe tener precaución o cuidado en los siguientes casos:

- _pacientes asmáticos, por el riesgo de crisis asmáticas

- _hipertensión e insuficiencia cardíaca, por riesgo de agravamiento

- _pacientes geriátricos, en cuyo caso se debe hacer un ajuste de dosis.

- **Contraindicaciones:**

- *Pacientes alérgicos al meloxicam y a otras oxicamas.

- *Pacientes con historia de alergia a los salicilatos u otros AINE's, así como aquellos pacientes que presentan úlceras gastrointestinales, hemorragias digestivas o cerebrovasculares, insuficiencia hepática grave o renal dializada (12).

- *Menores de 15 años (12)

- **Interacciones medicamentosas:**

- *Warfarina

- *Anticoagulantes

- *Sales de litio

- *Metotrexate

- *Ciclosporina

- *Trombolíticos

- *Anhipertensivos: beta bloqueadores, IECA's, diuréticos

- *Colesteramina (12).

- *No se reportan una interacción significativa con drogas como la cimetidina, aspirina o antiácidos que contengan sales de magnesio y/o aluminio (32).

- *A pesar de que en la Guía de Prescripción de 1998 se reportan las anteriores interacciones, en una publicación de abril del 2000, de la revista Formulary, se reporta que el meloxicam **no afecta significativamente la eliminación** del metotrexate, digoxina, warfarina y furosemida (32).

- **Información adicional encontrada en publicaciones:**

- *Estudios clínicos han establecido una rango de dosis y eficacia entre los 7.5-22.5mg por día.

- *No existen datos confiables sobre la influencia del medicamento en cuanto a la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica. Sin embargo se reporta un estudio donde el meloxicam, en dosis de 7.5mg/día, no causó mayor daño gástrico en comparación con placebo, después de 23 días de uso. Sin embargo, dosis de 15mg de meloxicam, causaron niveles intermedio de daño en la mucosa, entre el placebo y 20mg de piroxicam (29).

- *En estudios de tolerabilidad, el meloxicam en dosis de 7.5mg causó de forma significativa, menor número de efectos adversos gastrointestinales, en comparación con el diclofenaco 100mg/día o el piroxicam 20mg/día, después de 1 mes de utilización (29).

NIMESULIDA

La nimesulida fue introducida en 1985 al mercado, y tiene una estructura potencialmente capaz de acceder al sitio "side pocket" de la COX-2. Cuando las dos isoformas de la COX, fueron reconocidas, se encontró que la nimesulida es unas 5-16 veces más selectivo por la COX-2 (29).

Se considera a la nimesulida, como un inhibidor no selectivo de la COX-2, debido a que las dosis a las cuales se prescribe el medicamento, resulta en concentraciones donde la selectividad por la COX-2 se pierde (29).

- **Indicaciones:**

- *Tratamiento sintomático de corta duración del dolor o inflamación postoperatoria o post traumática.

- *Dismenorrea

- *Fiebre (12).

- **Mecanismo de acción:**

- Analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroideo, con un grupo funcional sulfoanilida y similitud estructural al fenoprofeno. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a través de un bloqueo de la enzima ciclooxigenasa. Presenta cierto grado de selectividad hacia la COX-2, en relación con la COX-1 (12).

- **Dosificación:**

- Las siguientes dosis están indicadas para adultos, y son administradas vía oral

- _Dolor o inflamación post operatorio o post trauma: 100mg cada 12 horas, incrementando de ser necesario hasta 200mg cada 12 horas durante 14 días com máximo (12).

- _Fiebre: 100 mg cada 12 horas (12).

- _Dismenorrea: 100mg cada 12 horas, comenzando 3-5 días antes de la menstruación (12).

- Se aconseja tomar el medicamento conjuntamente con agua o jugos dentro de la comida (12).

- **Farmacocinética, farmacodinamia:**

- *Absorción: buena absorción vía oral (12).

- *Tiempo para alcanzar concentración máxima: 1-2 horas si se administra vía oral; 4 horas si es vía rectal (12).

- *Duración del efecto: 6 horas (12).

- *Unión a proteínas: 99 % (12).

- *Metabolismo: amplio metabolismo hepático, dando lugar a la 4-hidroxi-nimesulida, con actividad biológica significativa (12).

- *Eliminación: 70% en orina, de forma metabolizada y un 20% en heces. Entre el 1-3% de la droga se elimina de forma inalterada por la orina (12).

- *Tiempo de vida media de eliminación: 5-7 horas si es dosis única; de 25 horas si son múltiples dosis (12).

- *El tiempo de vida máxima oscila entre 1.2-3.2 horas. Es metabolizada extensamente y eliminada. Posee una media media de 1.6-5.0 horas (29).

- **Efectos secundarios:**

- _ Alérgicas o dermatológicas: prurito, erupciones exantémicas, urticaria.
- _ Cardiovasculares: palpitaciones, edema, rubefacción.
- _ Digestivas: Dispepsia, dolor abdominal, estomatitis, náuseas, vómitos. Raramente se reportan úlceras gastroduodenales y hemorragias digestivas.
- _ Genitourinaria: oligouria
- _ Neurológicas: cefaleas, mareos, somnolencia, hiperexcitabilidad.
- _ Respiratorias: riesgo de crisis asmáticas, en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.
- _ Sanguíneas: trombocitopenia (12).

- **Contraindicaciones:**

- *Pacientes alérgicos o menores de 15 años.
- *Pacientes con historia de alergia a los salicilatos u otros AINE's, así como aquellos pacientes que están afectados por úlceras gastrointestinales, hemorragias digestivas o cerebrovasculares, insuficiencia hepática grave o renal dializada (12).

- **Precauciones:**

- *Asma
- *Hipertensión
- *Insuficiencia cardíaca
- *Pacientes geriátricos: se debe hacer un ajuste de las dosis (12).

- **Embarazo y lactancia:**

Se han realizado estudios en animales, utilizando dosis varias veces superiores a las humanas, no habiéndose registrado efectos embriotóxicos ni teratogénicos en las especies estudiadas; sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos en seres humanos, por lo que el uso de este medicamento, solo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras (12).

Con respecto a la lactancia, se ignora si la nimesulida es excretada en cantidades significativas con la leche materna y si ello podría afectar al niño; por tanto se recomienda evitar la administración de este medicamento, durante el período de lactancia (12).

- **Interacciones:**

- *Se puede potenciar la toxicidad de:
 - _ otros AINE's
 - _ anticoagulantes (coumarina, heparinas, ticlopidina)
 - _ sales de litio
 - _ Metotrexate
 - _ Ciclosporina
 - _ Trombolíticos (12)
- *Se puede ver disminuido el efecto de:
 - _ Beta bloqueadores
 - _ IECA's
 - _ Diuréticos (12).

- **Información adicional encontrada en publicaciones:**

*Estudios clínicos han demostrado que la nimesulida es analgésica, antiinflamatoria y antipirética en una variedad de condiciones (29).

*Sin embargo la tolerabilidad en cuanto a síntomas gastrointestinales, no es superior a los AINE's tradicionales. Un estudio epidemiológico sugiere que las complicaciones en las úlceras son comunes con el uso de la nimesulida, de igual forma que ocurre con los AINE's tradicionales (29).

AINE'S INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2 (ISCOX-2)

Pertencen a esta categoría, aquellos medicamentos que inhibe a la COX-2, pero no ejercen efecto sobre la COX-1, a lo largo de todo el rango de dosificación y las concentraciones alcanzadas en la práctica clínica (29). Dentro de esta categoría encontramos únicamente a dos drogas: el rofecoxib y el celecoxib.

ROFECOXIB

El rofecoxib surgió a partir de derivados del metilsulfonilfenil.

- **Nombre comercial:** Vioxx® (comprimidos de 12.5 y 25mg) (13).

- **Clase terapéutica:**

Antiinflamatorio no esterooidal (AINE) inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2 (COX2) (13).

- **Indicaciones:**

*Tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la osteoartritis

*Manejo del dolor agudo en adultos

*Tratamiento de la dismenorrea (13).

- **Dosis y administración:**

*Osteoartritis: La dosis inicial es de 12.5mg una vez al día. Se puede aumentar a 25mg una vez al día (13).

*Alivio del dolor agudo y el tratamiento de dismenorrea primaria: La dosis inicial recomendada inicial es de 50mg una vez al día. No se recomienda el uso por más de 5 días (13).

Ajuste de dosis:

*Falla renal: No se recomienda el uso en estados de enfermedad renal avanzada (13).

*Falla hepática: No se debe hacer ajuste de dosis (13).

*Pacientes geriátricos: No es necesario hacer el ajuste de dosis. Sin embargo, el área bajo la curva (ABC) se puede ver aumentada en pacientes geriátricos. Se deben usar las dosis menores.

- **Efectos secundarios:**

- *Con una incidencia del 2-10% (13):

- _Cardiovascular: edema periférico (3.7%), hipertensión (3.5%).
 - _SNC: cefaleas (4.7%), vértigo (3%), debilidad (2.2%)
 - _Gastrointestinal: diarrea (6.5%), náuseas (5.2%), disconfort epigástrico (3.8%), dispepsia (3.5%), dolor abdominal (3.4%).
 - _Genitourinario: infección del tracto urinario (2.8%)
 - _Neuromuscular: dolor de espalda (2.5%)
 - _Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (8.5%), bronquitis (2.0%), sinusitis (2.7%)
 - _Otros: síndrome pseudo-gripal (2.9%)

- *Con una incidencia entre el 0.1-2% (13)

- _Cardiovascular: dolor en el pecho, edema de las extremidades superiores, fibrilación atrial, bradicardia, arritmia, palpitaciones, taquicardia, insuficiencia venosa, retención de líquido.
 - _SNC: ansiedad, depresión, insomnio, neuropatía, migraña, parestesia, somnolencia, fiebre, dolor.
 - _Dermatológico: alopecia, dermatitis atópica, carcinoma basal celular, dermatitis de contacto, prurito, rash, eritema, urticaria.
 - _Endocrino: aumento del peso, hipercolesterolemia
 - _Gastrointestinal: reflujo, distensión abdominal, constipación, xerostomía, flatulencia, gastritis, hemorroides, ulceraciones bucales, caries dentales, AFTA's.
 - _Genitourinario: cistitis, disuria, desórdenes menopáusicos, nocturia, retención urinaria, vaginitis, dolor pélvico.
 - _Hematológico: hematoma
 - _Neuromuscular: espasmo muscular, ciática, artralgia, bursitis, trauma del cartílago, debilidad muscular, mialgia, tendinitis, artropatía traumática.
 - _Ocular: visión borrosa, conjuntivitis.
 - _Ótico: otitis media, tinitus.
 - _Respiratorio: asma, tos, disnea, neumonía, rinitis, epistaxis, laringitis, tonsilitis, hernia diafragmática.
 - _Otros: alergia, síncope (13).

