

Fármacos tipo AINE

Definición. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINE son medicamentos que se usan para tratar tanto el dolor como la inflamación. Los salicilatos y otros agentes similares utilizados para tratar la enfermedad reumática comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación, incluido el dolor. Estos medicamentos también ejercen efectos antipiréticos. Dado que el ácido acetilsalicílico, el NSAID original, tiene una serie de efectos adversos, se han desarrollado muchos otros NSAID en un intento por mejorar la eficacia del mismo y disminuir su toxicidad.

Clasificación:

Según su estructura química

- Salicilatos: Ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina.
- Pirazolonas: Fenilbutazona
- Indolacéticos: Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina
- Arilacéticos: Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona
- Arilpropiónicos: Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
- Oxicams y análogos: Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
- Fenamatos: Acido mefenámico, meclofenamato
- Inhibidores selectivos de la COX-2: Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

Mecanismo de acción

A dosis equivalentes, la eficacia de los distintos AINE es similar, aunque existe una respuesta individual variable. También el riesgo de posibles efectos secundarios es variable entre los distintos AINE y los propios pacientes. Esta variabilidad incluye aspectos como la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos, e incluso en los diversos mecanismos de acción propuestos. El mecanismo de acción de los AINE, no es único, como se describe a continuación:

Inhibición de la ciclo-oxigenasa (COX). Es el mecanismo principal, evitando la producción de prostaglandinas, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central. Inhiben la prostaglandina-sintetasa, afectando a la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Se conocen 2 formas de la enzima COX: COX-1 y COX-2:

a) COX-1. Es una enzima constitutiva que se encuentra en la mayoría de los tejidos. Se encarga de regular procesos como la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y la homeostasis vascular. Por tanto su inhibición puede provocar efectos secundarios a estos niveles.

b) COX-2. Esta enzima habitualmente no se detecta en los tejidos y aparece de forma inducida en estados de inflamación. Su expresión se inhibe por todos los AINE y también por los corticoides. En estos casos, los llamados AINE selectivos, al inhibir preferentemente la COX-2, consiguen una acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios, especialmente gástricos, al no inhibir la enzima COX-1. Efectos no mediados por prostaglandinas. Hay estudios que resaltan estos efectos, en relación a propiedades fisicoquímicas de los AINE necesarias para la función celular, inhibición de la función de los neutrófilos en la inflamación o la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico inducido por citoquinas. Apoptosis. Las prostaglandinas inhiben la apoptosis y este hecho puede explicar, al menos en parte, que la aspirina y otros AINE se relacionen con la reducción del riesgo del cáncer de colon.

EVENTOS ADVERSOS

Los efectos adversos por lo regular son bastante similares para todos los NSAID:

1. Sistema nervioso central: dolores de cabeza, tinnitus, mareos y, raramente, meningitis aséptica.
2. Cardiovascular: retención de líquidos, hipertensión, edema y, en raras ocasiones, infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva.
3. Gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos y, raramente, úlceras o hemorragia.
4. Hematológico: trombocitopenia rara, neutropenia e incluso anemia aplásica.
5. Hepático: resultados anormales en la prueba de función hepática e insuficiencia hepática rara.
6. Pulmonar: asma.
7. Piel: erupciones, todos los tipos, prurito.
8. Renal: insuficiencia renal, fallo renal, hipercalcemia y proteinuria.

INDICACIONES Y DOSIS

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico ahora se usa raramente como medicamento antiinflamatorio y se recomienda sólo en términos de sus efectos antiplaquetarios (es decir, dosis

de 81-325 mg una vez al día). El ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la COX plaquetaria de manera que el efecto antiplaquetario del mismo dura de 8 a 10 días (la vida de las plaquetas). En otros tejidos, la síntesis del nuevo COX reemplaza la enzima inactivada de forma que las dosis ordinarias tienen una duración de acción de 6-12 horas. El ácido acetilsalicílico disminuye la incidencia de ataques isquémicos transitorios, angina inestable, trombosis de la arteria coronaria con infarto del miocardio y trombosis después de un injerto de derivación de la arteria coronaria.

Salicilatos no asignados

Estos medicamentos incluyen salicilato de colina de magnesio, salicilato de sodio y salicilato de salicilo. Todos los salicilatos no acetilados son fármacos antiinflamatorios efectivos y no inhiben la agregación plaquetaria. Éstos pueden ser preferibles cuando la inhibición de la COX es indeseable, como en pacientes con asma, aquellos con tendencias hemorrágicas e incluso (bajo estrecha supervisión) con disfunción renal. Los salicilatos no acetilados se administran en dosis de hasta 3-4 g de salicilato al día y puede controlarse usando mediciones de salicilato sérico.

