

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Hermann González B.
Jorge Rueda G.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen el grupo de medicamentos más importante para el tratamiento sintomático de los pacientes con enfermedades reumáticas. Como grupo farmacológico, es el más grande a nivel mundial con ventas totales al año cercanas a 15 mil millones de dólares. Estados Unidos consume una tercera parte de esta suma, con 112 millones de prescripciones durante el año 2000. De este volumen, los nuevos coxib configuran la tercera parte, mientras que a los AINE de venta libre y al acetaminofén les corresponden ventas adicionales de 3 mil millones de dólares anuales. Por su poder analgésico, relativa rapidez de acción y un perfil de efectos adversos muy bien conocido, el rango de indicaciones terapéuticas ha crecido de manera rápida y ahora se utilizan para el tratamiento del dolor en diversidad de condiciones como cefalea, cólicos renales y postoperatorios del sistema músculo-esquelético.

La aspirina, que lleva más de 100 años de uso, es y seguirá siendo la molécula AINE por excelencia, alrededor de la cual se ha generado todo un cúmulo de nuevas moléculas que han servido, entre otras cosas, para ayudar a despejar complejos mecanismos comprometidos en la inflamación. En particular, un grupo de investigadores del Reino Unido encabezados por Sir John Vane, al ocuparse del estudio de la aspirina durante los años setenta del siglo XX, propusieron la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas como su principal modo de acción. Con esta hipótesis se dio inicio a una línea de investigación que, aún en nuestros días, sigue creciendo con la identificación de nuevas vías de acción, otras enzimas blanco de inhibición y nuevas prostaglandinas proinflamatorias, así como una generación reciente de prostaglandinas antiinflamatorias.

Aproximadamente, hacia la mitad del siglo XX, es decir, 50 años después de la aspirina, aparecieron otros

AINE conocidos hoy como “tradicionales”, que siguen teniendo vigencia terapéutica en el mundo entero debido a su bien conocido perfil clínico de eficacia y seguridad; vale decir que su poder analgésico no ha sido superado por ninguna de las nuevas moléculas de reciente introducción en el mercado; aparentemente, el avance ha sido sólo en la seguridad gastrointestinal mas no en el poder antiinflamatorio.

La disponibilidad de nuevos AINE también ha crecido de forma muy rápida con gran variabilidad entre los países, por ejemplo, mientras en Escandinavia sólo están disponibles unos siete AINE, en Italia hay alrededor de 40 moléculas diferentes y en Latinoamérica el número se acerca a 20. Es importante anotar que, aunque todos estos agentes comparten unas características farmacológicas, usos, indicaciones y efectos adversos, siguen existiendo diferencias sutiles entre unos y otros, así como una gran variabilidad en la respuesta individual en la práctica clínica.

La historia del desarrollo de estos medicamentos se ha caracterizado por la identificación de nuevos “blancos” para inhibir, sean estos enzimas o receptores, y el rápido desinterés y olvido de las moléculas previas, muchas veces aún antes de conocerse completamente su mecanismo de acción y su verdadero papel en la farmacopea. Es así como en la búsqueda de nuevos AINE, que sean más seguros y eficaces, tanto la industria farmacéutica como la academia han tenido momentos de gran entusiasmo y, también, de frustración. Algunos han tenido corta vida en el mercado por sus graves e inaceptables efectos adversos y otros se han convertido en medicamentos “estrella” por su potencial analgésico y antiinflamatorio y por ser el resultado de complejos procesos de diseño basados en la investigación celular básica de alta tecnología. Como sea, es indudable que hoy la medicina cuenta con AINE muy potentes para el tratamiento del dolor y la infla-

mación del sistema músculo-esquelético y que, sin ellos, la historia de sufrimiento, discapacidad y desesperanza para la humanidad serían inaceptables y de algún modo similares al periodo anterior a la aspirina cuando los pacientes obtenían escaso alivio del dolor con medios físicos como el calor húmedo. Sin duda alguna, hoy estamos mejor capacitados que hace dos siglos para enfrentar las consecuencias de estas enfermedades y ello se debe principalmente a la disponibilidad de los nuevos AINE.

FARMACOCINÉTICA

La absorción gastrointestinal de la mayoría de los AINE es casi total. El pH gástrico facilita la liberación y la absorción de estos fármacos. Sin embargo, la presencia de alimentos y la elevación del pH gástrico pueden disminuir su velocidad de absorción.

La unión a proteínas, especialmente albúmina, es superior al 90% para todos estos agentes y, por lo tanto, la concentración de medicamento activo libre es baja. Es importante recordar que algunas situaciones clínicas, como la hipoalbuminemia, pueden aumentar la concentración de medicamento libre. Los AINE pueden desplazar fármacos que estén unidos a proteínas plasmáticas, como el litio y la fenitoína, y aumentar así la concentración plasmática de medicamento libre con riesgo de toxicidad.

Su metabolismo es hepático y la excreción de sus metabolitos se hace primordialmente por vía renal. Algunos, como el ácido acetilsalicílico, el sulindac y la nabumetona, deben ser metabolizados para transformarse en su metabolito activo; esta transformación se realiza en el hígado, excepto la del sulindac que ocurre en el intestino. Algunos, como la indometacina, el sulindac, el meclofenamato y el celecoxib, tienen algún grado de eliminación biliar.

Estos fármacos son moléculas lipofílicas lo que permite su distribución en todos los tejidos; provienen de una variedad de clases químicas que les confieren características farmacológicas, de seguridad y efectos adversos distintivos: por ejemplo, los más liposolubles atraviesan la barrera hematoencefálica (ketoprofeno, ibuprofeno, indometacina y naproxeno) y se concentran en el cerebro, lo que puede dar origen a algunos efectos secundarios característicos como son el vértigo, la cefalea y los cambios en el afecto. Con excepción de la nabumetona, todos los AINE son ácidos débiles, lo cual, sumado a su unión a proteínas y a que son lipofílicos, facilitan su concentración en áreas de inflamación.

Su concentración plasmática se correlaciona muy bien con la respuesta clínica en los pacientes y con su grado de toxicidad. La dosis y la concentración plasmática de un AINE son diferentes según el efecto terapéutico que se busca. Por esta razón, como regla general, la dosis necesaria para obtener un efecto antipirético y analgésico es

menor que la necesaria para observar un efecto antiinflamatorio. La concentración de los AINE en el líquido sinovial es más estable que la concentración plasmática, lo que permite un intervalo de dosificación mayor que su vida media plasmática.¹

La vida media plasmática de los AINE es variable, desde una hora para el ketoprofeno hasta 72 horas para la fenilbutazona. Desde el punto de vista práctico, se pueden clasificar en de vida media plasmática corta (menos de 6 horas) y de vida media larga (más de 12 horas) (tabla 25.1). Con los de vida media corta el efecto terapéutico completo puede observarse más rápidamente que con los de vida media larga. El riesgo de toxicidad de los AINE de vida media larga en pacientes con insuficiencia renal o hepática puede ser mayor, aun a dosis menores.

METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINE

El proceso inflamatorio es muy complejo; en él participan células, mediadores solubles y múltiples reacciones metabólicas. Los AINE inhiben con gran éxito algunas de estas respuestas. Particularmente, la aspirina y los tradicionales actúan inhibiendo la biosíntesis y la liberación de las prostaglandinas celulares (figura 25.1). Este mecanismo de acción fue establecido en 1971 por Sir John Vane; sin embargo, no explica todos los efectos antiinflamatorios ni analgésicos de estos medicamentos, puesto que la participación de prostanoídes es sólo una parte del intrincado proceso humoral de la inflamación; los componentes celulares y metabólicos contribuyen enormemente a la generación del dolor, el edema, el eritema y la disminución de la función del órgano inflamado.

En la tabla 25.2 se presenta una lista de los efectos potencialmente significativos que se han descubierto recientemente. Los llamados AINE tradicionales logran su objetivo inhibiendo las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 de forma reversible. Algunos estudios de cristalografía indican que la mayoría de los tradicionales se unen al aminoácido polar arginina en la posición 120 de las ciclooxigenasas: de esta forma, bloquea el acceso del ácido araquidónico al sitio activo de la enzima que se encuentra en el ápex del canal hidrofóbico dentro de la misma.² Las prostaglandinas que ya han sido liberadas no se afectan por los AINE y la capacidad celular de biosíntesis de las mismas se recupera. La aspirina se diferencia de los demás AINE tradicionales por su capacidad de inhibición irreversible de la COX-1 de las plaquetas, lo que le confiere el papel antitrombótico cardiovascular.^{3,4}

Las prostaglandinas son sustancias moduladoras de un gran número de procesos bioquímicos en los mamíferos, participan en eventos fisiológicos y también patológicos como la inflamación, el cáncer, la regulación inmune

TABLA 25.1. VIDA MEDIA PLASMÁTICA DE LOS AINE

CORTA (<6 HORAS)	LARGA (>12 HORAS)
Aspirina	Celecoxib
Diclofenaco	Meloxicam
Etodolaco	Nabumetona
Flurbiprofen	Naproxeno
Ibuprofen	Piroxicam
Indometacina	Rofecoxib
Ketoprofeno	Sulindac
Nimesulide	Tenoxicam
Ácido mefenámico	

**TABLA 25.2. PRINCIPALES ACCIONES
INHIBITORIAS DE LOS AINE**

1. Síntesis de prostaglandinas
2. Síntesis de leucotrienos
3. Formación de radicales tóxicos del oxígeno
4. Liberación de histamina.
5. Liberación de enzimas lisosómicas
6. Agregación y adhesión de los neutrófilos
7. Producción del factor reumatoide
8. Síntesis de óxido nítrico
9. Producción de citocinas
10. Función de los linfocitos
11. Metabolismo del cartílago

y la artritis. La síntesis de prostaglandinas es controlada por la liberación del ácido araquidónico, que es un ácido graso esencial de la serie omega 6 contenido en los fosfolípidos de la membrana celular; esta acción la lleva a cabo la fosfolipasa A₂. Por lo tanto, el principal proveedor de ácido araquidónico para las diversas funciones del organismo, en condiciones normales y patológicas, es el mecanismo enzimático de la fosfolipasa A₂, ya que el otro mecanismo de peroxidación no enzimático no constituye una fuente abundante de sustrato para la formación de prostaglandinas.

Las enzimas ciclooxigenasas catalizan luego la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas H₂, que es el precursor de la principal prostaglandina con acción inflamatoria que es la prostaglandina E₂. Hasta el momento, se han identificado tres isoformas de ciclooxigenasa, conocidas como COX-1, COX-2 y COX-3. A su vez, se han identificado otras isoformas de éstas en diferentes tejidos de mamíferos, pero sus funciones aún no se han aclarado. La COX-1 se ha identificado en muchos tejidos en forma constitutiva y se cree que su función es generar prostaglandinas que participan como reguladoras de la homeostasis en la mucosa gastrointestinal, inhibiendo la secreción de ácido y pepsina, estimulando la secreción de moco y bicarbonato, y aumentando el flujo sanguíneo en

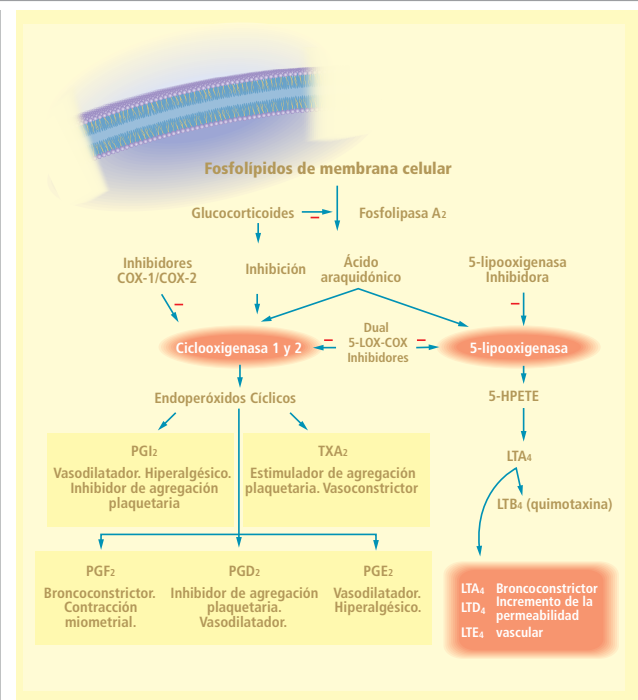


FIGURA 25.1. Metabolismo del ácido araquidónico y mecanismo de acción de los AINE.

la mucosa; en el riñón, contribuyen a su fisiología regulando el tono vascular y el flujo sanguíneo normal.⁵

Por el contrario, la COX-2 casi no es detectable en condiciones fisiológicas celulares; es una enzima que puede inducirse por variados estímulos, como las citocinas proinflamatorias, la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa, los factores de crecimiento, los mitógenos y los lipopolisacáridos bacterianos. Aunque su papel principal es la inflamación, también se ha demostrado una COX-2 constitutiva en las células renales del mesangio.

Recientemente, se ha clonado la tercera isoforma o COX-3, que comparte con las otras dos sus características catalíticas y se encuentra principalmente en la corteza cerebral y el tejido cardíaco. Esta enzima puede ser inhibida en forma selectiva por el acetaminofén y la dipirona, y parece relacionarse con el efecto antipirético y analgésico de los mismos.⁶ También se ha propuesto un papel antiinflamatorio de esta enzima y se le ha relacionado con la resolución de la inflamación a través de la generación de la 15-deoxi-prostaglandina J₂, que es antiinflamatoria y antiartrítica en un modelo animal de ratones con sinovitis.⁷ Por otro lado, se han clonado dos sintetasas de prostaglandina E₂, una de ellas localizada en el citosol y la otra, en la membrana perinuclear, que pueden inducirse por estímulos inflamatorios, en forma

similar a la COX-2, y ser por glucocorticoides; es decir, hay una especie de coexpresión de estas dos enzimas para producir prostaglandinas inflamatorias.⁸ Es posible que los AINE participen también a través de la inhibición de estas sintetetasas.