- **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al rofecoxib, aspirina u otros AINES (13).

- **Precauciones:**

- *Insuficiencia renal y/o hepática
 - *Falla cardíaca congestiva
 - *Úlceras
 - *Irritación gastrointestinal
 - *Hipertensión
 - *Asma (13).

- **Factor de riesgo en embarazo:**

Es factor C. Luego de las 34 semanas de gestación y/o cercano al nacimiento, se convierte en factor D (13).

En la etapa final del embarazo, puede inducir el cierre del ducto arterial (13).

- **Uso en período de lactancia:**

En estudios en animales, se ha encontrado que el celecoxib es excretado en leche, sin embargo se desconoce si se excreta en la leche humana (13).

- **Sobredosificación – Toxicología:**

*Dentro de los síntomas por sobredosis se incluyen: dolor epigástrico, letargia, náuseas, vómito, sangrado gastrointestinal. Manifestaciones poco frecuentes son la hipertensión, depresión respiratoria, coma y falla renal aguda (13).

*El tratamiento es sintomático y de soporte (13).

- **Interacciones:**

*Aumento del efecto:

_ La cimetidina aumenta el valor del ABC en un 23%

_ El rofecoxib aumenta las concentraciones plasmáticas del metotrexate y del litio.

_ El rofecoxib se debe usar con dosis bajas de aspirina; sin embargo la tasa de sangrado gastrointestinal, puede verse aumentada con la coadministración (13).

_ Con la warfarina se puede ver aumentado el riesgo de hemorragias y sus complicaciones (13).

*Disminución del efecto:

_ La eficacia de los diuréticos tipo tiazida y de asa, así como de los IECA´s, se puede ver disminuida con el uso del rofecoxib.

_ La rifampicina reduce la concentración del rofecoxib en aproximadamente un 50%.

_ Los antiácidos disminuyen la absorción del rofecoxib (13).

- **Farmacocinética-farmacodinamia:**

*Establecimiento del efecto: 45 minutos

*Duración del efecto: hasta por más de 24 horas

*Unión a proteínas: 87%

*Metabolismo: hepático en un 99%, por medio de enzimas citosólicas. Existe un metabolismo menor a nivel del citocromo P450, por la isoenzima 3A4 (CYP3A4).

*Biodisponibilidad: 93%

*Tiempo de vida media: 17 horas

*Tiempo para alcanzar concentraciones máximas: 2-3 horas

*Eliminación: por orina, 72% como metabolitos; por heces, en un 14% como droga inalterada (13).

- **Consideraciones nutricionales:**

Las concentraciones picos son retrasadas cuando el rofecoxib se ingiere con una comida rica en grasas. Si embargo, ni la concentración máxima ni el ABC se ven afectadas (13).

- **Información adicional proveniente de publicaciones en revistas:**

*En un estudio de 6 semanas con 736 pacientes que padecen de osteoartritis a nivel de rodilla y cadera, se compararon el **rofecoxib** en dosis de 12.5 o 25 mg/día; **ibuprofeno** en dosis de 800 mg cada 8 horas y placebo. Los efectos secundarios más comunes fueron:

- _ infecciones del tracto respiratorio superior
- _ diarrea
- _ náuseas
- _ cefalea

La incidencia en la retención de líquido fue similar en los 3 grupos y la **incidencia de efectos adversos cardiovasculares trombolíticos fue poca (menor a 1%) y similar entre el rofecoxib, diclofenaco e ibuprofeno.** (30)

*La dosis inicial recomendada del rofecoxib para el tratamiento de la osteoartritis es de 12.5 mg/día hasta una dosis máxima de 25 mg/día. Para el manejo del dolor agudo o el tratamiento de la dismenorrea primaria, la dosis inicial es de 50 mg/día por un máximo de 5 días. (30)

*Al igual que el celecoxib, los sujetos mayores o de la III edad necesitan menores dosis iniciales. (30)

*Comparando el medicamento con 50 mg de diclofenaco cada 8 horas y con el ibuprofeno en dosis de 800 mg cada 8 horas, el rofecoxib provee un alivio del dolor de la inflamación similar al diclofenaco, para la osteoartritis. (30).

*En líneas celulares, las cuales expresaban a la COX-1 y COX-2, el rofecoxib inhibió selectivamente a la COX-2, presentando un IC_{50} de 8×10^{-8} mol/litro comparado con una IC_{50} de 1.5×10^{-5} mol/litro para la COX-1 (29).

*En un estudio en seres humanos, en muestras de sangre, al tomar dosis únicas del rofecoxib, la IC_{50} estimada para la inhibición de la COX-2, es de 7.7×10^{-7} mol/litro, y la IC_{50} para la COX-1, no pudo ser calculada, pues dicha inhibición no se exhibió con dosis de 1000mg de rofecoxib (29).

*El rofecoxib, a dosis de 50mg, fue superior con respecto al placebo y al menos igual de efectivo que 400mg de ibuprofeno o 550mg de naproxeno, en caso del alivio del dolor post-operatorio odontológico (29).

*El rofecoxib es antipirético en seres humanos (29).

*El rofecoxib en dosis de 250 mg (10-20 veces mayor que la dosis usadas en la práctica clínica) es bien tolerado; sostiene la selectividad COX-1/COX-2, con ningún efecto sobre el tiempo de sangrado, y causa niveles de daño a la mucosa gástrica similares al placebo y menores que el producido por 2.4 g de ibuprofeno y 2.6g de aspirina, después de 7 días (29).

*El rofecoxib no ejerce efecto sobre la síntesis de la PGE2 de la mucosa gástrica in vitro, en contraste con la inhibición sustancial de la indometacina. De manera semejante, no se observó ningún efecto sobre la permeabilidad del intestino delgado, después de 7 días, y en contraste con el significativo aumento, producido por 150mg de indometacina.

CELECOXIB

Esta droga se basa en una 1,5-diaryl pirazole. Inhibe la COX-2 recombinante con una concentración inhibitoria (IC_{50}) de 4×10^{-8} mol/litro, comparada con una IC_{50} necesaria para inhibir la COX-1. El celecoxib inhibe selectivamente 375 veces más a la COX-2 (29).

Se reporta que el celecoxib tiene una selectividad por la COX-2, 6 veces más que el rofecoxib, y este a su vez, tiene una selectividad 10 veces mayor que el meloxicam (32).

- **Nombre comercial:** Celebra® (comprimidos de 100 y 200 mg)
- **Categoría terapéutica:**
Antiinflamatorio no esterooidal (AINE) inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2 (COX2) (13).
- **Indicaciones :**
*Está indicado en el alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis y de la artritis reumatoide en adultos.
*Reduce el número de pólipos adenomatosos colorectales, en pacientes que padecen de poliposis adenomatosa familiar (13). En un estudio publicado en la NEJM para junio del 2000, se encontró que no solo disminuía el número de polipos colon rectales, sino también el número de polipos rectales y el valor conocido como bordes de los pólipos, el cual corresponde a la sumatoria de los diámetros de todos los pólipos. Lo anterior se observó en pacientes que recibieron 400mg de celecoxib cada 12 horas, por un período de 6 meses (36). Posteriormente se presenta el resumen de todo el estudio, incluyendo valores estadísticos y reporte de efectos secundarios.
- **Dosis y administración:**
*Osteoartritis: 200 mg una vez al día o dividida en una dosis de 100 mg cada 12 horas (13).
*Artritis reumatoide: 100-200mg 2 veces al día (13).
*Poliposis adenomatosa familiar: 400 mg cada 12 horas (13).

Ajuste de dosis:

- *Falla renal: No es necesario hacer ajuste de dosis
- *Falla hepática: Se recomienda reducir la dosis, cuando el valor del ABC pasa de 40% a 180%.
- *Paciente geriátricos: No es necesario hacer el ajuste de dosis. Sin embargo, el ABC se puede ver aumentada en pacientes geriátricos. Se deben usar las dosis menores, en caso de que el paciente pese menos de 50Kg (13).

- **Reacciones adversas (13):**

- *Con una incidencia mayor al 10%: cefaleas (15.8%)

- *Con una incidencia entre el 2-10% (13):

- _Cardiovascular: edema periférico (2.1%)

- _SNC: insomnio (2.3%), vértigo (2%)

- _Dermatológico: rash cutáneo (2.2%)

- _Gastrointestinal: dispepsia (8.8%), diarrea (5.6%), dolor abdominal (4.1%), náuseas (3.5%) y flatulencia (2.2%).

- _Neuromuscular: dolor en la espalda (2.8%)

- _Respiratorio: infecciones del tracto respiratorio superior (8.1%), sinusitis (5%), faringitis (2.3%), rinitis (2%). (13).

- *Con una incidencia entre 0.1-2% (13):

- _Cardiovascular: hipertensión, dolor de pecho, infarto del miocardio, palpitaciones, taquicardia, edema facial, edema periférico.

- _SNC: migraña, vértigo, fatiga, fiebre, dolor, hipotonía, ansiedad, depresión, nerviosismo, somnolencia.

- _Dermatológico: alopecia, dermatitis, fotosensibilidad, prurito, rash maculopapular y eritematoso, urticaria.

- _Endocrino y metabolismo: “hot flashes”, diabetes mellitus, hiperglicemia, hipercolesterolemia, dolor en los senos, dismenorrea, desórdenes menstruales, hipokalemia.

