

## AINEs PREFERENTEMENTE INHIBIDORES DE LA COX-2 COMPLICACIONES DE LOS COX-2

J. Pallarés Delgado de Molina

*Unidad de Referencia de la Comunidad Valenciana para Estudio y Tratamiento del Dolor  
Hospital Universitario La Fe*

### ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Podríamos efectuar una extensa relación de los diferentes analgésicos antiinflamatorios no esteroides agrupados en las distintas familias o grupos según su estructura química que serían:

1. *Derivados ácido salicílico*

Ácido acetil salicílico, acetil salicilato de lisina, fosofal, diflunisal, salicilato sódico, benorilato

2. *Derivados ácido antranílico*

Ácido meclofenámico, ácido mefenámico, floctafenina

3. *Derivados ácido acético*

Ácido indolacético

Acemetacina, glucametacina, indometacina, Oxametacina, proglumetacina

Ácido fenilacético

Aclofenaco, diclofenaco, fentiazaco

Ácido pirrolacético

Ketorolaco, tolmetamina

4. *Derivados Ácido Nicotínico*

Ácido niflumínico, Clonixinato de lisina, Isonixina, moniflunato

5. *Derivados ácido arilpropiónico*

Ácido tiaprofénico, fenbufeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, ketoprofeno, naproxeno

6. *Derivados pirazolonas*

Fenilbutazona, feprazona, metamizol, nifenazona, oxipizona, pinazona, propifenazona

7. *Derivados naftilalcanona*

Nabumetona

8. *Derivados ácido arilbutírico*

Butibufeno

9. *Oxicanes*

Piroxicam, tenoxicam

10. *Paraminofenoles*

Paracetamol, propacetamol, fenozopirina

Toda esta completa lista no nos será muy útil realmente en la clínica, ya que sería difícil y laborioso me-

morizarla y conocerla en profundidad para su uso diario; por lo que deberemos centrarnos en un número menor de fármacos y en clasificaciones tendentes a señalar su modo de acción.

Así veremos que según su mecanismo de acción inhibitoria sobre las ciclooxigenasas en sus dos isoformas COX-1 y COX-2 podríamos hablar de:

*Fármacos que no inhiben la biosíntesis de PG*

-Paracetamol

-Ácido salicílico

-Fenozona

*Fármacos que inhiben tanto COX-1 como COX-2*

-Flurbiprofeno

-Ibuprofeno

-Ácido Meclofenámico

*Inhibición preferente COX-1*

-Piroxicam

-Indometacina

-Sulindaco

*Inhibición preferente COX-2*

-Nabumetona?

-Rocecoxib

-Celecoxib

Aun así deberemos ser cautos en las perspectivas atribuibles a la acción de los AINE y su acción COX-1 y COX-2 ya que hay varios hechos que crean serias dudas sobre la realidad clínica de los mismos, a saber:

1. Los glucocorticoides teóricamente inhiben selectivamente COX-2 pero, por actuar sobre la fosfolipasa A2, producen inhibición total de la biosíntesis de PG y toxicidad gastrointestinal muy alta.

2. Tampoco hay que olvidar que se ha comprobado que la forma de acción depende entre otros factores, del tiempo de exposición del organismo al fármaco, así la indometacina tras largo tiempo de administración inhibe tanto COX-1 como COX-2.

3. El ácido acetil salicílico y el salicilato sódico son equipotentes con respecto a su acción COX-1 pero no en cuanto a la gastrolesividad.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AINEs

Aun con ello no deberemos olvidar nunca los efectos farmacológicos indeseables de los AINEs preferentemente COX-1, que aunque enormemente amortiguados, persisten en los COX-2

### Efectos adversos gastrointestinales

#### *En COX-1*

- No se evitan mediante la administración I.V.
- Son más evidentes en ancianos
- Más acusados en pacientes con antecedentes ulcerosos
- Más frecuentes e intensos en pacientes con hábito etílico y tabaquismo
- La prevención es buena con misoprostol, anti H<sub>2</sub> etc.

#### *En COX-2*

Múltiples trabajos con examen endoscópico en más de 2300 pacientes avalan una disminución del 30-40% de las complicaciones gastrolesivas con respecto a los COX-1 y al mismo nivel que el placebo empleado.

### Efectos adversos renales

#### *En COX-1*

La administración de AINE provoca disminución de hormona antidiurética y del flujo renal, aumento de retención de sodio y agua, así como reducción en la capacidad de acción de la furosemida y los antihipertensivos.