La homología de estas isoenzimas es muy alta en cuanto a su actividad catalítica y la estructura molecular. Pequeñas variaciones en los aminoácidos valina e isoleucina permiten la apertura de una especie de “bol-sillo lateral” en el canal de la COX-2 donde se localiza el AINE inhibitor selectivo y así bloquea el ingreso del ácido araquidónico al sitio activo, con lo que se evita su conversión a prostaglandina H₂.

Los primeros inhibidores selectivos de COX-2 fueron identificados en la década de 1980 por su bajo potencial ulcerogénico; en este grupo se incluyen el meloxicam, el nimesulide y el etodolac.² Estos compuestos se pueden denominar inhibidores selectivos de COX-2, en el sentido de que inhiben de manera “preferencial” la COX-2, pero que no están desprovistos de acción inhibitoria de la COX-1. Estos han demostrado un perfil de seguridad gastrointestinal más favorable que los AINE clásicos y más parecido al de los inhibidores específicamente diseñados para inhibir exclusivamente la COX-2. Actualmente, hay disponibles dos inhibidores COX-2 que se han clasificado como específicos⁵: el celecoxib, y el lumiracoxib (el rofecoxib y el valdecoxib fueron retirados del mercado recientemente; el etoricoxib está disponible en algunos países latinoamericanos). Los métodos de laboratorio que se emplean actualmente para medir la inhibición de la ciclooxigenasa por estos nuevos agentes, dependen del tipo y la concentración del sustrato, del tiempo de incubación y la fuente de enzima, así que no es posible comparar estos estudios entre sí para concluir cuál AINE es inhibidor específico y cuál preferencial frente a las COX-1 y COX-2. Se debe interpretar cada estudio dentro de sus propias características y resultados. Es más práctico evaluar los resultados de los ensayos clínicos de eficacia y seguridad.

Otros efectos de estos fármacos que pueden tener relevancia *in vivo* y que podrían favorecer el control de la inflamación y del dolor son, entre otros, la inhibición de la formación de radicales tóxicos del oxígeno, la inhibición de la liberación de histamina y de otros mediadores solubles como las colagenasas y las metaloproteasas, y la inhibición de la síntesis del óxido nítrico (tabla 25.2).

Por otro lado, un segundo sistema enzimático diferente al de las ciclooxigenasas puede también generar sustancias proinflamatorias a partir del ácido araquidónico. Nos referimos a la enzima 5-lipooxigenasa que actúa en los leucocitos y da origen a los leucotrienos A₄, B₄ y C₄. Sus funciones conocidas hasta el momento tienen que ver con la mediación de los cambios vasculares de la

inflamación, el aumento de la temperatura y la migración de los leucocitos. Estos derivados son responsables de la broncoconstricción, la migración de eosinófilos y el aumento de las secreciones en el asma. Los leucotrienos son sintetizados en cantidad suficiente *in situ* por los leucocitos residentes en el área y por los que han migrado al sitio de la inflamación.

Teniendo en cuenta estos conocimientos, se está desarrollando una nueva generación de AINE con el objetivo de inhibir la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. Este grupo se conoce con el nombre de inhibidores duales 5-lipooxigenasa/ciclooxigenasa^{9,10}, cuya mejor promesa es lograr un efecto antiinflamatorio, de algún modo parecido al de los glucocorticoides, pero sin sus efectos secundarios metabólicos y endocrinos; de hecho, el lico-felone es un inhibidor dual en fase avanzada de desarrollo que se está ensayando en pacientes con osteoartritis. Los resultados preliminares de estudios a 52 semanas han mostrado una clara ventaja sobre el naproxeno en su seguridad gastrointestinal, produce menos edema periférico que el celecoxib y, además, no incrementa la toxicidad gastrointestinal cuando se usa simultáneamente con la aspirina para la protección cardiaca.¹¹

Nuevos estudios sobre el mecanismo de acción de los AINE a nivel molecular han demostrado que el grupo de las metilsulfonamidas, al cual pertenecen, entre otros, el nimesulide y el sulindac, pueden actuar sobre receptores intracelulares adipogénicos, como el receptor gamma activado proliferador de peroxisomas (RAPP), que controlan genes de la acil-coenzima A y la proteína ligadora de lípidos P2 de los adipocitos, hepatocitos y células del colon.^{12,13} Los RAPP también se expresan en células inflamatorias e inmunes, como los macrófagos, los linfocitos B y T, los osteoclastos, los fibroblastos sinoviales y los condrocitos. Los AINE como grupo han sido recientemente catalogados como antagonistas del RAPP; de esa forma suprimen la producción de mediadores de la inflamación derivados de los monocitos, incluso el factor de necrosis tumoral alfa y a la interleucina 1 beta.¹⁴ La expresión de COX-2 también es regulada por el RAPP en algunas células epiteliales y de la mucosa del colon asociadas con malignidad, así que la supresión de COX-2 es un efecto deseable para disminuir la formación de pólipos intestinales y como anticancerígeno, lo que sugiere una nueva propiedad de estos agentes como terapia emergente para el cáncer.

El nimesulide también ocasiona cambios intracelulares en el flujo de calcio, la formación de radicales libres y la liberación de prostaglandinas, a través de la inhibición de la síntesis proteica, de la expresión del ARN mensajero y de la actividad y la expresión de la COX-2 inducida por las citocinas.¹⁵ Mediante este antagonismo funcional del RAPP, el nimesulide y otros AINE inhiben la expresión

de los genes de la COX-2.¹⁶ Este fenómeno puede tener importancia si se considera que los fibroblastos sinoviales de pacientes con osteoartritis tienen aumento de la expresión de COX-2 por activación génica a través del RAPP; sería entonces ésta una nueva vía de acción antiinflamatoria de algunos AINE.