- _Gastrointestinal: constipación, tenesmo, gastroenteritis, vómito, reflujo gastrointestinal, hemorroides, hernia hiliatal, melena, estomatitis, anorexia, aumento del apetito, problemas en el gusto, xerostomía, aumento del peso.

- _Genitourinario: desórdenes prostáticos, sangrados vaginales, vaginitis, disuria, cistitis, incontinencia urinaria, infecciones del tracto urinario.

- _Hepático: aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.

- _Hematológico: anemia, trombocitopenia, equimosis

- _Neuromuscular: “calambres” de las extremidades inferiores, mialgias, fracturas, sinovitis, tendonitis, neuralgia, parestesia, neuropatías, debilidad.

- _Ocular: glaucoma, visión borrosa, cataratas, dolor ocular.

- _Ótico: sordera, tinnitus, dolor de oído, otitis media.

- _Renal: incremento de la creatinina, albuminuria, hematuria, cálculos renales.

- _Respiratorio: bronquitis, broncoespasmo, tos, disnea, laringitis, epistaxis.

- _Misceláneos: reacciones alérgicas, síndrome pseudo-gripal, aumento de la diaforesis y otros (13).

- **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al celecoxib, sulfonamidas, aspirina u otros AINES (13).

- **Precauciones:**

- *Insuficiencia renal, hepática

- *Úlceras

- *Irritación gastrointestinal

CIMED. Centro Nacional de Información de Medicamentos, INIFAR. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica.

66

La información contenida en este documento está dirigida al uso individual de la persona solicitante o de la entidad que la sustenta.

La información está protegida por la legislación nacional correspondiente a documentos de carácter confidencial, prohibiéndose estrictamente toda difusión, distribución o copias a terceros. Si usted recibe por error este documento, notifique de inmediato a los números: Tel: 207 3330 o 207 3474, fax: 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

- *Perforaciones
- *Hipertensión
- *Asma
- *Pacientes con deficiencia de la isoenzima CYP2C9 (13).

- **Sobredosificación – Toxicología:**

*Dentro de los síntomas por sobredosis se incluyen: dolor epigástrico, letargia, náuseas, vómito, sangrado gastrointestinal,. Manifestaciones poco frecuentes son la hipertensión, depresión respiratoria, coma y falla renal aguda (13).

*El tratamiento es sintomático y de soporte: diuresis forzada, hemodiálisis (13).

- **Factor de riesgo en embarazo:**

Es factor C. Luego de las 34 semanas de gestación y/o cercano al nacimiento, se convierte en factor D (13).

En la etapa final del embarazo, puede inducir el cierre del ducto arterial (13).

- **Uso en período de lactancia:**

En estudios en animales, se ha encontrado que el celecoxib es excretado en leche, sin embargo se desconoce si se excreta en la leche humana (13).

- **Interacciones:**

*Disminución del efecto:

_La eficacia de los diuréticos tipo tiazida y de asa, así como de los IECA's, se puede ver disminuida con el uso del celecoxib.

_Los antiácidos que contienen aluminio o magnesio, pueden reducir el ABC y la concentración máxima del celecoxib, en un 10% o 37% respectivamente (13).

*Aumento del efecto:

_Inhibidores de la isoenzima CYP2C9, pueden aumentar las concentraciones de celecoxib

_El fluconazol aumenta las concentraciones del celecoxib 2 veces.

_Las concentraciones de litio se puede ver aumentadas con el uso concomitante del celecoxib.

_El celecoxib se debe usar con dosis bajas de aspirina; sin embargo la tasa de sangrado gastrointestinal, puede verse aumentada con la coadministración (13).

- **Farmacocinética – farmacodinamia (13):**

_Unión a proteínas: 97%

_Metabolismo por la isoenzima CYP2C9

_Biodisponibilidad absoluta, todavía no ha sido determinada

_Tiempo de vida media: 11 horas (2, 4)

_Tiempo para alcanzar concentraciones máximas: 3 horas

_Eliminación: por orina como metabolitos (menos del 3% como droga inalterada)

- **Consideraciones nutricionales:**

Las concentraciones picos son retrasadas, y el ABC se ve aumentada en un 10% y 20% respectivamente, cuando el celecoxib se ingiere con una comida rica en grasas (13).

- **Información adicional proveniente de publicaciones en revistas:**

*No hay prueba de que inhiba a la COX-1. (30)

*Se ha demostrado que la efectividad del celecoxib es similar a 500 mg de naproxeno cada 12 horas; 800 mg de ibuprofeno cada 8 horas y 75 mg de diclofenaco sódico de liberación sostenida cada 12 horas; lo anterior en el manejo de los signos y síntomas de la osteoartritis y artritis reumatoidea (30)

*Las concentraciones plasmáticas máximas se encuentran luego de 3 horas de haber ingerido la dosis vía oral. (30)

*Los efectos adversos más comunes son:

- _cefaleas
- _diarrea
- _rinitis
- _náuseas
- _sinusitis
- _infecciones de las vías respiratorias
- _dispepsia
- _dolor abdominal (30,31)
- _edema periférico
- _insomnio (30)

*Estudios endoscópicos monitoreados en poco tiempo (1 semana) sugieren que las dosis terapéuticas del celecoxib **no afectan la integridad de la mucosa gástrica.** (30)

*En estudios a corto plazo (7 días) con dosis terapéuticas y supraterapéuticas (dosis únicas de 800 mg y dosis múltiples de 600 mg cada 12 horas) de celecoxib, se encontró que **no se afectaba la actividad plaquetaria.** (30)

*Ciertos científicos estudiaron los efectos del celecoxib en la **agregación plaquetaria**, tiempo de sangrado y producción del tromboxano B2 (TXB2). Se realizó un estudio con 24 individuos sanos, que aleatoriamente recibieron dosis de 600 mg de celecoxib, 500 mg de naproxeno y placebo por 10 días. Los días 1 y 10, los pacientes recibieron una dosis única por la mañana. Los otros días recibieron la misma dosis pero cada 12 horas. Los exámenes de laboratorio se llevaron a cabo en los días 1 y 10. Los resultados indican que el celecoxib tienen **los mismos efectos sobre la agregación plaquetaria, tiempo de sangrado y producción de TXB2 comparándolo con placebo** (31).

*La dosis recomendada del celecoxib para el tratamiento de la osteoartritis es de 200 mg una vez al día o 100 mg cada 12 horas. Para la artritis reumatoidea es de 100 a 200 mg una vez al día o cada 12 horas, según indicación. (30)

*El medicamento se debe de usar con precaución si el paciente tiene historia de enfermedades gastrointestinales como sangrados o úlceras; disminución de la función renal, enfermedad hepática, hipertensión o asma. (30)

*El celecoxib en dosis de 600 mg cada 12 horas (50% mayor que la dosis más alta evaluada en los estudios de eficacia), no tiene efecto sobre el tromboxano sérico ni sobre la función plaquetaria (29).

*Dosis únicas de celecoxib de 100mg o 400mg, fueron superiores en comparación placebo, e igualmente efectivo que la aspirina, en el alivio del dolor, después de extracciones dentales.

*No existen datos confiables sobre la influencia del medicamento en cuanto a la **síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica**, sin embargo, un estudio endoscópico mostró que los **niveles de daño a la mucosa gástrica** con dosis de 100 o 200mg cada 12 horas de celecoxib después de 7 días de uso, son similares al daño producido por el placebo, y **reducido en comparación con el naproxeno, en dosis de 500mg cada 12 horas** (29).

*Estudios de más de **3 o 6 meses de duración, han demostrado que la incidencia de las úlceras es similar a la que presenta con placebo y reducida en comparación con el naproxeno o el diclofenaco** (29).

SEGURIDAD DE LOS AINE´s INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2 (ISCOX-2)

1. ¿Son seguros en presencia de una inflamación gastrointestinal?

R. La inducción de la COX-2 ha sido demostrada en las gastritis causadas por *H. pylori* y en la enfermedad inflamatorio del colon. El hecho de que los ISCOX-2 se vuelvan peligrosos en presencia de inflamaciones gastrointestinales, depende del grado en que la COX-2 sea inducida al punto que sea la fuente primordial de prostaglandinas (29).

2. ¿Retardaran la curación de las úlceras?

R. La COX-2 es inducida en casos de daño gástrico en seres humanos. En estudios animales, los inhibidores de la COX-2, retrasaron la curación de las úlceras (29)

3. ¿Podrán causar úlceras en poblaciones o subgrupos?

R. Los pacientes que presentan erosiones, son más propensos a desarrollar úlceras así como lo son aquellos que presentaron úlceras previas, probablemente debido a la reactivación del sitio en la cicatriz de la úlcera. En ambas de las situaciones anteriores, la COX-2 puede ser inducida (29).

4. ¿Presentarán efectos secundarios como la retención de líquidos, inducción a la falla renal o exacerbación de la hipertensión?

R. La COX-2 también es constitutiva en los riñones, particularmente en la mácula densa, en donde es inducible en respuesta a la restricción de sal y juega un papel importante en el control de la liberación de la renina (29).

5. ¿La inducción hormonal cíclica de la COX-2, tiene importancia en el proceso de la ovulación?

R. La COX-2 uterina es inducida al final del embarazo, lo cual es de suma importancia a la hora del parto. Los ISCOX-2, aparentemente comparten los efectos de los AINE´s tradicionales en la ovulación y durante el parto (29).

- **EFFECTOS GASTROINTESTINALES**

La gran cantidad de efectos adversos relacionados con el uso de los AINE's tradicionales, tienen que ver con el tracto gastrointestinal, por ejemplo las obstrucciones y hemorragias, las cuales tiene una incidencia del 2-4% en algunas poblaciones. La fisiopatología de estos efectos, se le han atribuido a la inhibición de la COX-1, lo cual lleva a una reducción en la síntesis de prostaglandinas y subsecuentemente de la protección gástrica. Lo anterior se ha corroborado con el efecto protector de la mucosa gástrica que se presenta después de la administración vía oral del misoprostol (prostaglandina sintética) (35).