Inhibidores selectivos de la cox-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2, o coxib, se desarrollaron en un intento de inhibir la síntesis de prostaglandinas por la isoenzima COX-2 inducida en sitios de inflamación sin afectar la acción de la “reorganización” constitutivamente activa de la COX-1 encontrada en el tracto GI, riñones y plaquetas. Los inhibidores de la COX-2 en las dosis habituales no tienen ningún impacto sobre la agregación plaquetaria, que está mediada por el tromboxano producido por la isoenzima COX-1. Por el contrario, sí inhiben la síntesis de prostaciclina mediada por la COX-2 en el endotelio vascular. Como resultado, los inhibidores de la COX-2 no ofrecen los efectos cardioprotectores de los NSAID no selectivos tradicionales.

Celecoxib

El celecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2- alrededor de 10-20 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1. Dosis recomendada: 100-200 mg bid. El celecoxib se asocia con menos úlceras endoscópicas que la mayoría de los otros NSAID. Probablemente porque es una sulfonamida; el celecoxib puede causar erupciones. No afecta la agregación plaquetaria en las dosis habituales. Éste interactúa ocasionalmente con warfarina como se esperaría de un fármaco metabolizado a través de CYP2C9. El celecoxib (Celebex) se usa para aliviar el dolor, la sensibilidad, la inflamación y la rigidez ocasionados por la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

Meloxicam

El meloxicam es una enolcarboxamida relacionada con el piroxicam que inhibe preferentemente la COX-2 sobre la COX-1, en particular en su dosis terapéutica más baja de 7.5 mg/d. No es tan selectivo como el celecoxib y puede considerarse “preferencialmente” en lugar de “altamente” selectivo. Éste se asocia con menos síntomas y complicaciones clínicas GI que el piroxicam, el diclofenaco y el naproxeno. Dosis recomendada: 7.5-15 mg qd. Indicado para el tratamiento de patologías inflamatorias dolorosas o degenerativas del aparato osteomioarticular, artritis reumatoidea, osteoartritis, osteoartrosis, reumatismos extraraarticulares (tendinitis), tenosinovitis, bursitis, distensiones miotendinosas. Procesos inflamatorios dolorosos agudos y crónicos.

Inhibidores de cox no selectivos

Diclofenaco

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético que es relativamente no selectivo como inhibidor de la COX. La ulceración gastrointestinal puede ocurrir con menos frecuencia que con otros NSAID. Posee actividades analgésicas y antipiréticas y está indicado por vía oral e intramuscular para el tratamiento de enfermedades reumáticas agudas, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artrosis, lumbalgia, gota en fase aguda, inflamación postraumática y postoperatoria, cólico renal y biliar, migraña aguda, y como profilaxis para dolor postoperatorio y dismenorrea. Dosis recomendada: 50-75 mg qid.

Diflunisal

El diflunisal está sujeto a un metabolismo de capacidad limitada, con semividas séricas en diversas dosis que se aproximan a las de los salicilatos. En la RA, la dosis recomendada es de 500- 1 000 mg al día en dos dosis divididas. En la actualidad no se usa con frecuencia. Indicaciones terapéuticas: dolor asociado a contusiones, torceduras, traumatismos, cirugía, lumbago, artrosis y otras enfermedades reumáticas.

Etodolaco

El etodolaco es un derivado del ácido acético racémico con una semivida intermedia. La dosis analgésica del etodolaco es de 200 a 400 mg de tres a cuatro veces al día. La dosis recomendada en OA y RA es de 300 mg dos o tres veces al día hasta 500 mg dos veces al día inicialmente seguido de un mantenimiento de 600 mg/d. Se usa para aliviar el dolor, sensibilidad, inflamación (hinchazón) y la rigidez causada por la osteoartritis y la artritis reumatoide. Las tabletas y las cápsulas también son usadas para aliviar el dolor causado por otras condiciones.