Finalmente, y como un efecto adicional de la COX-2 en condiciones fisiológicas identificado hace algunos años, esta enzima tiene un papel importante en el proceso reproductivo, al afectar la ovulación, la fertilización, el implante uterino del blastocito y la formación de la decidua, y aún en el inicio del parto prematuro; en todas estas etapas se ha encontrado aumento de la expresión de la COX-2 y generación de prostaglandinas específicas que pueden afectarse por el uso de AINE.¹⁷

En resumen, y teniendo en cuenta los nuevos estudios, podemos concluir que la separación de las isoformas de la ciclooxigenasa en una mediadora “fisiológica” y otra mediadora “inflamatoria” no es un fiel reflejo de la realidad, ya que existe superposición de funciones entre ellas y hay cierto grado de heterogeneidad en la expresión y la función de las ciclooxigenasas, según el tipo de célula, el órgano específico y la situación normal o patológica. Para cada momento del proceso inflamatorio puede haber un tipo de prostaglandina actuante, así que las enzimas ciclooxigenasas pueden sintetizar prostaglandinas proinflamatorias, así como prostaglandinas antiinflamatorias y promotoras de la cicatrización.¹⁰

EFFECTOS SECUNDARIOS

Gastrointestinales. Las reacciones adversas gastrointestinales de los AINE son de las más prevalentes dentro de los efectos secundarios de todos los medicamentos. La gama de efectos adversos gastrointestinales altos es variada e incluye dispepsia en el 20% de los pacientes (rango, 5% a 50%), gastritis, úlcera gástrica y duodenal, hasta sangrado digestivo alto y perforación de úlcera péptica.¹⁸ El riesgo de complicaciones gastrointestinales serias oscila entre 7,3 y 13 por mil por año de uso de AINE. La mortalidad en pacientes hospitalizados por sangrado digestivo alto secundario a uso de estos medicamentos, oscila entre el 5% y el 10%; se estima que en los EE. UU. ocurren 16.500 muertes anuales por sus efectos secundarios.¹⁹ Los siguientes son factores de riesgo asociados con el desarrollo de gastropatía por AINE: edad avanzada, historia de úlcera péptica, uso concomitante de glucocorticoides, dosis altas de ellos o combinaciones de AINE, administración de anticoagulantes y enfermedad sistémica grave.²⁰

La patogenia de la lesión de la mucosa gastroduodenal por los AINE incluye mecanismos locales, mediados por el efecto de la acidez de la mayoría de ellos sobre la mucosa gástrica, y sus mecanismos sistémicos, los cuales

son más importantes que los locales. El efecto sistémico es secundario a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gastroduodenal, lo que lleva a una disminución en la producción de moco, de la secreción de bicarbonato, del flujo sanguíneo de la mucosa y de la proliferación epitelial, factores que conducen a una menor resistencia de la mucosa gastroduodenal a la lesión.²⁰

Los eventos adversos gastrointestinales bajos son menos frecuentes e incluyen, entre otros, diarrea, dolor abdominal y sangrado digestivo. Un estudio reciente demostró que su importancia no se puede desestimar, ya que las reacciones secundarias gastrointestinales bajas serias fueron responsables del 39% de todos los eventos adversos gastrointestinales serios.²¹

Debido a la alta morbimortalidad de los eventos adversos gastrointestinales, se han desarrollado varias estrategias para disminuir el riesgo. Las dos estrategias más utilizadas son la administración concomitante de un fármaco que disminuya el riesgo de lesión gastrointestinal o la utilización de AINE menos lesivos para este sistema.

La utilización profiláctica de antiácidos y antagonistas H₂ en pacientes sin antecedentes de gastropatía por estos medicamentos, no solamente demostró ser inefectiva, sino que aumentó el riesgo de hospitalizaciones por efectos gastrointestinales secundarios de los AINE.^{22,23} El sucralfate tampoco ha demostrado ser efectivo en la prevención de úlcera gástrica inducida por AINE.²⁴ Los antagonistas H₂, como la ranitidina, han demostrado ser efectivos en la prevención de úlcera duodenal pero no de ulceraciones gástricas.²⁵ Un estudio con dosis altas de famotidina (80 mg/día) mostró un beneficio moderado en la prevención de úlceras gástricas y duodenales.²⁶ Por lo tanto, no se recomienda el uso de antagonistas H₂ para la prevención y el tratamiento de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE.

El misoprostol, a dosis de 200 µg tres veces al día, demostró ser efectivo en la prevención de úlceras gastroduodenales, pero no en la disminución de los síntomas dispépticos; sin embargo, la diarrea y el dolor abdominal son efectos secundarios frecuentes en todos los estudios con este fármaco cuando se utiliza en dosis útiles.²⁷

Los inhibidores de la bomba de protones han demostrado ser efectivos en la prevención y el tratamiento de las lesiones gastroduodenales producidas por los AINE. En el estudio ASTRONAUT, el omeprazol fue superior a la ranitidina y, en el estudio OMNIUM, el omeprazol fue tan efectivo como el misoprostol, pero mejor tolerado.²⁸⁻³⁰

En conclusión, el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, 20 mg/día) o análogos de prostaglandinas (misoprostol, 200 µg tres veces al día) disminuye significativamente la incidencia de los efectos gastrointestinales secundarios de estos agentes. La alta frecuencia de eventos adversos del misoprostol al utili-

zarlo a dosis efectivas, así como su alto costo, favorece el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Otra estrategia consiste en usar AINE más seguros para el tracto gastrointestinal; los selectivos para la COX-2 ofrecen teóricamente esta ventaja. No hay estudios a gran escala de nimesulide y etodolaco para confirmar su seguridad gastrointestinal. El estudio MELISSA comparó la seguridad gastrointestinal del meloxicam *versus* el diclofenaco y el estudio SELECT comparó al meloxicam con el piroxicam; en los dos ensayos clínicos la terapia con meloxicam presentó menos efectos gastrointestinales secundarios.^{31,32}

Los resultados de los estudios VIGOR y CLASS, con rofecoxib y celecoxib respectivamente, mostraron un menor número de eventos gastrointestinales, en particular, de eventos serios como sangrado, perforación o úlcera, al compararlos con AINE no selectivos (naproxeno en el estudio VIGOR e ibuprofeno y diclofenaco en el CLASS).^{33,34} En otros estudios el etoricoxib, el valdecoxib y el lumiracoxib han demostrado tener menor número de eventos gastrointestinales adversos que los AINE no selectivos.

La magnitud del efecto “gastroprotector” del celecoxib fue similar a la combinación de omeprazol con diclofenaco, en un estudio publicado recientemente.³⁵ Por lo tanto, con la evidencia disponible, se puede recomendar el uso de inhibidores de la COX-2, en particular los coxib, o la combinación de un AINE no selectivo con omeprazol en pacientes con alto riesgo de toxicidad gastrointestinal.

La aspirina a dosis bajas, utilizada para la protección cardiaca, aumenta el riesgo de sangrado digestivo alto en una forma dependiente de la dosis, desde 2,3 veces para la dosis de 75 mg/día, hasta 3,9 veces para la dosis de 300 mg/día.³⁶ Un metaanálisis de 24 estudios clínicos confirmó que la aspirina a dosis bajas aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal alto.³⁷ Un reciente ensayo clínico mostró que el uso concomitante de celecoxib y aspirina a dosis bajas, aumentó el riesgo de sangrado.³⁴ La recomendación actual, para pacientes con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales que toman aspirina a dosis bajas para profilaxis cardiovascular, es adicionar una terapia protectora de la mucosa gastrointestinal, independientemente del tipo de AINE utilizado.¹⁴

Renales. Los efectos renales de estos medicamentos están directamente relacionados con su mecanismo de acción. Debido a que las prostaglandinas regulan muchas acciones fisiológicas renales, como la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo, la liberación de renina y los intercambios tubulares de agua y electrolitos, su inhibición puede producir muchos efectos tóxicos renales. Desde las etapas tempranas del desarrollo embrionario renal se requieren prostaglandinas derivadas de COX-2; su ausencia, en animales manipulados genéticamente,

produce displasia renal y deterioro progresivo de la función. En humanos, se ha demostrado la existencia de la COX-2 en el sistema vascular renal, en la mácula densa cortical y en las células intersticiales medulares; su expresión aumenta con la edad, quizá como indicación de su importante papel para mantener la homeostasis renal.