Al ser los nuevos AINE's, inhibidores selectivos de la COX-2, los anteriores efectos secundarios deben presentar una menor incidencia. En estudios clínicos con el rofecoxib y el celecoxib, los datos han demostrado que ambos reducen la tasa de desarrollo de úlceras endoscópicas, en comparación con los pacientes que estaban tomando AINE's tradicionales, y una tasa similar a la de los pacientes ingiriendo placebo (35).

Langman et al, reportaron una disminución del 49% en el riesgo de desarrollar eventos adversos gastrointestinales, con el rofecoxib, en comparación con los AINE's tradicionales, después de 1 año de observación (35).

- **EFFECTOS EN LAS PLAQUETAS**

Como las plaquetas contienen únicamente la enzima COX-1, con la administración de los nuevos agentes como el rofecoxib y el celecoxib, no se esperan efectos adversos en cuanto a la función plaquetaria, tanto in vitro como in vivo, según lo demostró un estudio que confirmó nuevamente el efecto de los AINE's tradicionales (35).

- **EFFECTOS RENALES:**

Los AINE's tradicionales han demostrado ejercer una significativa acción sobre la función renal, particularmente en pacientes cuyos riñones ya se encontraban previamente comprometidos (35).

Aunque inicialmente se manejó la hipótesis de que la COX-2 era un enzima inducible y no constitutiva expresada, estudios posteriores han demostrado que en el caso del riñón, lo anterior no es cierto. Recientes estudios han desmotrado la expresión clara de la COX-1 y la COX-2 en el riñón normal adulto. La COX-2 se expresa en la vasculatura renal, en los podocitos de los glomerulos y en la macula densa; lo niveles de esta COX-2 pueden ser alterados por cambios en el estado fisiológico (35).

Existe un marcado efecto de los ISCOX-2 sobre la función renal. Tanto el celecoxib como el rofecoxib se han asociado con un período leve (1-3 días) de retención de sodio, en sujetos tratados con los mismos por 1-2 semanas. Sin embargo, la significancia clínica de esta retención no está clara. Se ha reportado la incidencia de edema periférico con ambas

drogas, la cual se ha visto aumentada en comparación con el placebo. Por tanto es posible que todos los individuos tratados con los ISCOX-2 o con los AINE's tradicionales, experimenten una retención de sodio, pero la mayoría de los individuos se adaptan por medio de mecanismo desconocidos. Alrededor del 2-5% de estos, no serán capaces de adaptarse a tal variación y estos serán los pacientes que reportan el edema (35).

Lo anterior lleva a la conclusión de que los individuos que son particularmente sensibles a la retención de sodio o que tiene algún grado de compromiso renal, de ser tratados con los ISCOX-2 o con los AINE's, deben ser constantemente monitoreados (35).

En un estudio clínico, se observaron también pequeños cambios en las presiones diastólicas y sistólicas, con el uso de los ISCOX-2, en comparación con los valores iniciales reportados al comienzo del estudio; sin embargo los valores de ambas presiones fueron similares a los reportados mientras los pacientes se encontraban ingiriendo AINE's tradicionales (35).

- **EFFECTOS CARDIOVASCULARES**

Como los ISCOX-2 no alteran la función plaquetaria, no pueden brindar ningún tipo de cardioprotección, pues la misma se basa en un mecanismo de acción plaquetario (35).

Sin embargo, existe una hipótesis que surgió al descubrir que la producción de prostaciclina, se veía igualmente reducida por los ISCOX-2 y los AINE's tradicionales. Cabe recalcar que se cree que la prostaciclina endotelial ejerce un papel importante en la inhibición de la agregación plaquetaria (35).

Por tanto, el hecho de que los ISCOX-2 sean capaces de inhibir la síntesis de la prostaciclina y no tener efecto a nivel plaquetario, lleva a la hipótesis de que el uso de estos agentes puede asociarse con un aumento en el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (35).

Se hizo un estudio retrospectivo de los ensayos clínicos del rofecoxib. No se encontró evidencia de un aumento en la incidencia de este tipo de eventos (35).

Sin embargo, a pesar de las consideraciones teóricas, no existen datos suficientes que sustenten el riesgo. Si efectivamente este riesgo se presentara, el mismo sería pequeño, y se necesitaría un estudio observacional y longitudinal por mucho más tiempo, que ayudará a definir las verdaderas condiciones del medicamento frente a los riesgos cardiovasculares (35).

- **CURACIÓN DE LAS ÚLCERAS**

Se ha reportado que durante la curación de las úlceras, se da una “up-regulation” de las COX-2. Se ha demostrado que la inhibición de la COX-2 enlentece la curación de las heridas y exacerba la respuesta inflamatoria de casos de colitis en modelos animales. bien

los ISCOX-2 pueden enlentecer la reparación o curación de heridas, estos no difieren de los efectos producidos por los AINE's tradicionales (35).

Los pacientes que padecen de úlceras gástricas, deberían preferiblemente cambiarse a otro tipo de terapia analgésica y/o antinflamatoria mientras están en tratamiento para la úlcera. En estos individuos, la curación se puede ver favorecida con la utilización de inhibidores de la bomba de protones, como por ejemplo el omeprazol y el lanzoprasol (35).

- **COMPLICACIONES DE LAS ÚLCERAS**

En dos estudios recientes llamados “*Celecoxib long term safety study*” y “*VIGOR*”, se estudio la hipótesis de que el uso de los ISCOX-2, puede estar asociado con un número menor de admisiones hospitalarias y complicaciones de las úlceras, en comparación con los AINE's tradicionales (35).

Ambos estudios reportaron para un período de 13 meses en el caso de rofecoxib y de 6 meses para el celecoxib, que la administración de la dosis recomendada por día, produjo una disminución del 40% y 60% respectivamente de los “endpoints” (35).

Dos resultados importantes de los anteriores estudios emergieron: que el uso de dosis bajas de aspirina puede parcial o completamente sinergizar los beneficios de la ISCOX-2 y por otro lado, que el naproxeno podría tener un efecto protector semejante al de la aspirina, en cuanto a efectos cardiovasculares. (35).

- **FERTILIDAD**

En animales se ha demostrado el importante papel que juega la COX-2 en todas las etapas de la fertilidad, desde la ovulación hasta la implantación y el parto. La ausencia de la actividad de la COX-2, ha demostrado tener efectos deteriorantes (35).

Los médicos recomiendan no administrar AINE's a las pacientes que estén embarazadas o que planeen quedar embarazadas. El efecto tocolítico de los AINE's está más que demostrado, y se ha planteado la hipótesis del posible efecto tocolítico de los ISCOX-2, sin embargo se requiere de más estudios que lo confirmen (35).

POTENCIALES USOS DE LOS AINE's INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2 (ISCOX-2)

- **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La enfermedad de Alzheimer es una patología que se presenta predominantemente en pacientes geriátricos. La causa se desconoce, pero se manejan algunas teorías que dicen que la neurodegeneración está acompañada de mecanismo inflamatorios específicos. Se ha observado una respuesta crónica caracterizada por un aumento en la expresión inflamatoria

de las citoquinas y otros factores, todo esto en el cerebro de los pacientes con Alzheimer. Los mediadores de la inflamación también contribuyen a la neurotoxicidad. Se dice que las prostaglandinas, al ser liberadas durante las reacciones inflamatorias, están o podrían estar involucradas en la degeneración neuronal (33).

Se ha observado que el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, se ve disminuido con la ingestión crónica de los AINE's. En un modelo experimental en ratones, se demostró que el ibuprofeno puede retardar significativamente, algunas de las manifestaciones del Alzheimer, cuando fue administrado en etapas tempranas de la enfermedad. Estudios epidemiológicos, sugieren que el uso de AINE's, desacelera la expresión de la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, el mecanismo por el cual logra estos resultados, es desconocido. Diversos estudios, le confieren a los AINE's, efectos protectores contra el Alzheimer (33).

Con el descubrimiento de las dos isoformas de la COX, algunos estudios han documentado la expresión de la ciclooxigenasa en la enfermedad de Alzheimer. En las neuronas corticohipocampales de los roedores, la expresión de la COX-2 fue confirmada, y también se descubrió que la COX-2 puede ser inducida, llevando a la muerte neuronal. La COX-2 sufrió una regulación "up-regulated" bastante importante en las áreas afectadas del cerebro, mientras que para la COX-1, esa "up-regulation" fue leve o moderada. Ambas formas de regulación, tanto la up-regulation de la expresión de la COX.2 en la corteza frontal de los cerebros con enfermedad de Alzheimer, como la expresión de la COX-2 inducida por péptidos beta-amiloides sintéticos, sugieren un mecanismo para la regulación de la COX-2 (33).

Por otro lado, los radicales libres son intermediarios en la síntesis de las prostaglandinas mediada por la COX; y los peróxidos lípidos, influyen en la actividad de la COX. La peroxidación lipídica, parte importante en el daño oxidativo del tejido, se encuentra elevada en los cerebros con Alzheimer; por tanto la teoría de que el estrés oxidativo está relacionado con la patogénesis de la enfermedad, se ve reforzada (33).

De igual forma, se ha observado una elevada expresión de la COX-2 neuronal en subregiones de la formación hipocampal, en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer; dicha expresión elevada, potencia a la vez, al estrés oxidativo (33)

En síntesis, la actividad de la COX-2, puede contribuir a la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer, vía mecanismos oxidativos (33).

- **CÁNCER COLON-RECTAL**

De los pacientes que padecen cáncer (CA) , el CA colon-rectal ocupa el puesto #3 en cuanto a frecuencia, en los hombres, y el #2 en las mujeres; sin embargo debido a su prognosis relativamente favorable, la supervivencia es mayor que con otros CA. (33).

La COX, es importante cuando se habla de cáncer, por lo siguiente:

- a) La COX puede activar ciertos químicos que pueden ser cancerígenos
- b) La COX juega un papel importante en cuanto a síntesis de prostaglandinas, las cuales funcionan como promotores del CA.
- c) Niveles celulares altos de la COX, previenen la apoptosis, lo cual puede ayudar con la supervivencia de las células destinadas a volverse cancerosas (33).