#### —Toxicidad aguda:

Filtración glomerular e hipoperfusión de las nefronas. Aparición de síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis avascular y/o vasculitis

#### —Toxicidad crónica:

Filtración glomerular e hipoperfusión de las nefronas. Necrosis papilar insuficiencia renal crónica

—Todas estas lesiones son dosis dependientes y pueden ceder al ceder la administración del antiinflamatorio.

#### *En COX-2*

Disminución de los efectos nefrotóxicos en el uso conjunto con metotrexate.

### Efectos adversos hepáticos

#### *En COX-1*

Toxicidad hepatocelular transitoria

Fallo hepático irreversible

#### *En COX-2*

Todavía no se conocen estudios de efectos a largo plazo.

### Efectos adversos hematológicos

#### *En COX-1*

- Efecto antiagregante plaquetario
- Disminución de los factores hepáticos de la coagulación.
- Agranulocitosis
- Trombopenia
- Anemia aplásica
- Anemia hemolítica

#### *En COX-2*

Estudios sobre la agregación plaquetaria han demostrado la no interferencia de los COX-2 en la agregación plaquetaria incluso a dosis altas.

### Efectos inmunológicos y sensibilizantes

#### *En COX-1*

- Rash cutáneo
- Crisis asmáticas
- Rinitis
- Diarreas
- Shock anafiláctico

#### *En COX-2*

La reunión de datos recogidos en 14 estudios efectuados sobre 11008 nos confirman el bajo índice de respuestas sensibilizantes en pacientes tratados con COX-2.

### Efectos sobre el S.N.C.

#### *En COX-1*

- Cefaleas
- Estado confusional

#### *En COX-2*

Sin variación  
Lo cual hace que debemos tener muy en cuenta los factores y grupos de riesgo que existen en el empleo de los AINEs y que adjuntamos en la Tabla I.

## TABLA I

## FACTORES Y GRUPOS DE RIESGO EN EL EMPLEO DE LOS AINE

Edad > de 60 años	Asma
Sexo (M > que H)	HTA
Hisotira ulcerosa	Tabaquismo
DM	Hábito etílico
Insuficiencia hepática	Asociación de + de 1 AINE
Insuficiencia renal	Grupo sanguíneo O
Insuficiencia cardiaca	Hiperpotasemia
Mieloma múltiple	Uso inhibidores de ECA
Lupus	Uso de esteroides
Consumo de anticoagulantes	Infección por helicobacter

## BIBLIOGRAFÍA

- Abram SE. The Pain Clinic Manual. Philadelphia. J B Lippincott, 1990.
- Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al. Tratamiento del dolor teoría y práctica. Barcelona. MCR, 1995.
- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JJ, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor a randomised controlled trial. Mayo Clin Proc 1999; 74: 1095-1105.
- Bonica JJ. Importance of effective pain control. Acta Anaesth Scand 1987; (Suppl) 31,1.
- Classification of chronic pain. Pain 1986; (Suppl 3): S1-S225.
- Emery P, Zeidier H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. The Lancet, 1999; 354, 18/25: 2106-2111
- Flórez J, Reig E. Terapéutica farmacológica del Dolor. Pamplona. EUNSA, 1993.
- Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, et al. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. Journal Rheum, 1999; 26, 12: 2539-2543.
- Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomised, controlled trial. J Clin Pharmacol, 2000; 40: 124-132.
- Pallarés J, Pallarés M J, Fontestad A, Montero R, Santonja T, Camba A. Tratamiento escalonado en el dolor oncológico. Dolor IC & T, 1988; 3, 1: 45-49.
- Pallarés J. Fisiopatología del dolor. En: Gomez-Ferrer Sapiña R, Rubio Fernández M D, Salcedo Vivó J. eds. Cervicalgias. Valencia, Imprenta Papers, 1991: 49-60
- Pallarés J. Estrategias farmacológicas en el tratamiento del dolor crónico. Fundación Europea de Enseñanza en Anestesiología (F.E.E.A.). Curso de Perfeccionamiento V-97. Alicante. Marzo 1997.
- Patterson R, Bello AE, Lefkowitz J. Immunologic tolerability profile of celecoxib. Clinical Therapeutics, 1999; 21, 12: 2065-2079
- Prithvi Raj P. Practical Management of Pain. St Louis. Mosby Year Book, 1992; 198-257
- Ramamurthy S, Rogers J N. Decision-Making in Pain Management. St Louis. Mosby Year Book, 1993.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomised controlled trial. Jama, 1999; 282, 20: 1921-1928.
- Torres L M, Elorza J, Gómez-Sancho M y cols. Medicina del Dolor. Barcelona, Masson, 1997.
- Williams GW, Etlinger RE, Ruderman EM, et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib. A randomised, controlled trial. Journal Clin Rheum, 2000; 6, 2: 65-74.

