

# **ABORDAJES TERAPÉUTICOS DE LAS TENDINOPATIAS: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

Dr. Luis Francisco Linares Ferrando.

Prof. Asociado de la Universidad de Murcia.

Servicio de Reumatología del HU Virgen de la Arrixaca. MURCIA

Las lesiones tendinosas pueden ser consecuencia de un traumatismo o de una sobrecarga aguda de alguna zona corporal sometida a sobreesfuerzo y con mas frecuencia la lesión está ocasionada por un sobreuso o sobrecarga crónica (por condicionantes laborales, deportivos, hábitos posturales) de la estructura tendinosa. En una primera fase se produce un proceso inflamatorio agudo del tendón (tendinitis), que si no se resuelve adecuadamente avanza hacia una degeneración progresiva o tendinosis, proceso cada vez mas aceptado como causante de la mayoría de las molestias tendinosas que se observan en la clínica. Con menos frecuencia la lesión del tendón puede ser consecuencia de una enfermedad inflamatoria articular o sistémica (espondiloartritis, artritis microcristalinas) o por efecto tóxico de determinados compuestos y fármacos.

El objetivo básico del tratamiento de este tipo de lesiones es restablecer, mediante terapias diversas, la normalidad en la zona lesionada. El tratamiento específico de la tendinitis estará determinado por los siguientes factores:

- Edad, estado general de salud y antecedentes médicos
- Gravedad de la lesión
- Tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o terapias
- Expectativas para la evolución de la enfermedad
- Localización de la tendinitis y existencia de patología articular asociada
- Experiencia y preferencia de los distintos tratamientos

El tratamiento farmacológico y en especial los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los analgésicos, son fármacos que se utilizan especialmente al inicio de

una lesión tendinosa tanto para interrumpir el proceso inflamatorio agudo del tendón como para conseguir un rápido alivio de los síntomas.

Al tratarse de procesos en los que es poco frecuente la alteración sistémica y también por la localización anatómica de tendones, bolsas o fascias, los tratamientos por vía general no suelen ser tan efectivos como en otras enfermedades del aparato locomotor y a menudo el tratamiento sistémico se dirige a aliviar el dolor y la rigidez. No obstante cuando el tratamiento puede realizarse de forma precoz, resulta claramente efectivo, abortando el cuadro y sus repercusiones.

Los objetivos terapéuticos en las tendinitis y reumatismos de partes blandas son:

- Tratar el dolor
- Neutralizar la inflamación cuando existe
- Mantener la función

Entre los fármacos que se emplean de forma sistémica se encuentran: los analgésicos, los AINE y los relajantes musculares. En la presente comunicación se hará una revisión de los mecanismos de acción de los AINE y su clasificación actual. Y se expondrán varios casos clínicos demostrativos.

## **1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE).**

Los AINE se definen como un grupo heterogéneo de fármacos que tienen en común su mecanismo de acción y efectos terapéuticos. A dosis terapéuticas en mayor o menor grado, poseen acción analgésica, antitérmica y antiinflamatoria, motivo por los que son fármacos muy utilizados en la actualidad. Reciben la denominación de AINE para diferenciarlos de los corticoesteroides, que también poseen una potente acción antiinflamatoria.

### **I) MECANISMO DE ACCIÓN**

El principal mecanismo de acción de los AINE es a través de la inhibición del enzima ciclooxigenasa (COX), que cataliza la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, que son sustancias mediadoras de la inflamación. Los AINE

ejercen un importante efecto tanto en la sensibilización de los nociceptores, como en la mediación de los procesos inflamatorios, fiebre y agregación plaquetaria. Por esta razón son usados en terapéutica como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios.

Cuando se dañan los fosfolípidos de membrana, se sintetiza ácido araquidónico por la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, C y diglicérido lipasa. Sobre éste actúan dos sistemas enzimáticos: el sistema de la lipooxigenasa que da lugar a los leucotrienos, involucrados en la transmisión del dolor y el sistema enzimático de la ciclooxigenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina G<sub>2</sub>, un endoperoxido inestable que es el único sustrato para la formación de prostaciclina, prostaglandinas y tromboxanos, en función de las enzimas existentes en cada tejido. Así por ejemplo en las plaquetas el producto más importante que produce la ciclooxigenasa es el tromboxano A<sub>2</sub>, en el endotelio vascular la prostaciclina y en otros órganos como los tendones, una gran variedad de prostaglandinas.

Los AINE además de inhibir la COX tienen otros efectos celulares, como la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación por neutrófilos y macrófagos. Algunos inhiben además la lipooxigenasa, inhibiendo la síntesis de leucotrienos (el leucotrieno A<sub>4</sub>, produce hiperalgesia en humanos).