Estudios epidemiológicos en modelos animales y en seres humanos, sugieren que la aspirina y los AINE's, son agentes preventivos del CA colon rectal. Estas drogas pueden inducir la apoptosis en las líneas celulares de del cáncer de colon, mediante un mecanismo que es fundamentalmente diferentes de la apoptosis causada por la quimioterapia (33).

Varios estudios han determinado una reducción en el riesgo de sufrir CA colon rectal en aquellos pacientes que consumen aspirina o AINE's; sin embargo dicha disminución en el riesgo tiene que ver más con la duración del tratamiento, que con la dosis utilizada. Se ha demostrado que lo anterior no se presenta, cuando el uso de los medicamentos es discontinuo. Esta tendencia se presenta con dosis desde 162.5mg hasta 650mg/día. (33).

Se ha encontrado una disminución de hasta un 50% en el riesgo relativo de padecer CA colon rectal, en pacientes que usan continuamente AINE's no relacionados con la aspirina; lo cual sugiere que estas drogas puede ser eficaces como agentes quimiopreventivos del cáncer (33).

Sin embargo, ya que la mayoría de AINE's, inhiben a las dos isoformas de la enzima COX, el uso prolongado de los mismos, resulta en una serie de efectos secundarios a nivel gastrointestinal, los cuales son producto de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez se encargan de mantener la integridad de la mucosa gástrica. Se han encontrados niveles elevados de la COX, en individuos con adenocarcinomas colon rectales, cuando son comparados con la mucosa colónica normal (33).

El desarrollo del CA colon rectal sigue algunos pasos, que involucraría a los ISCOX-2, primeramente con la formación de pólipos adenomatosos. Teniendo la indicación previa de que los AINE's pueden reducir significativamente el número de adenomas en la poliposis adenomatosa familiar, al influenciar los genes supresores del tumor y la apoptosis, se podría sugerir que los nuevos ISCOX-2, pueden dar resultados similares (33). Debido a lo anterior, en diciembre de 1999, la FDA aprobó el uso del celecoxib como tratamiento coadyuvante en los pacientes que padecen de poliposis adenomatosa familiar (33).

Estudios recientes en roedores, han sugerido el posible rol del celecoxib, con otros ISCOX-2, como quimiopreventivos contra la carcinogénesis del colon. El mecanismo por el cual esto sucede, todavía no está claro, sin embargo se cree que son mecanismos dependientes e independientes de la COX (33).

Algunos de los mecanismos COX-independientes pueden estar mediados por la inhibición del factor nuclear KB-17 o con la interferencia con la unión del receptor delta peroxisome-proliferador-activado con el DNA (33).

El cáncer colon rectal y la quimioprevención diversos medicamentos

Desde hace algún tiempo se viene hablando sobre la influencia que ejercen los AINE's sobre el desarrollo del cancer colon rectal. Primeramente se expondrá un resumen de un artículo titulado *Chemoprevention of colon rectal cancer* que da una visión general de esta patología, así como los mecanismos bajo los cuales pueden actuar ciertos medicamentos en la evolución de la misma y posteriormente se presentará el artículo que evidencia la efectividad del celecoxib, un ISCOX-2 como terapia coadyuvante en el tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar.

Jänne P y Mayer R. Chemoprevention of colon rectal cancer. NEJM. 2000. 342 (26): 1960-1996.

Introducción:

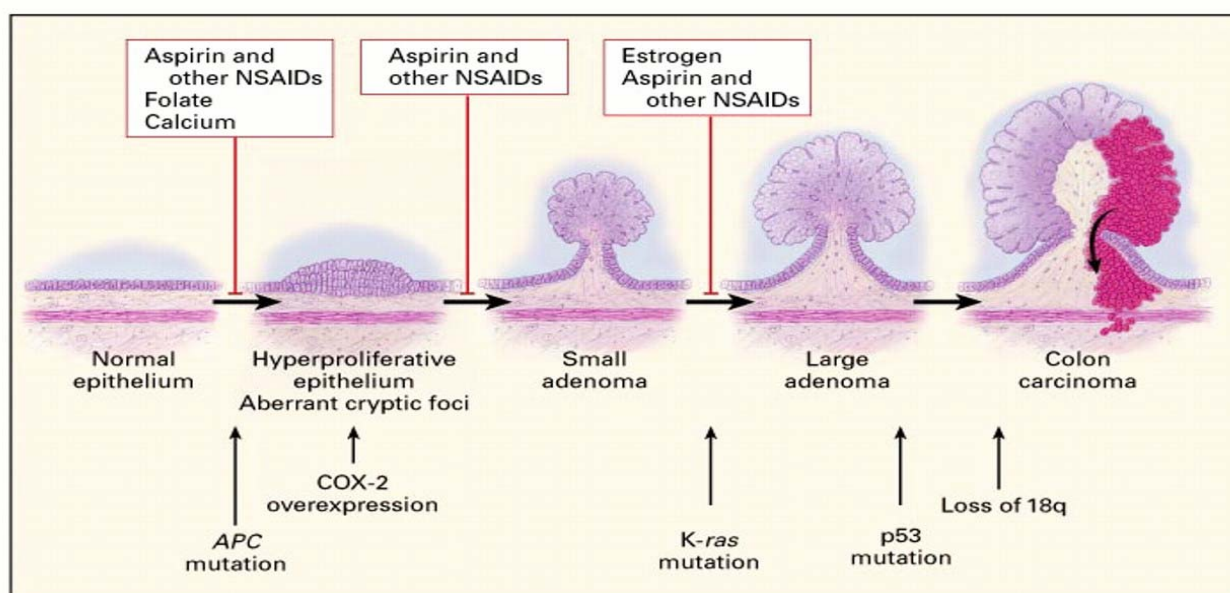
El cáncer colon rectal resulta de una serie de alteraciones histopatológicas y de cambios moleculares, que transforman las células epiteliales colónicas normales en carcinomas colon rectales, tomando como paso intermedio a los polipos adenomatosos (Ver figura #9) (34).

Actualmente el único tratamiento curativo es la cirugía, y por ende, los esfuerzos se centran en la detección temprana de la enfermedad, por medio de exámenes microbiológicos como la detección de sangre oculta en heces y exámenes endoscópicos (34).

Alternativamente, una medida que se ha utilizado para reducir la mortalidad de los pacientes que padecen de CA colon rectal, es la administración de varios agentes, vía oral, y por un largo período de tiempo, para prevenir el desarrollo de neoplasmas en el intestino grueso; específicamente previniendo el desarrollo de pólipos adenomatosos y su progresión a cáncer colon rectal (34).

Cabe aclarar que los pólipos ocurren universalmente en aquellos individuos con poliposis adenomatosa familiar; un condición hereditaria autosómica dominante; sin embargo esta patología se presenta solo en el 1% de los pacientes que padecen cáncer colon rectal (34).

Fig #9- Carcinogénesis colónica y etapas donde los agentes quimiopreventivos actúan (34).



📌 Antiinflamatorio no esteroideos (AINE's)

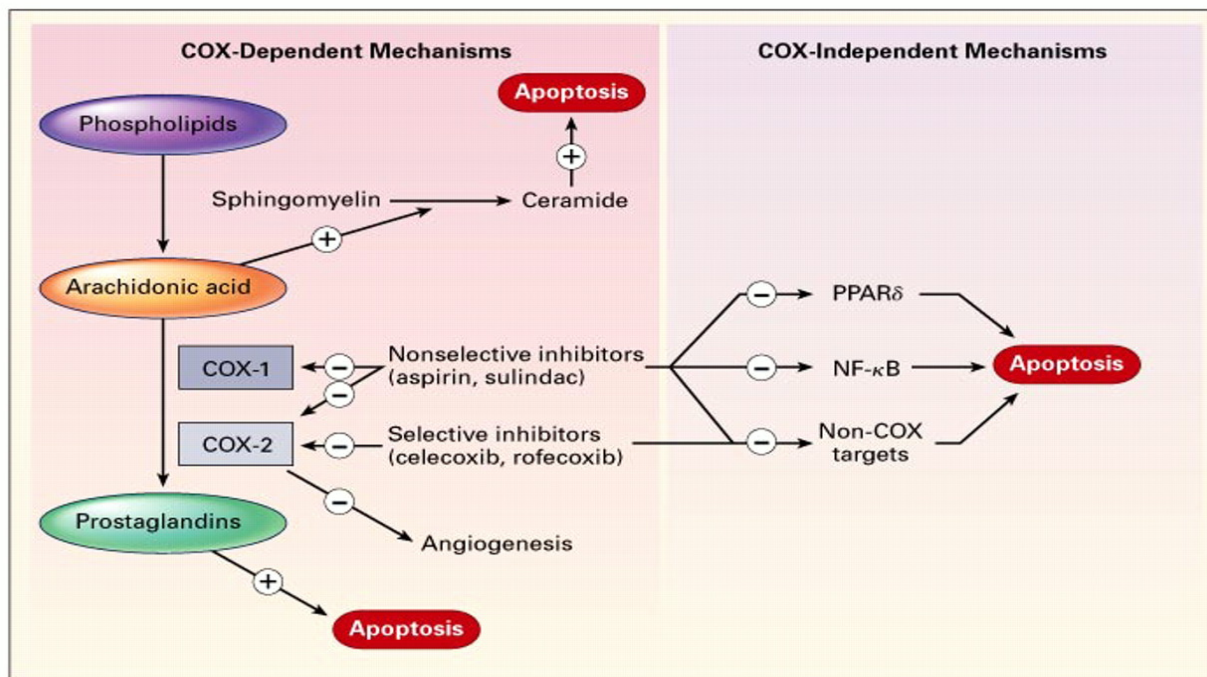
Los AINE's son agentes antiinflamatorios no esteroideos, cuya principal función es inhibir a la enzima cicloxigenasa (COX). Existen dos isoformas de la misma, la COX-1 que es constitutiva y se expresa en gran cantidad de tejidos, y la COX-2 que es inducida por las citoquinas, factores de crecimiento y mitógenos. Un análisis de la expresión de la COX-2, demuestra que la misma está elevada en casi un 90% de los carcinomas colónicos esporádicos, y en un 40% de los adenomas colónicos; pero no se encuentra elevada en el epitelio colónico normal. Niveles elevados de la COX-2, de las prostaglandinas o ambos, se han encontrado en los adenomas de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar, así como en los tumores colónicos inducidos en animales (ratones) de laboratorio (34).