## AINES PREFERENTEMENTE INHIBIDORES DE LA COX-2 COMPLICACIONES DE LOS COX-2

### PRESENTACIÓN

#### COMPLICACIONES DE LOS COX-2

Prof. J. Pallarés Delgado de Molina  
UNIDAD TERAPÉUTICA DEL DOLOR  
Hospital Universitari La Fe. Valencia

Hosp. LA FE. Valencia

#### AINES en España

- 18 % Productos farmacéuticos vendidos
- 15 % Fármacos prescritos
- 32 % Publicidad fármacos

Hosp. LA FE. Valencia

### AINES Clasificación Según Estructura Química (I)

- Derivados Ácido Salicílico
  - A.A.S
  - Acetilsalicilato de Lisina
  - Benorilato
  - Diflusinal
  - Eterilato
  - Fosfosal
  - Salicilato Sódico
  - Salsalat
- Derivados Ácido Antranílico
  - Ácido Meclofenámico
  - Ácido Mefenámico
  - Floctafenina

Hosp. LA FE. Valencia

### AINES Clasificación Según Estructura Química (II)

- Derivados Ácido Acético
- Ácido Indolacético
    - Acemetacina
    - Glucametacina
    - Indometacina
    - Oxametacina
    - Proglumetacina
  - Ácido Fenilacético
    - Aclofenaco
    - Diclofenaco
    - Fentiazaco
    - Ácido Pirrolacético
      - Ketorolaco
      - Tolmetina

Hosp. LA FE. Valencia

### AINES Clasificación Según Estructura Química (III)

- Derivados Ácido Nicotínico
  - Ácido Nifluminico
  - Clonixinato de Lisina
  - Isonixina
  - Moniflunato
- Deriv. Ácido Arilpropiónico
  - Ácido Tiaprofénico
  - Fenbufeno
  - Flurbiprofeno
  - Ibuprofeno
  - Ibuproxam
  - Ketoprofeno
  - Naproxeno

Hosp. LA FE. Valencia

### AINES Clasificación Según Estructura Química (IV)

- Pirazolonas
  - Fenilbutazona
  - Feprazona
  - Metamizol
  - Nifenazona
  - Oxipizona
  - Pinazona
  - Propifenazona
- Deriv. Ácido Arilbutírico
  - Butibufeno
- Oxicams
  - Piroxicam
  - Tenoxicam
- Paraminofenoles
  - Paracetamol
  - Propacetamol
  - Fenzopirina
- Naftilalcanona
  - Nabumetona

Hosp. LA FE. Valencia

### CLASIFIC. AINE SEGÚN ACCIÓN INHIBITORIA COX-1 – COX-2

- |  |   |
|--|---|
| <p>No Inhibición Biosíntesis PG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracetamol</li> <li>- Ácido salicílico</li> <li>- Fenozona</li> </ul> <p>Inhibición COX-1 y COX-2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Flurbiprofeno</li> <li>- Ibuprofeno</li> <li>- Ácido Meclofenámico</li> </ul> | <p>Inhibición Preferente COX-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piroxicam</li> <li>- Indometacina</li> <li>- Sulindaco</li> </ul> <p>Inhibición Preferente COX-2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nabumetona</li> <li>- Celecoxib</li> <li>- Rocecoxib</li> </ul> |
|--|---|

Hosp. LA FE. Valencia

### MECANISMO ACCIÓN AINES

INHIBICIÓN BIOSÍNTESIS PG

%o CENTRAL  
É PERIFÉRICA

a partir Ac. araquidónico

X

Bloqueo Ciclooxygenasas	COX1 - COX2
Prostaglandin-H-Sintetasas	PGHS1 - PGHS2

Hosp. LA FE. Valencia

**COX (Enzima bifuncional)**

Puede comportarse como:

DIOXIGENASA

PGG2 Ac. araquidónico

PEROXIDASA

PGG2                    † Prostaglandinas  
                               PGH2/Tromboxano  
                               ‡ Prostaciclina