También hay expresión de la COX-1 en el sistema vascular renal, los túbulos colectores y en el asa de Henle. Debido a la existencia de las dos isoformas de ciclooxigenasa en los vasos sanguíneos renales, es muy probable que ambas sean necesarias para generar prostaglandinas vasodilatadoras en el momento crítico de mantener el flujo plasmático renal cuando hay disminución del volumen. Esta respuesta hemodinámica es inhibida por los AINE y es la responsable de los efectos adversos más comunes en el riñón.⁴

Todos estos agentes pueden inducir grados variables de edema, hipertensión e hiperpotasemia que son reversibles. Los pacientes mayores de 65 años o con disfunción renal previa son los más susceptibles a sufrir toxicidad renal, así que se deben extremar las precauciones en estos casos. Algunos estudios con coxib, recientemente publicados, muestran que la incidencia de toxicidad renal puede aumentar desde 4% en individuos jóvenes hasta 24% en mayores de 65 años; con un AINE tradicional este porcentaje puede subir al 30%. No hay duda de que el riesgo aumenta en los individuos mayores cuando se exponen a cualquier clase de AINE. También se han descrito nefritis intersticial, falla renal aguda y necrosis papilar.³

El análisis posterior de mercadeo del celecoxib ha permitido identificar algunos de los efectos secundarios renales más importantes y que pueden tener repercusión de importancia clínica. Entre ellos están: edema en el 2,1% de los pacientes, hipertensión en el 0,8% y exacerbación de la hipertensión en el 0,6%; estas cifras son similares a las que se han publicado con los AINE clásicos. En un estudio con rofecoxib a dosis de 25 mg/día, el edema se presentó en el 3,8% de los pacientes.⁴

El uso masivo de AINE ha permitido identificar otros factores de riesgo de toxicidad renal grave como diabetes mellitus, hipertensión, uso de diuréticos, cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca, deshidratación y cualquier otra condición que curse con disminución del volumen plasmático. Con relación a la hipertensión, es importante recalcar que son más susceptibles a un aumento de la presión sistólica los pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con beta-bloqueadores que con otros agentes antihipertensivos. Si bien el aumento de la presión sistólica no es mayor de 5 mm Hg en la mayoría de los casos, este aumento prolongado en el tiempo puede convertirse en un factor de riesgo muy significativo y de consecuencias clínicas.

Nuestra recomendación es llevar a cabo un seguimiento cercano de todos los pacientes en tratamiento con AINE; dicho seguimiento debe incluir frecuentes visitas al médico, con tomas de la presión arterial y el peso; además, todo paciente en tratamiento con cualquier tipo de estos agentes debe tener una medición de la creatinina sérica, al menos, al inicio de la terapia y dentro de los primeros 90 días de uso del medicamento.³⁹ Esta observación debe mantenerse regularmente para detectar oportunamente cualquier variación de importancia clínica.

Cardiovasculares. La aspirina produce una inhibición irreversible de la COX-1 plaquetaria, lo que lleva a la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por el tromboxano A₂. Todos los AINE no selectivos producen una inhibición reversible de la COX-1 plaquetaria, pero sus efectos no son uniformes y dependen, no solamente del AINE, sino de la dosis y el intervalo de administración. La aspirina a dosis bajas (75 mg/día a 300 mg/día) ha demostrado ser un agente antitrombótico efectivo en la prevención primaria y secundaria de accidentes cardiovasculares.^{39,40} Varios estudios han demostrado una reducción entre 25% y 30% de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.⁴¹ Solamente la aspirina, y no otros AINE, ha demostrado su utilidad en la prevención primaria del infarto de miocardio.⁴² La administración concomitante de ibuprofeno, pero no la de diclofenaco, acetaminofén o rofecoxib, antagoniza el efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis bajas.⁴³ Los estudios de casos y controles han arrojado resultados diferentes al analizar esta interacción en pacientes. Un estudio mostró una disminución de los efectos protectores del corazón de la aspirina en pacientes que recibieron ibuprofeno y aspirina a dosis bajas.⁴⁴ Otros investigadores no encontraron un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio en pacientes que usaron simultáneamente aspirina e ibuprofeno.⁴⁵

Por lo tanto, la aspirina a dosis bajas es el AINE de elección para la “profilaxis” del infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares en pacientes de riesgo; en aquellos pacientes que se requiera en forma simultánea de un antiinflamatorio, no es recomendable usar el ibuprofeno.

El aumento de infartos de miocardio en pacientes que recibieron rofecoxib en el estudio clínico VIGOR³³, planteó la posibilidad de un efecto trombogénico de las COX-2 selectivas. Un estudio retrospectivo de cohorte mostró un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes que recibieron rofecoxib a dosis de 50 mg/día, efecto que no se observó a dosis de 25 mg/día o menos, lo que plantea la posibilidad de que este efecto sea dependiente de la dosis.⁴⁶ Los análisis subsiguientes no han podido demostrar este potencial trombogénico del rofecoxib ni de otras COX-2 selectivas.^{47,48}

La explicación teórica del efecto trombogénico de las COX-2 sería un desequilibrio en la producción de prostaciclina y tromboxanos en el endotelio; sin embargo, este punto también es controversial, ya que la expresión de COX-2 está aumentada en la arterioesclerosis y, por lo tanto, la COX-2 puede contribuir a la aterogénesis mediante la producción de eicosanoides mediadores de la inflamación vascular y la disfunción endotelial. En apoyo de este punto de vista, un estudio con celecoxib mostró mejoría en la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria⁴⁹, mientras que con rofecoxib se ha observado un efecto neutro sobre la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad coronaria.⁵⁰

Otra hipótesis para explicar los resultados del estudio VIGOR es el efecto antiplaquetario del naproxeno; un estudio reciente demostró este efecto a dosis de 500 mg cada 12 horas.⁵¹ Un análisis de múltiples estudios con rofecoxib, naproxeno y otros AINE sugiere una disminución en el riesgo de infarto de miocardio en pacientes que recibieron naproxeno.⁵² Es importante mencionar, que hasta la fecha, no se ha realizado un estudio prospectivo que demuestre un efecto protector cardiovascular del naproxeno. Se requieren estudios a gran escala diseñados para evaluar los efectos de los coxib sobre el riesgo de infarto de miocardio para responder este interrogante.⁵³

Algunos autores aconsejan agregar aspirina a dosis bajas a todos los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular que reciban un inhibidor de la COX-2.⁵⁴ Sin embargo, la reciente información dada a conocer por el panel de expertos convocado por la FDA para evaluar la seguridad de los COX-2, sugiere que la administración concomitante de aspirina a dosis bajas no disminuye en forma consistente el riesgo cardiovascular potencial de los inhibidores COX-2. Por lo tanto, los pacientes que requieren protección cardíaca con aspirina no son candidatos para terapia con COX-2.