Se han reportado efectos del sulindac, el cual ha logrado una disminución de hasta un 90% en el número de adenomas intestinales, así como un 52% de reducción en el volumen total de los tumores colónicos. Además, la reducción de la formación de pólipos puede ser mejorada, con el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 (34).

Los mecanismos por los cuales la inhibición de la COX-2 lleva a la reducción en la carcinogénesis colónica no están del todo claros, pero involucran a la apoptosis, la regulación de la angiogénesis o ambos (34).

Por otro lado, se presume que los AINE's también pueden actuar por otros mecanismo COX independientes, como la inhibición de la activación del factor nuclear k-B o interfiriendo en la unión del receptor PPARδ al DNA.

Fig #10 – Mecanismo de acción de los AINE's tradicionales y los ISCOX-2, en el cáncer colon rectal (34).



Como se observa en la anterior figura, al bloquear tanto los AINE's tradicionales, como los ISCOX-2, el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas, se aumentan los niveles del ácido, el cual cataliza el paso de la esfingomiolina a ceramida. La **ceramida a su vez induce o estimula el proceso de apoptosis** (34).

Otros efectos, como la inducción por parte del sulindaco, de la apoptosis en las líneas celulares del carcinoma de colon, puede explicarse por medio de los mecanismo COX-independientes, que están relacionados con el PPARδ, el NF-k-B y otros (34).

Folato

Varios estudios han sugerido que el consumo de vegetales y frutas, disminuye el riesgo de sufrir de cáncer colonrectal. Estudios epidemiológicos, han encontrado una baja incidencia de cáncer colón rectal en aquellos individuos que tienen un alto consumo de folato dentro de su dieta, en comparación con aquellos cuyas dietas son pobres en folato y generalmente altas en alcohol, quines presentan un elevado riesgo de desarrollar adenomas colon rectales y carcinomas (34).

El mecanismo por el cual actúa el folato en la inhibición de la tumorigénesis se desconoce, pero se ha propuesto el papel de la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa o MTHFR en el mismo. Con base en la evidencia, parece que el efecto protector del folato es mayor, cuando el paciente presenta predisposición genética de padecer de cáncer colonrectal (34).

Calcio

Dietas ricas en carnes rojas y grasa animal, están asociadas con un aumento en el riesgo de sufrir adenomas y cáncer colon rectal. Aunque el mecanismo exacto no se conoce, este tipo de dietas aumentan la producción de ácidos biliares secundarios, los cuales pueden causar hiperproliferación del epitelio colon rectal, lo cual puede a su vez, promover la formación de tumores en estudios en animales de laboratorio (34).

El calcio, puede inhibir la carcinogénesis colónica, al unirse a los ácidos biliares y grasos en el lumen del intestino, o inhibiendo directamente la proliferación de células epiteliales colónicas (34).

El efecto protector del calcio fue observado después de 1 año de administrar suplementos de calcio. Los datos sugieren que el calcio tiene este efecto cuando se administra en etapas tempranas del desarrollo del cáncer de colon (34).

Estrógenos

Durante los últimos 20 años, la mortalidad por cáncer colon rectal se ha visto levemente disminuida en hombres, y mayormente en mujeres. Una posible explicación a lo anterior, puede ser el uso de la terapia de reemplazo hormonal por las mujeres. Los estrógenos pueden prevenir el cáncer colon rectal al disminuir la producción de los ácidos biliares secundarios y del factor de crecimiento “insulin-like”, por ejercer efectos directos sobre el epitelio colon rectal o por la combinación de los anteriores mecanismos (34).

Por toda la evidencia presentada, es que pareciera que el beneficio de administrar drogas como los AINE's en casos de poliposis adenomatosa familiar o en la prevención del cáncer colon rectal, es indiscutible. Sin embargo, son la gran cantidad de efectos adversos a nivel de tracto gastrointestinal, lo que limita el uso de los AINE's tradicionales, razón por la cual la otra herramienta a utilizar en estos casos es la administración de inhibidores selectivos de la COX-2. Hasta el momento se cuenta con información científica en esta patología, del celecoxib, por tanto a continuación se presenta un breve resumen del mismo.

Steinbach G, Lynch P, Phillips R et al. “The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. NEJM. 2000. 342 (26): 1946-1952

Introducción:

Aquellos pacientes que padecen de poliposis adenomatosa familiar, tienen casi un 100% de riesgo de desarrollar cáncer colon rectal. Este tipo de cáncer se desarrolla en varias etapas, pasando de una mucosa normal a pólipos adenomatosos y finalmente a carcinoma. El manejo de esta enfermedad, incluye proctocolectomías profilácticas o colectomías seguidas de un control sigmoidoscópico y polipectomía rectal (36).

Se ha encontrado, que los AINE's reducen la incidencia de los tumores en el colon, en roedores. Anterior a este estudio, se había reportado que el sulindac causaba la regresión de los adenomas colon rectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Sin embargo la toxicidad gastrointestinal de este tipo de drogas, limita su uso a largo plazo en la prevención del cáncer (36).

Los AINE's inhiben a la ciclooxigenasa, la cual cataliza el metabolismo del ácido araquidónico a prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. La COX-1 es constitutiva y se expresa en la mayoría de tejidos, y media una gran cantidad de funciones fisiológicas como la citoprotección de la mucosa gástrica y la regulación de la agregación plaquetaria. La COX-2 es inducida en respuesta a las citoquinas y a los factores de crecimiento; y se ve expresada en enfermedades inflamatorias, lesiones premalignas (como por ejemplo los adenomas colon rectales) y en casos de cáncer de colon (36).

Dado lo anterior, el presente estudio pretende determinar si la inhibición de la COX-2 reduce la poliposis en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, utilizando como inhibidor de la enzima al celecoxib (36).

Materiales y métodos:

Se contó con 77 pacientes, edades oscilantes entre los 18 y 65 años de edad, y a quienes el no se les había removido por completo la porción colonrectal, y que además tenían 5 o más pólipos de 2mm o más, que se podía observar por la endoscopia (36).

Se dividieron en 3 grupos: grupo placebo, grupo celecoxib 100mg cada 12 horas y grupo celecoxib 400mg cada 12 horas (35). Los pacientes fueron sometidos a una endoscopia al comienzo y al final del estudio.

Resultados:

Al comienzo del estudio el número de pólipos era el siguiente:

*grupo placebo: 15.5 ± 13.4

*grupo celecoxib 100mg: 11.5 ± 8.5

*grupo celecoxib 400mg: 12.3 ± 8.2 (36).

CIMED. Centro Nacional de Información de Medicamentos, INIFAR. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. La información contenida en este documento está dirigida al uso individual de la persona solicitante o de la entidad que la sustenta. La información está protegida por la legislación nacional correspondiente a documentos de carácter confidencial, prohibiéndose estrictamente toda difusión, distribución o copias a terceros. Si usted recibe por error este documento, notifique de inmediato a los números: Tel: 207 3330 o 207 3474, fax: 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr 79

Después de 6 meses, los resultados obtenidos en cuanto al número de pólipos colon rectales y rectales y en cuanto al tamaño de los mismos (entiéndase como la sumatoria de los diámetros de todos los pólipos) son los siguientes:

*Grupo placebo:

- _disminución del $4.5\% \pm 16.4\%$ en el número de pólipos colon rectales
- _disminución del $4.9\% \pm 17.3\%$ en el tamaño total (sumatoria de los diámetros de todos los pólipos) de los pólipos colon rectales.
- _aumento del $3.1\% \pm 31.1\%$ en el número de pólipos rectales
- _valor de p: no reportado (36).

*Grupo celecoxib 100mg cada 12 horas:

- _disminución del $11.9\% \pm 30.3\%$ en el número de pólipos colon rectales
- _disminución del $14.6\% \pm 31.7\%$ en el tamaño total (sumatoria de los diámetros de todos los pólipos) de los pólipos colon rectales.
- _disminución del $3.4\% \pm 35.1\%$ en el número de pólipos rectales
- _valor de p: 0.52 (36)

*Grupo celecoxib 400mg cada 12 horas:

- _disminución del $28.0\% \pm 24\%$ en el número de pólipos colon rectales
- _disminución del $30.7\% \pm 25.7\%$ en el tamaño total (sumatoria de los diámetros de todos los pólipos) de los pólipos colon rectales.
- _disminución del $22.5\% \pm 26.0\%$ en el número de pólipos rectales
- _valor de p: 0.01 (36). Estadísticamente significativo.

Seguridad:

Ambas dosis de celecoxib fueron bien toleradas. Los efectos secundarios que más se presentaron fueron la diarrea (10%), y el dolor abdominal (3-7%). No se registraron diferencias significativas entre los efectos adversos presentados en los grupos de celecoxib en comparación con el grupo placebo.

Discusión:

En el presente estudio de 6 meses de duración, se encontró que el tratamiento con un ISCOX-2, específicamente el celecoxib, en dosis de 400mg cada 12 horas, se asoció con una regresión significativa de los adenomas colon rectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (36).

Los resultados obtenidos sugieren que el celecoxib puede servir como terapia coadyuvante en el manejo de la supresión en la formación de pólipos en pacientes con recto residual después de una colectomía y en pacientes con el colon intacto, en espera de una colectomía (36).

Anteriormente se había encontrado que el sulindaco, un inhibidor no selectivo de la COX, causaba la regresión completa o casi completa de los adenomas rectales en estudios con controlados. En contraste con reportes anteriores, ningún paciente ha obtenido una remisión total, y el efecto clínico del sulindac, fue considerado insuficiente para eliminar la necesidad de colectomías en pacientes con la poliposis establecida. Además se observó una rápida recurrencia de los adenomas, 3-4 meses después de haber discontinuado la terapia (36).