Hosp. LA FE. Valencia

**COX (Enzima bifuncional)**

COX-1 = Enzima Constitutiva  
 presente ante estímulos fisiológicos

COX-2 = Enzima de Adaptación o Inducida  
 presente ante estim. inflam. y patológicos

Hosp. LA FE. Valencia

**Razones para ser prudentes sobre futuro COX-1 y COX-2****1. Los glucocorticoides**

inhiben selectivamente COX-2

pero por actuar sobre fosfolipasa A2 inhibición total biosíntesis PG toxicidad gastrointestinal

**2. No olvidar tiempo de contacto**

indometacina tras largo tiempo inhibe COX-1 Y COX-2

**3. A.A.S. y salicilato sódico**

equipotentes respecto a COX-1 pero no a gastrolesividad

Hosp. LA FE. Valencia

**EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES DE LOS AINEs (I)****GASTROINTESTINALES****EN COX-1**

- . No se evita mediante admón. IV
- . + en ancianos
- . + en pac. con antecedentes ulcerosos
- . + en hábito etílico y tabaquismo
- . Prevención buena con: Misoprostol y Acexamato de Zinc, anti H2, etc.

**EN COX-2**

- . 2.300 pac. endosc. mejoría 30-40%

Hosp. LA FE. Valencia

**EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES DE LOS AINEs (II)**

**RENALES** Dism. hormona antidiurética  
 Dism. flujo renal  
 Aum. retención agua y Na  
 Red. acción furosemida e antihipertensivos

**TOXICIDAD AGUDA**

- Filtración glomerular y perfusión nefronas baja
- Síndr. Nefrótico, Nefritis intersticial aguda
- Necrosis vascular aguda
- Vasculitis

Hosp. LA FE. Valencia

**EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES DE LOS AINEs (III)**

**RENALES** Dism. hormona antidiurética  
 Dism. flujo renal,  
 Aum. retención agua y Na  
 Red. acción furosemida e antihipertensivos

**TOXICIDAD CRÓNICA**

- Filtración glomerular y perfusión nefronas baja
- Necrosis papilar e insuf. renal crónica

Dosis dependiente ==> cede al detener la administración

Hosp. LA FE. Valencia

## EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES DE LOS AINEs (IV)

### TOXICIDAD HEPÁTICA

- Toxicidad hepatocelular reversible
- Fallo hepático irreversible

Hosp. LA FE. Valencia

## EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES DE LOS AINEs (V)

### HEMATOLÓGICOS

#### EN COX-1

- Antiagregante plaquetario ==> hemorragias
- Dism. factores hepáticos coagulantes
- Agranulocitosis
- Trombopenia
- Anemia aplásica
- Anemia hemolítica

#### EN COX-2

- No antiagregación

Hosp. LA FE. Valencia

## EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES DE LOS AINEs (VI)

### INMUNOLÓGICOS Y SENSIBILIZANTES

#### EN COX-1

- Rash cutáneo
- Crisis asmáticas
- Rinitis
- Diarreas
- Shock anafiláctico

#### EN COX-2

- 14 Estudios      11.008 pac.      bajo índice sensibilización

Hosp. LA FE. Valencia

## EFFECTOS FARMACOLÓGICOS INDESEABLES DE LOS AINEs (VII)

### EFFECTOS SOBRE EL SNC

- Cefaleas
- Estado confusional

Hosp. LA FE. Valencia

## FACTORES Y GRUPOS DE RIESGO EN EL EMPLEO DE LOS AINEs

- Edad (>de 60 años)
- Sexo (M>V)
- Historia ulcerosa
- DM
- Insuf. hepática
- Insuf. Renal
- Insuf. Cardíaca
- Mieloma múltiple
- Lupus
- Anticoagulantes
- Asma
- HTA
- Tabaquismo
- Hábito etílico
- Asociación de + de 1 AINE
- Grupo sanguíneo O
- Hiperpotasemia
- Uso de inhibidores de la ECA
- Esteroides
- Infección por *Helicobacter pylori*

Hosp. LA FE. Valencia

## INTERACCIONES DE LOS AINEs

### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

- Elevada fijación a proteínas plasmáticas 98-99%  
¡OJO!
- Anticoagulantes
- AO
- Litio
- Metotrexate
- Digoxina
- Aminoglicósidos
- Fenitoína

### INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

- Dism acc. diuréticos y antihipertensivos
- Aum. acc. opioides y anticoagulantes

Hosp. LA FE. Valencia