A finales de 2004, el fabricante del rofecoxib lo retiró voluntariamente del mercado después de conocerse que los pacientes que recibieron rofecoxib 50 mg/día, después de 18 meses en el estudio APPROVE (estudio para la prevención de pólipos adenomatosos), presentaron el doble de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, comparados con los que recibieron placebo. El uso concomitante de aspirina no cambió estos resultados.

Varios estudios han mostrado que dosis de hasta 200 mg al día de celecoxib no parecen estar asociadas con incremento en el riesgo cardiovascular. Es importante mencionar que no hay datos que confirmen la seguridad a estas dosis de celecoxib por periodos mayores de 18 meses. Los estudios con dosis de 400 mg/día de celecoxib, en la prevención de pólipos adenomatosos y en la enfermedad de Alzheimer, mostraron un aumento en el riesgo de accidentes cardiovasculares.

La información sobre riesgo cardiovascular de otros coxibs (valdecoxib, etoricoxib y lumiracoxib) sugiere un aumento en el riesgo, que parece ser dependiente de la dosis y relacionarse con el tiempo de exposición. Sin embargo, el número de pacientes estudiados no permite obtener conclusiones definitivas. Actualmente se están llevando estudios a gran escala para examinar el efecto a largo plazo de estos nuevos inhibidores COX-2.

La seguridad cardiovascular y cerebrovascular de los AINE convencionales ha sido cuestionada. Sin embargo, no se dispone de estudios concluyentes al respecto. Con relación al naproxeno, la mayoría de los estudios no ha mostrado un aumento en el riesgo cardiovascular.

El panel de expertos de la *Food and Drug Administration* concluyó: 1) El riesgo-beneficio de los inhibidores COX-2 favorece su utilización y se recomienda advertir a los pacientes sobre el riesgo cardiovascular funcional. 2) Todos los AINE pueden aumentar el riesgo cardiovascular; no obstante, el naproxeno y el celecoxib, a dosis de 200 mg/día, podrían ser más seguros que otros AINE como rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco e ibuprofeno. 3) El aumento del riesgo cardiovascular con los inhibidores COX-2 podría estar relacionado con la dosis, el tiempo de exposición y el uso en pacientes de alto riesgo. 4) El uso de bajas dosis de aspirina no elimina consistentemente el riesgo potencial de los COX-2. Los pacientes que requieren protección cardíaca, no son candidatos ideales para el tratamiento con inhibidores COX-2 ni AINE.

El uso de AINE convencionales en individuos susceptibles puede duplicar el riesgo de desarrollar falla cardíaca. De igual manera, los pacientes con falla renal, diabetes mellitus o hipertensión arterial tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca al recibir AINE. Algunos fármacos, como la indometacina, parecen incrementar el riesgo en una magnitud mayor que otros AINE. La seguridad de los COX-2 selectivos en esta situación no ha sido definida, pero, dado que estos fármacos aumentan la tensión arterial y producen retención de sodio y agua, el riesgo teórico es similar al de los AINE convencionales.⁵⁵

Hepáticos. Una elevación transitoria de las aminotransferasas no es rara en usuarios de AINE. Alrededor del 15% de los pacientes pueden tener alteraciones en las pruebas de función hepática, pero suelen desaparecer rápidamente a pesar de la continuación del tratamiento; sin embargo, ocasionalmente se puede presentar hepatitis, como en el síndrome de Reye por aspirina. Se han demostrado elevaciones de 3 a 4 veces el límite superior en las aminotransferasas en el 1% de los pacientes en ensayos clínicos con AINE. Cuando un paciente desarrolla ictericia o síntomas sistémicos mientras está en tratamiento con inhibidores COX-2, esta terapia debe suspenderse inmediatamente por la posibilidad de hepa-

titis.³ En estudios de cohorte se ha detectado toxicidad hepática grave en un caso por 100.000 prescripciones y también se han encontrado necrosis hepáticas fulminantes, así como grados leves de colestasis, con el uso de AINE tradicionales.

Interacciones con otros medicamentos, alergias y efectos dermatológicos

Las personas de mayor edad, generalmente, tienen morbilidades asociadas que los exponen a muchos medicamentos en forma simultánea. Por lo tanto, en este grupo se requieren mayores precauciones para evitar interacciones peligrosas. De particular importancia es recordar que el uso concomitante de aspirina con un coxib elimina el efecto benéfico gastrointestinal del inhibidor COX-2, por lo que el paciente queda expuesto al riesgo de sangrado digestivo; sin embargo, este riesgo es mayor si se combina la aspirina con un AINE convencional. Todos los estos agentes aumentan los niveles séricos de warfarina; por lo tanto, se debe hacer un seguimiento cuidadoso de la anticoagulación, en especial, al inicio de la terapia o cuando se hacen cambios de las dosis del anticoagulante. Igual vigilancia es necesaria cuando se usa el litio simultáneamente con celecoxib, rofecoxib o valdecoxib.³

La utilización de fluconazol puede elevar los niveles plasmáticos de los coxibs, mientras que el rofecoxib a dosis altas (75 mg/día) puede aumentar en 23% los niveles plasmáticos del metotrexate; sin embargo, esta interacción no representa mayor problema clínico a las dosis normales que se usan en reumatología. Ni el celecoxib ni el valdecoxib afectan la farmacocinética del metotrexate.³

Los pacientes con historia de alergia a las sulfonamidas no deben recibir por ningún motivo celecoxib ni valdecoxib, debido al riesgo de reacción alérgica al metabolito hidroxilamino de estos coxib.

Existe una clara limitante para el uso de AINE en individuos asmáticos; sin embargo, se estima que sólo 10% de los asmáticos son hipersensibles al ácido acetilsalicílico, lo cual es más común en mujeres y muy raro en niños.⁵⁷ Este tipo de asma inducida por la aspirina se caracteriza por inflamación recalcitrante de la mucosa del tracto respiratorio superior e inferior, ataques graves de asma y rinitis desencadenados por la aspirina y la mayoría de los otros AINE. Se asocia también con poliposis nasal y sinusitis. El mecanismo no es mediado por la inmunoglobulina E y se cree que está relacionado con la inhibición de la COX-1 y producción exagerada de leucotrienos. Todos los AINE que inhiben la COX-1 pueden causar este tipo de reacción, inclusive el acetaminofén, el nimesulide y el meloxicam en altas dosis pueden desencadenar reacción de hipersensibilidad.