Flurbiprofeno

El flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico con un mecanismo de acción posiblemente más complejo que otros NSAID. El flurbiprofeno también está disponible en una formulación oftálmica tópica para la inhibición de la miosis intraoperatoria. Este fármaco por vía intravenosa es eficaz para la analgesia perioperatoria en cirugía menor de oído, cuello y nariz, y en forma de pastilla para el dolor de garganta. Aunque su perfil de efectos adversos es similar al de otros NSAID en la mayoría de los casos, el flurbiprofeno también se asocia con rigidez de rueda dentada, ataxia, temblor y mioclono. Dosis recomendada: 300 mg tid.

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico. En dosis de alrededor de 2 400 mg al día, este medicamento es equivalente a 4 g de ácido acetilsalicílico en efecto antiinflamatorio. El ibuprofeno oral a menudo se prescribe en dosis más bajas (<1 600 mg/d), en las que es analgésico, pero no antiinflamatorio. Está disponible sin receta en formas de dosis bajas. El ibuprofeno por vía oral e IV es eficaz para cerrar el ducto arterioso en los recién nacidos prematuros, con la misma eficacia y seguridad que la indometacina. Una preparación de crema tópica parece ser absorbida por la fascia y el músculo; la crema de ibuprofeno fue más efectiva que la de placebo en el tratamiento de la OA de rodilla primaria. Una preparación líquida en gel de ibuprofeno, 400 mg, proporciona un alivio inmediato y una buena eficacia general en el dolor dental posquirúrgico.

Indometacina

La indometacina difiere un poco de otros NSAID en sus indicaciones y toxicidades. Éste se ha utilizado para acelerar el cierre del ductus arterioso persistente. En una preparación oftálmica es eficaz para la inflamación conjuntival y para reducir el dolor después de una abrasión corneal traumática. La inflamación gingival se reduce después de la administración de enjuague oral con indometacina. Las inyecciones epidurales producen un grado de alivio del dolor similar al que se logra con la

metilprednisolona en el síndrome de poslaminectomía. Dosis recomendadas: 50-70 mg tid.

Ketoprofeno

La efectividad del ketoprofeno en dosis de 100-300 mg/d es equivalente a la de otros NSAID. Dosis recomendada: 70 mg tid. Indicaciones terapéuticas: Artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota (episodios agudos), dolor asociado a inflamación, dolor dental, traumatismos, dolor posquirúrgico, esguinces, tendinitis, bursitis, tortícolis y dismenorrea.

Nabumetona

La nabumetona es el único NSAID no ácido en uso actual; se administra como un profármaco cetónico y se asemeja al naproxeno en la estructura. Su semivida de más de 24 horas permite una dosificación una vez al día, y el fármaco no parece experimentar circulación enterohepática. Dosis recomendada: 1 000-2 000 mg qd5. Se usa para aliviar el dolor, sensibilidad, inflamación y la rigidez causada por la osteoartritis y la artritis reumatoide.

Naproxeno

El naproxeno es un derivado del ácido naftilpropiónico. Es el único NSAID en la actualidad comercializado como un simple enantiómero. Este fármaco es efectivo para las indicaciones reumatológicas habituales y está disponible en una formulación de liberación lenta, como suspensión oral y sin receta. Una preparación tópica y una solución oftálmica también están disponibles. Dosis recomendada: 375 mg bid.

Oxaprozina

La oxaprozina es otro derivado del ácido propiónico NSAID. La oxaprozina se usa para aliviar el dolor, sensibilidad, inflamación (hinchazón) y la rigidez causada por la osteoartritis y la artritis reumatoide. También se usa para aliviar el dolor, la sensibilidad, hinchazón y la rigidez causada por la artritis reumatoide juvenil en los niños 6 o más años de edad. Dosis recomendada: 1 200-1 800 mg qd5.

Piroxicam

El piroxicam, un oxicam, es un inhibidor no selectivo de COX que a altas concentraciones también inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares, disminuye la producción de radicales de oxígeno e inhibe la función de los linfocitos. El piroxicam puede usarse para las indicaciones reumáticas habituales. Dosis recomendada: 20 mg qd5.

Sulindaco

El sulindaco es un profármaco sulfóxido. Además de sus indicaciones para la enfermedad reumática, el sulindaco suprime la poliposis intestinal hereditaria y puede inhibir el desarrollo de cáncer de colon, mama y próstata en humanos. Dosis recomendadas: 200 mg bid.

Tolmetina

La tolmetina es un inhibidor no selectivo de COX con una semivida corta (1-2 horas) y no se usa con frecuencia. Éste es ineficaz (por razones desconocidas) en el tratamiento de la gota. Dosis recomendada: 400 mg qid.