De lo anterior surge la duda, si el efecto inhibitorio de los AINE's en la carcinogénesis colónica es mediada por una inhibición de la COX-1 o la COX-2, o ambas, o por la inhibición de otro punto de acción de los AINE's. La evidencia apunta que es la COX-2, la enzima que está ligada a este proceso. La inducción de la apoptosis por la inhibición selectiva de la COX-2 es relevante en casos de poliposis adenomatosa familiar, en donde la apoptosis es considerada como atenuada (36).

CAPITULO V

CICLOOXIGENASA 3

Recientemente se ha planteado la existencia de una nueva isoforma de la enzima ciclooxigenasa, que probablemente ayudaría explicar el mecanismo de acción del acetaminofén, conocido antipirético y analgésico.

La información disponible hasta el momento, se encuentra en artículos publicados en revistas, por tanto se planten los puntos más importantes de dos de estas publicaciones y se deja la inquietud de esta nueva COX.

Willoughby D, Moore A y Colville-Nash P. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. The Lancet. 2000. 355: 646-648. Idis N° 441889.

- En un modelo inflamatorio en ratas, donde se indujo la inflamación con la carragenina y se observó el desarrollo del proceso en 48 horas (ver figura #11)

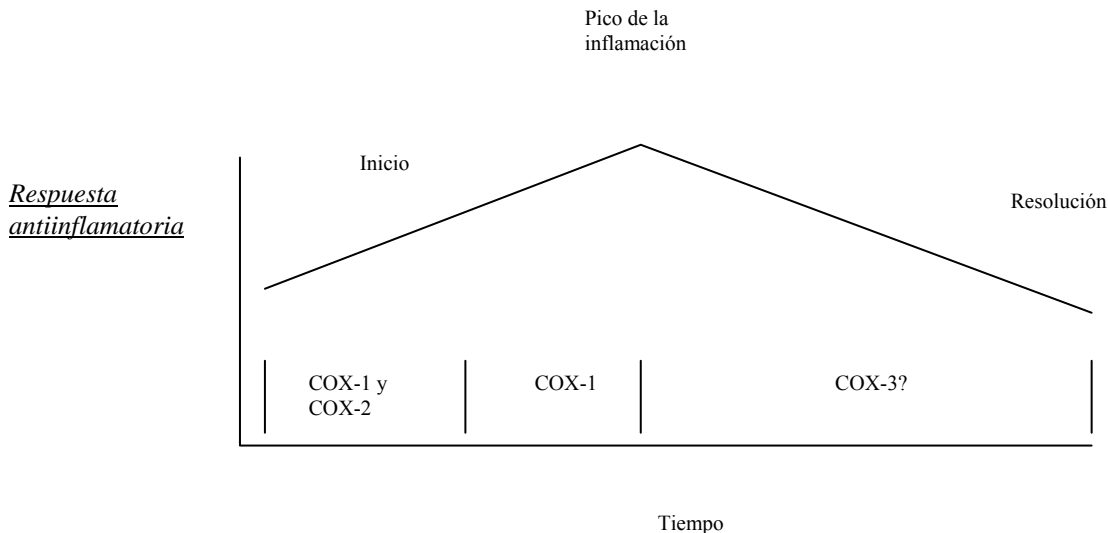


Fig. #11. Curso en el tiempo hipotético mostrando la expresión de las enzimas COX, durante el proceso inflamatorio

- La investigación demostró que al inicio del proceso, se observó la expresión tanto de la COX-1 como de la COX-2; de allí que tanto los AINE's tradicionales como los ISCOX-2, tuviesen una buena actividad antiinflamatoria. Seis horas después solo los AINE's tradicionales fueron efectivos (37).

- Sin embargo, **lo más sorprendente fue que a las 48 horas, es decir en el momento en que se estaba dando la resolución de la inflamación, se presentó un nuevo ascenso de los niveles de la COX-2**; sin embargo esta enzima no produjo prostaglandinas proinflamatorias como la PGE2. Al ser tratados nuevamente los animales con los AINE's y con los ISCOX-2, la respuesta inflamatoria no cedió, al contrario, se mantuvo estable y sin resolverse (37).
- Lo anterior hace que los autores del artículo postulen la expresión a las 48 horas de iniciada la respuesta inflamatoria, de una enzima COX, que no es la COX-2, sino una tercera forma llamada COX-3, la cual, en contraste con la COX-1 y la COX-2, **no produce prostanoideos proinflamatorios, sino miembros prostanoideos antiinflamatorios** (37).
- Esta enzima es sensible a la inhibición del acetaminofén, pero menos sensible a la acción de los AINE's (37).
- Se cree que esta enzima se expresa ante diversas circunstancias. Uno de los potenciales mecanismos de inducción de la COX-3, sería vía activación de factores de transcripción nucleares “huérfanos”; los receptores proliferadores-activados peroxisome (PPAR) (37).
- Si esta hipótesis es verdadera, la expresión de esta enzima inducible puede resultar en los períodos típicos de remisión, observados en muchos casos de pacientes con artritis reumatoide (37).
- Si la hipótesis se comprueba en los seres humanos, sería posible detener la administración de medicamentos como los AINES, en períodos donde se sabe que el paciente va llegar naturalmente a la remisión de los síntomas (37).
- Si fuese imposible demostrar que esta **COX-3 posee propiedades antiinflamatorias** en los seres humanos, se podría hablar de una estimulación en la producción de la misma, para modular la respuesta inflamatoria. Experimentalmente, un aumento en la concentración de esta COX-3, produce una actividad antiinflamatoria que es equivalente o mayor a la observado en modelos inflamatorios con los esteroides (37).

Botting R. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3?. CID. 2000. 31(Suppl 5): S202-S210. Idis N456064.

- Aunque el acetaminofén fue introducido en la medicina en 1893, fue hasta 1949 cuando cobró importancia, pues se descubrió que era el metabolito activo de las drogas antipiréticas llamadas, acetanilida y fenacetina (38).

- Con una potente actividad antipirética y analgésica, aunque muy leve en lo referente a su acción antiinflamatoria, el acetaminofén presenta muchos menos efectos adversos que los AINE's. No presenta gastrotoxicidad, sin embargo los efectos a nivel de hígado son frecuentemente observados, sobre todo cuando las dosis ingeridas son iguales o mayores a los 10g de la droga por día (38).
- Estudios in vitro han demostrado una leve inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por sus propiedades, ha sido relacionado con los AINE's, sin embargo no ejerce las mismas acciones de este anterior grupo, a nivel de plaquetas y de estómago (38).
- Es posible demostrar en modelos animales, un leve efecto antiinflamatorio, cuando el acetaminofén se usa en alta dosis, y una reducción de la inflamación cuando se han dado cantidades cuidadosamente medidas a los pacientes (38).
- En cuanto a la actividad antipirética del acetaminofén, esta se ha demostrado en bastantes modelos con diferentes especies.
- Entre 1968 y 1970 se encontró, en un experimento realizado en gatos, que el acetaminofén suprimía la fiebre causada por la administración intracerebrovascular de una endotoxina, pero no afectaba la fiebre inducida por la inyección intracerebrovascular de la prostaglandina PGE1. Lo anterior fue posteriormente explicado por Vane, el cual notó que la actividad antipirética de los AINE's se debía a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas pirogénicas (38).
- Posteriormente se demostró que el acetaminofén reducía la fiebre incida por pirógenos bacterianos paralelamente con los niveles de un material PG-like (parecido a las prostaglandinas) en el fluido cerebroespinal (38).
- Es interesante ver como la fiebre y los niveles altos de prostaglandinas en el líquido cerebroespinal, como resultado de la administración de un pirógeno endógeno, cedieron ante la administración del acetaminofén (38).
- El acetaminofén ha sido recomendado como la droga de elección en el tratamiento de niños con cuadros febriles, sin embargo se especula sobre su mecanismo de acción (38).
- Se sabe por un lado, que las PG's que causan fiebre, son necesariamente producidas muy cerca o dentro del área preóptica del hipotálamo, donde la temperatura del cuerpo es controlada. El acetaminofén puede penetrar fácilmente la barrera hematoencefálica, por tanto, puede inhibir la síntesis de las PG's, donde quiera que estas se formen, ya sea a nivel central o periférico (38).
- Recientes estudios indican que las PG's producidas por la COX-2, son las responsables de los estados febriles (38).

- Un mecanismo periférico de la acción antipirética ha sido propuesto. El mismo postula que las endotoxinas aumentan la formación de PG's en el cerebro, al estimular receptores de las fibras sensoriales del nervio vago (38).
- Por tanto, el mecanismo antipirético de la acetaminofén podría explicarse por la inhibición de la COX-2 o de otra isoenzima variante de la misma (38).
- El acetaminofén posee una acción dual en cuanto a la síntesis de prostaglandinas; a bajas concentraciones estimula ese proceso, y a altas concentraciones inhibe la síntesis de PG's (38).

✚ Propuesta del mecanismo de acción para el acetaminofén

- Existe una fuerte creencia de que el acetaminofén inhibe la síntesis de PG, al competir con el ácido araquidónico en el sitio activo de la enzima COX. Pero entonces surgen las siguientes dudas:
 - a) ¿Por qué el acetaminofén reduce la fiebre y el dolor, y su actividad antit inflamatoria es tan leve?
 - b) ¿Cómo logra el acetaminofén prevenir la síntesis PG en ciertos tejidos como cerebro, riñones y pulmones, y no otros como las plaquetas y la mucosa gástrica? (38).
- La respuesta a las anteriores preguntas es que el acetaminofén posee propiedades diferentes a las de los AINE's tradicionales (38).
- Por tanto, el autor de este artículo, propone la existencia de una enzima COX que sea inhibida selectivamente por el acetaminofén, en lugar de inhibir la COX-1 y/o la COX-2 (38).
- En evidencia de la poca sensibilidad del acetaminofén a ambas isoformas de la COX, se postula la existencia de otra isoforma, a la cual se la ha llamado provisionalmente COX-3 (38).
- Es importante recalcar que bajas concentraciones de acetaminofén causa una aumento significativo de la síntesis de PG en la mucosa gástrica, mientras que a altas concentraciones, inhibe dicha síntesis (38).
- Esta **“nueva isoforma de la COX”**, aparentemente es una variante de la COX-2, que permanece libre en el citosol, en lugar de estar unida a la membrana celular. Es probablemente el sitio de acción de drogas como el acetaminofén.
- Es importante recalcar que en un modelo de inflamación en animales de laboratorio, específicamente en ratas, se demostró que la COX-2 es inducida en las etapas tempranas de la inflamación, pero también en la etapa de resolución de la misma (14,15). Esta enzima inducida tardíamente, que parece 48 horas después de iniciada la

respuesta antitinflamatoria, puede producir prostaglandinas involucradas en la resolución de la inflamación, y puede tener propiedades en común con los AINE's (38).