Dos estudios doble-ciego recientemente publicados demostraron que el rofecoxib y el celecoxib no presentan

reacción cruzada con la aspirina en pacientes que sufren enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.^{58,59} Si un paciente es sensible a la aspirina y requiere la administración de un AINE, se debe, entonces, administrar una pequeña dosis del AINE en un ambiente hospitalario controlado y con las facilidades para revertir un posible broncoespasmo. No debe suministrarse ningún tipo de estos agentes a estos pacientes en otras circunstancias distintas a las mencionadas. Más raramente, se han informado casos de alveolitis pulmonar y se considerará esta posibilidad si un paciente presenta deterioro respiratorio que aparenta infección y no responde a los antibióticos.

Los AINE se han asociado con una variedad de reacciones dermatológicas, que van desde urticaria, reacciones morbiliformes y lesiones mucosas, hasta otras tan graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.^{59,60} Estas dos últimas son tan graves que ponen en peligro la vida de los pacientes y se caracterizan por fiebre, malestar general, máculas eritematosas ampollas y lesiones localizadas en forma de diana. Aunque son muy raras en la población general, estas entidades se presentan con mayor frecuencia en los usuarios de estos medicamentos. El establecimiento de una relación etiológica no siempre es fácil, puesto que algunos de los síntomas iniciales del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica se tratan frecuentemente con AINE, y esto puede confundir el diagnóstico y dificultar la asignación de la responsabilidad etiológica del caso. Un estudio multinacional reciente⁶¹ encontró que las primeras semanas de uso de AINE representan las de mayor riesgo y exigen estrecha vigilancia por parte del médico.

Los oxicam (piroxicam) son los de mayor riesgo, con un estimado de 1 caso por 100.000 nuevos usuarios en las primeras 8 semanas de terapia. Estas cifras, por comparación, son similares a las causadas por otros medicamentos como el alopurinol y la carbamazepina. En cambio, los derivados del ácido propiónico y el diclofenaco tienen un riesgo 10 veces menor que el del piroxicam. De la revisión de la base de datos de la *Food and Drug Administration* sobre informes espontáneos de efectos adversos, se concluyó, en este mismo estudio, que el diflunisal, el sulindac, el oxaprozina y el etodolac tienen tasas comparables a las del piroxicam para estos dos efectos. Los autores concluyeron que, aunque sean poco frecuentes, y dada la gravedad y la amenaza para la vida que producen el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, se justifica que todos los pacientes sean alertados sobre la inmediata suspensión del medicamento en caso de presentar cualquier brote dermatológico, lesión mucosa o fiebre sin causa explicada.⁶¹

USO CLÍNICO DE LOS AINE

Los AINE encuentran su mayor utilidad en el campo de las enfermedades músculo-esqueléticas debido a que el dolor y la inflamación son dos de las principales causas de utilización de los recursos de salud a nivel mundial. Tanto el dolor agudo como el crónico son indicaciones para utilizarlos. Por ello, hoy se incluyen la dismenorrea, el dolor dental y posterior a la extracción dental y el dolor postoperatorio, como indicaciones importantes al lado de las enfermedades osteoarticulares (tabla 25.3). Los pacientes muestran una gran variabilidad en la respuesta. Por lo tanto, el reto para el médico será encontrar el equilibrio preciso entre la efectividad del medicamento para aliviar el dolor y el mínimo de riesgo para el paciente, y a un costo razonable.

Estos fármacos están indicados en el tratamiento de todas las formas de artritis, incluso la artritis reumatoide, las artritis seronegativas, la gota, las tendinitis, las bursitis y otros síndromes dolorosos localizados; también, en el alivio sintomático de las artralgias del lupus, el síndrome de Sjögren, la polimiositis, la escleroderma y las vasculitis y aunque la osteoartritis no se clasifique siempre como artritis, igualmente pueden después del acetaminofen estar indicados.⁶²

Una conferencia de consenso recientemente publicada⁶³ concluye que se deben preferir los coxib a los AINE tradicionales, en todos los pacientes con riesgo gastrointestinal de úlcera, sangrado y perforación. El uso concomitante de aspirina para protección cardíaca obliga a utilizar medidas protectoras adicionales de la mucosa gastrointestinal, debido a que la aspirina aumenta significativamente el riesgo. Aunque los dos coxib más estudiados son muy parecidos en sus mecanismos de acción y perfiles de eficacia y seguridad, hay algunas diferencias de importancia clínica en la biodisponibilidad oral, la vida media y las vías de metabolismo hepático.⁴ La realidad en nuestros sistemas de salud es que la mayoría de los pacientes con riesgo gastrointestinal deben utilizar AINE tradicionales con protección gastrointestinal concomitante.

Un hallazgo interesante de estudios de población en usuarios crónicos de aspirina y AINE tradicionales es la reducción del riesgo de cáncer colorrectal hasta en 50%. Al menos dos estudios controlados con sulindac y con celecoxib han demostrado disminución en el tamaño de los pólipos en pacientes con poliposis familiar adenomatosa.⁶⁴ Es probable que la inhibición de la COX-2 juegue un papel importante en el crecimiento y el desarrollo de estas neoplasias gastrointestinales. Más intrigante aún es el posible papel de la inflamación mediada por prostaglandinas en la destrucción neuronal que se presenta en la enfermedad de Alzheimer; un estudio demográfico demostró disminución del riesgo de sufrir esta enfer-

TABLA 25.3. INDICACIONES Y DOSIS DE LOS AINE MÁS UTILIZADOS

NOMBRE	INDICACIONES	DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Diclofenaco	Artritis reumatoide, bursitis, tendinitis Dolor agudo, osteoartritis, trauma músculo-esquelético	50 mg, tres veces al día, VO
		75 mg, una vez al día, IM
		100, una vez al día, rectal
Ibuprofeno	Las anteriores	400-600 mg, tres veces al día, VO
Naproxeno	Las anteriores	250 mg, tres veces al día, o 500 mg, dos veces al día, VO
Acetaminicina	Las anteriores	60-90 mg, una vez al día, VO
Tenoxicam	Las anteriores	20 mg, una vez al día, VO o IM
Nabumetona	Las anteriores	500-750 mg, dos veces al día, VO
Ketoprofeno	Dolor agudo, trauma	100 mg o 200 mg, una vez al día, VO
		100 mg, una vez al día, IM o IV
Etofenamato	Dolor agudo, trauma	1 g, una vez al día, IM
Meloxicam	Dolor agudo, crónico, AR, OA	7,5- 15 mg, una vez al día, VO
		15 mg, una vez al día, IM
Nimesulide	Dolor agudo, crónico, OA, AR	100 mg, dos veces al día, VO
Indometacina	Dolor agudo, gota, espondiloartropatías	50-75 mg, dos veces al día, VO
Celecoxib	AR, bursitis, tendinitis, dolor agudo, OA, trauma músculo-esquelético	100-200 mg, dos veces al día, VO
Lumiracoxib	Dolor agudo, crónico, OA, AR	100-400 mg, una vez al día, VO

AR: artritis reumatoide; OA: osteoartritis

VO: vía oral; IM: intramuscular; IV: intravenosa

medad en usuarios que utilizaban AINE por más de 2 años.^{3,65}

Aunque la última década ha sido de avances en la investigación de los nuevos inhibidores COX-2, todavía se necesita obtener más información farmacológica sobre estos medicamentos, en particular, los efectos cardiovascular y renales, sus interacciones con aspirina y el potencial real como terapia del cáncer de colon, de mama, de esófago y en la enfermedad de Alzheimer.