Conclusión:

- Ambas isoformas de la enzima ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, se localizan en diversos tejidos y son sensibles de una forma muy variable a la inhibición del acetaminofén. La caracterización de las enzimas sensibles al acetaminofén puede ayudar a la identificación de una COX con propiedades en común con la COX-1 y la COX-2, la cual es única y puede postularse como la COX-3 (38).

CONCLUSIONES

Los antiinflamatorios no esteroideos constituyen la base del tratamiento de diferentes patologías inflamatorias. La inclusión de los inhibidores selectivos de la COX-2 enriquece el arsenal terapéutico antiinflamatorio.

Para la elección del tratamiento antiinflamatorio más adecuado, es necesario considerar entre otros aspectos las enfermedades colaterales que presenta el paciente, así como, los efectos adversos de los antiinflamatorios. La inhibición selectiva de la COX-2 está asociada, en principio, con una menor incidencia de efectos adversos, uno de los aspectos negativos de los AINEs

Sin embargo, es preciso hacer las siguientes puntualizaciones:

- ❖ Celecoxib y rofecoxib son los primeros de una serie. Eso quiere decir que surgirán en breve derivados aun más específicos.
- ❖ La mayor parte de los efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos han sido descritos tras muchos años de uso. Por ello, no puede descartarse que estos nuevos antiinflamatorios presenten los mismos u otros efectos tóxicos cuando dispongan de una más amplia experiencia clínica.
- ❖ La selectividad hacia COX-2 es sólo relativa. Por otro lado, en algunas células la COX-2 es también constitutiva por lo que su inhibición puede ocasionar bloqueo de ciertas actividades biológicas efecto biológico.
- ❖ El mecanismo antiinflamatorio de estos nuevos fármacos es, básicamente, el mismo que el de los antiinflamatorios no esteroideos convencionales. Por ello, no es previsible que resuelvan situaciones patológicas no resueltas por los anteriores.
- ❖ No deben crearse falsas expectativas sobre la utilidad terapéutica de estos medicamentos. La eficacia en cuadros inflamatorios crónicos es similar a la de los antiinflamatorios convencionales.

Por otro lado, el acetaminofén - un fármaco ampliamente usado en la terapia contra el dolor y la fiebre - presenta acciones analgésicas y levemente antiinflamatorias, con menores efectos adversos a nivel gastrointestinal y en plaquetas, en comparación con los AINEs tradicionales. Para explicar el efecto analgésico y antipirético del acetaminofén, se postula la existencia de una tercer isoforma de la enzima cicloxigenasa, la COX -3 o bien, una modificación de la COX-2; sin embargo, no hay hasta la fecha estudios que confirmen esta aseveración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brees MH, Berkow R. 2000. El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento. Décima Edición: Edición del Centenario. Editorial Harcourt. Pág: 1369.
2. Brees MH, Berkow R, Fletcher AJ. 1999. El Manual Merck de Información Médica para el Hogar. Editorial Océano. España. Pág: 309-319.
3. Lüllman H, Mohr K, Ziegler A. 1992. Atlas de farmacología. Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Barcelona, España. Pág; 180-183.
4. Guyton A, Hall J. 1997. Tratado de Fisiología Médica. Novena Edición. Interamericana Mc Graw Hill. España. Pág: 661-667.
5. Hardman, J et al. 1996. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol I. Novena Edición. Mc Graw Hill Interamericana. México. Pág: 664.
6. Dawn, M. Treatment of Nonmalignant Chronic Pain. Am Fam Physician. 2000: 61. Pág: 1331-1345. IDIS #442954.
7. Pflug E, Bonica J. Physiopathology and Control of Postoperative Pain. Symposium of Pain. Arch Surg. 1977: 112. Pág: 773-781. IDIS #81385.
8. Manual de la Enfermería. 1999. XXXVII Edición. Grupo Editorial Océano. Barcelona España. Pág: 1112.
9. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31th edición. The Royal Pharmaceutical Society. 1996. London. Gran Bretaña.
10. Drug Information for the Health Care Professional (USP.DI). Volumen I. 2001 .21th Edition. Massachusettes, USA. Rand Mc Nally.
11. Flórez Jesús. Farmacología Humana. 1998. Barcelona, España. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de Prescripción. 1998. España.
13. Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. Drug Information Handbook 2000-2001. 8 edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA.

14. Leikin J y Paloucek F. Poisoning & Toxicology Compendium. 1998. 1° edición. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA.
15. Jawetz J. Melnick J. Microbiología medica. Manual moderno.
16. Diccionario Médico. 1990. 3 edición. Masson S.A.España.
17. Ganong W. Fisiología Médica. 13 edición. 1992. El Manual Moderno. México.
18. Stryer L. 1995. Bioquímica. 4ta edición. Editorial Reverte. Tomo II.
19. Boyce, E; Takiya, L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Review of factors guiding formulary selection. Formulary. 35 (); 2000: 142-68 idis 443087
20. Janssen, N; Genta M. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med. 2000.160: 610-19.idis 444392
21. Hawkins, C. Hanks, G. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature. J Pain Symptom Manage. 2000; 20(2):140-48. idis 453837
22. Hawkey C, Lanans A. Doubt and certainty about NSAID in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. Idis N° 458905.
23. Gotzsche, P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 2000; 320: 1054-58.idis 445136
24. Huang, S. Rheumatology. Basics of therapy. CMAJ. 2000; 163(4): 417-423. idis 451812
25. Mandell, B. General tolerability and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1999; 107(6^a): 72S-76S. idis 442220
26. O'Hara R, Mumenthaler M, Yesavage J. Update on Alzheimer's disease: Recent findings and treatments. West J Med. 2000; 172(2): 115-120.idis 443039
27. Agrawal N; Campbell D; Safdi M; et al . Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. Arch Intern Med 2000; 160(10): 1455-1461.idis 448723
28. Página oficial del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España <http://www.portalfarma.com>

29. Hawkey C. COX-2 Inhibitors. The Lancet. 1999.353 (9149):307-314. Idis N°418284
30. Kaplan-Machlis B, Storyk K. The cyclooxygenase-2-inhibitors: safety and effectiveness. Ann Pharmacotherapy. 1999. 33(9): 979-988. Idis N°436184
31. Fung H, Kirschenbaum H. Selective cyclooxygenase-2-inhibitors for the tratment of arthritis. Clin Ther. 1999. 21(7): 1131-1157. Idis N° 432996.
32. Slepler J. Meloxicam, a COX-2-specific NSAID for the treatment of osteoarthritis. Formulary. 2000. 35 (4): 317-327. Idis N° 445811
33. Siu A. Potential future of cyclooxygenase-2 inhibitors. HKPJ. 2000. 9 (3):85-88. Idis N° 456177.
34. Jänne P y Mayer R. Chemoprevention of colon rectal cancer. NEJM. 2000. 342 (26): 1960-1996.
35. Schinitzer T. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors: are they safe?. Am J Med. 2001. 110 (1A): 46S – 49S. Idis N° 458900.
36. Steinbach G, Lynch P, Phillips R et al. “The effect pf celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. NEJM. 2000. 342 (26): 1946-1952
37. Willoughby D, Moore A y Colville-Nash P. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. The Lancet. 2000. 355: 646-648. Idis N° 441889.
38. Botting R. Mechanism of actino of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3?. CID. 2000. 31(Suppl 5): S202-S210. Idis N456064.
39. Isselbacher, K.J.; Braunwald, E.; Wilson, J. 1994. Harrison: Principios de Medicina Interna. 13^{ava} Edición Madrid, España. Interamericanan Mc Graw-Hill. Volumen I y II.
40. Dirección. [http:// bio.hay.rs/inflamac/infla](http://bio.hay.rs/inflamac/infla).
41. Dirección. <http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/inflamación.com>.
42. F. Mateos J.L. Pérez J.A. Blázquez J. Plaza Almeida J. Plaza Almeida. 1998 Inflamacion. JANO. 55(1266): 65
43. Garcia-Mol Xavier Kaski J. Cardiopatía isquémica: marcadores de la inflamación cardiovascular. Prensa medica extranjera.

44. Siu A. 2000. Potential future of cyclooxygenase-2 inhibitors Hong Kong Pharm J. 9(3):85-88. 456177.
45. Dirección de internet: www.farmclin.com.
46. Kam P, See U. 2000. Cyclo-oxygenase isoenzymes: physiological and pharmacological role. Anaesthesia. 55 (5):442-449 447823.
47. Eras J; Perazella M A. 2001. NSAIDS and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? Am J Med SCI. 321(3): 181-190 idis 460771
48. Ergun E L; Caglar M; Erdem Y; Usalan C; et al. 2001. Tc-99m DTPA acetylsalicylic acid (aspirin) renography in the detection of renovascular hypertension. Clin Nucl Med. 25(9): 682-690. idis 453177
49. Belch J J F; Hill A. 2000. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. Am J Clin Nutr. 71(1S): 352S-356S. idis 441471
50. Kawamura T; Nara N; Kadosaki M; Inada K; Endo S. 2000. Prostaglandin E1 reduces myocardial reperfusion injury by inhibiting proinflammatory cytokines production during cardiac surgery (ref art 450307).Crit Care Med. 28(7): 2201-2208 Idis 450300
51. Mehrabi M R; Ekmekcioglu C; Stanek B; Thalhammer T; [et. al.] 2001. Angiogenesis stimulation in explanted hearts from patients pre-treated with intravenous prostaglandin E1. J Heart Lung Transplant. 20(4): 465-473 idis 462667
52. Goldenberg M M. 1999. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin Ther. 21(9): 1497-1513. 437110