En el tratamiento del dolor, en general, los AINE poseen unas características ventajosas sobre otros analgésicos potentes, como no producir dependencia ni adicción, reducir la activación de nociceptores periféricos, poderse usar como profilácticos del dolor postoperatorio, no pro-

ducir depresión respiratoria y tener una vida media más larga que la mayoría de los opioides. Por otro lado, los coxib no afectan la agregación plaquetaria y se pueden usar sin problema antes y después de una cirugía. Ésta es una ventaja adicional en reumatología, especialmente en pacientes con artritis que son sometidos a procedimientos de cirugía ortopédica.³

En resumen, la utilización diaria de este grupo tan importante de medicamentos obliga al médico a conocer en detalle todos los aspectos farmacológicos, los efectos secundarios y los factores de riesgo asociados que permitan la obtención de los efectos antiinflamatorios y analgésicos al menor costo y con la máxima seguridad para el paciente.

Referencias

- Day RO, Graham GG, Williams KM, Pharmacokinetics of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Balliere's Clin Rheum* 1988;2:363-93.
- Vane JR, Botting RM. Formation and actions of prostaglandins and inhibition of their synthesis. En: John R Vane y Regina M Botting Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. London: The William Harvey Press; 2001. p.1-47.
- Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesth Analg* 2003;96:1720-38.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of ciclooxigenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
- Pelletier JM, Pelletier JP, Fahi H. New insights into prostaglandin biology. *J Rheumatol* 2004;31:14-6.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Turepu Roos L *et al.* Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:13926-31.
- Kawahito Y, Kondo M, Tsubouchi Y *et al.* 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synoviocyte apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats. *J Clin Invest* 2000;106:189-97.
- Thoren S, Jakobsson PJ. Coordinate up-and down-regulation of glutathione-dependent prostaglandin E synthetase and cyclooxygenase-2 in A549 cells. Inhibition by NS-398 and leukotriene C4. *Eur J Biochem* 2000;267:6428-34.
- Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2003;62:501-9.
- Parente L. Pros and cons of selective inhibition of cyclooxygenase-2 versus dual lipoxygenase/cyclooxygenase inhibition: is two better than one? *J Rheumatol* 2001;28:2375-82.
- Alvaro-Gracia JM. Licofelone-clinical update on a novel LOX/COX inhibitor for the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology* 2004;43:i21-5.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649-88.
- Meade EA, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:8328-34.
- Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- α agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82-6.
- Fahmi H, He Y, Zhang M, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Di Battista JA. Nimesulide reduces interleukin-1 Beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression in human synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:332-40.
- Kalajdzic T, Faour WH, Wen Q *et al.* Nimesulide, a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor, suppresses peroxisome proliferator-activated receptor induction of cyclooxygenase 2 gene expression in human synovial fibroblasts. Evidence for receptor antagonism. *Arthritis Rheum* 2002;46:494-506.
- Lipsky PE. The clinical potential of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 1999;106:51S-7S.
- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal and anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1153-8.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999;26:18-24.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
- Laine L, Connors LG, Reicin A *et al.* Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-92.
- Avon J, Solomon D, Levin R, Lo J. Epidemiologic analysis of prophylactic drug use and NSAID gastropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl.):S165.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum H, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal antiinflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis - A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-6.
- Agrawal NM, Roth S, Graham DY *et al.* Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;115:195-200.
- Esanullah RSB, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastrointestinal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988;297:1017-21.
- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ *et al.* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:719-26.
- Graham DY, White RH, Moreland LW *et al.* Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993;119:257-62.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L *et al.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid suppression trial: ranitidine *versus* omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment study group. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- Hawkey CJ, Karrasch J, Szczepanski L *et al.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- Hawkey CJ. Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID steering committee. *Am J Med* 1998;104:67S-74S.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A *et al.* Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.
- Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K *et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- Silvertstein FC, Faich G, Goldstein JL *et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib Vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Chan FKL, Hung LCT, Suen BY *et al.*

- Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
36. Weil J, Colin-Jones D, Langman M *et al*. Prophylactic aspirin in risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.
37. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
38. Patino FG, Olivieri J, Allison JJ *et al*. Nonsteroidal antiinflammatory drug toxicity monitoring and safety practices. *J Rheumatol* 2003;30:2680-8.
39. Patrono C, Collier B, Dalen JE *et al*. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998;114:470S-80S.
40. Antiplatelets Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
41. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P *et al*. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985;72:1177-83.
42. García-Rodríguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:382-7.
43. Catella-Lawson F, Reilly MO, Kapoor SC *et al*. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
44. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573-4.
45. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164:852-6.
46. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR *et al*. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.
47. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN *et al*. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-6.
48. Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Yu Q. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib *versus* nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol* 2002;89:204-9.
49. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M *et al*. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:405-9.
50. Title LM, Giddens K, McInerney MM *et al*. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition with rofecoxib on endothelial dysfunction and inflammatory markers with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1754-6.
51. Capone ML, Tacconeli S, Sciuilli MG *et al*. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004;109:1468-71.
52. Weir MR, Sperling RS, Reicin A, Gertz BJ. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* 2003;146:591-604.
53. Hankey GJ, Eikelboom JW. Cyclooxygenase-2 inhibitors: are they really atherothrombotic, and if not, why not? *Stroke* 2003;34:2736-40.
54. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:12-20.
55. García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240-6.
56. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R *et al*. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18-22.
57. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002;46:2201-6.
58. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:47-51.
59. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
60. Chan LC, Stern RS, Arndt KA *et al*. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1990;126:43-7.
61. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D *et al*. The risk of Stevens-Johnson and toxic epidermal necrolysis associate with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234-40.
62. Dieppe P, Brandt KD. What is important in treating osteoarthritis? Whom should we treat and how should we treat them? *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:687-716.
63. Simon LS, Smolen JS, Abramson SB *et al*. Controversies in COX-2 selective inhibition. *J Rheumatol* 2002;29:1501-10.
64. Grover JK, Yadav S, Vats V, Joshi YK. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors: emerging roles in the gut. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:279-91.
65. Reines SA, Block GA, Morris JC *et al*. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.

Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

** Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.

- ** Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesthesiol Analg* 2003;96:1720-38.
- * FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of ciclooxigenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
- ** Parente L. Pros and cons of selective inhibition of cyclooxygenase-2 versus dual lipooxygenase/cyclooxygenase inhibition: is two better than one? *J Rheumatol* 2001;28:2375-82.
- * Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
- ** Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:12-20.