Los AINE también tienen efectos sobre el sistema nervioso a nivel de la médula espinal, tálamo, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, receptores opiáceos y también otras acciones mediadas por la serotonina y el óxido nítrico. Los efectos de los AINE sobre el cartílago son muy controvertidos, estudios recientes indican que pueden modificar el metabolismo de los preteoglucanos, del colágeno y de la matriz y que pueden disminuir la liberación de proteasas o de metabolitos tóxicos del oxígeno. Los AINE también parecen alterar la respuesta inmunitaria celular y humoral y pueden suprimir otros mediadores de la inflamación distintos de las prostaglandinas. Los AINE también intervienen en la inmunomodulación. Varias prostaglandinas y leucotrienos son inmunomoduladores importantes. Los AINE influyen indirectamente en la actividad de los leucocitos a través de la formación de prostaglandinas alteradas. Ciertos AINE parecen aumentar la inmunidad celular

inhibiendo la prostaglandina E2, un mediador que amortigua la respuesta inmunitaria. Este efecto parece ser más importante en el animal inmunosuprimido.

Como grupo, todos los AINE son planares, aniónicos y capaces de repartirse en ambientes lipídicos, incluidas las membranas de los neutrófilos. Esta unión altera la viscosidad de la membrana incluso a bajas concentraciones. A concentraciones más altas, los AINE desacoplan las interacciones proteína-proteína dentro de la membrana plasmática, con lo que interfieren en una gran cantidad de procesos de membrana, como la fosforilación oxidativa y la adhesión celular. Todas estas acciones explican en parte las propiedades farmacológicas, tóxicas y la variabilidad de respuesta observada entre los pacientes y la variabilidad de respuestas entre los distintos AINE.

En la actualidad se sabe que existen varias isoformas de COX:

1) La primera denominada COX-1 es constitutiva, aparece de forma fisiológica y a concentración casi estable en las células de la mayoría de tejidos (mucosa gástrica, plaquetas, riñón y endotelio vascular) y participaría en los mecanismos de regulación facilitando la protección gástrica y manteniendo el flujo renal. Puede aumentar por estímulo hormonal.

2) La COX-2, prácticamente es indetectable en tejidos normales, salvo cerebro y corteza renal. Es inducible por estímulos inflamatorios, que pueden aumentar su concentración de 10 a 80 veces y media en el dolor, la fiebre y los fenómenos inflamatorios.

3) En éstos últimos años, se ha descubierto la existencia de una tercera isoforma, COX 3, y también dos pequeñas proteínas derivadas de COX 1. La idea de que existía otra COX, además de las ya conocidas, surge de la observación de los efectos del paracetamol, que con una escasa inhibición sobre COX-1 y COX-2, tiene unas altas propiedades analgésicas y antipiréticas, lo que hacía pensar que debían tener otro mecanismo de acción, a nivel del SNC. La COX-3 se produce a partir de un gen de COX 1, y se expresa en la corteza cerebral de perros y hombres, y en menor medida en otros tejidos. Ciertos AINE inhiben COX 3, lo que

podría representar un primer mecanismo central por el que éstos fármacos disminuirían el dolor y posiblemente la fiebre.

Entre los AINE, algunos fármacos son inhibidores selectivos de la COX-2, otros en cambio actúan sobre ambas formas de la enzima. De ello se deduce que los efectos, terapéuticos o tóxicos, pueden ser diferentes. En base a esta selectividad los AINE se dividen en cuatro clases:

a) Inhibidores COX-1 específicos: por ejemplo el efecto de la aspirina (Ac. Acetilsalicílico) a dosis antiagregantes, produce una inhibición irreversible de ambas isoenzimas.

b) Inhibidores COX no específicos: son aquellos que inhiben COX-1 y COX-2 simultáneamente, en esta categoría están la mayoría de los AINE.

c) Inhibidores COX-2 selectivos o preferenciales: son aquellos AINE que por lo general a dosis bajas, inhiben la actividad COX-2 pero al incrementarla interfieren con la COX-1 en mayor o menor proporción (meloxicam, nimesulida).

d) Inhibidores específicos COX-2 (Celecoxib, Etoricoxib): son aquellos que únicamente interfieren la actividad COX-2, y no alteran la actividad de la COX-1. Celecoxib fue el primer fármaco desarrollado de este grupo. La OMS ha definido que este tipo de medicamentos debe llevar el sufijo COXIB. Se caracterizan por presentar una eficacia antiinflamatoria similar al del resto de AINE pero con una incidencia mucho menor de efectos secundarios gastrointestinales.

En los últimos años los esfuerzos terapéuticos han ido dirigidos a desarrollar inhibidores más selectivos de la COX-2 y que tuvieran un mínimo efecto por COX 1. Con la doble finalidad, al menos en la teoría de mantener o mejorar la potencia analgésica y antiinflamatoria de los AINE clásicos y a la vez minimizar los efectos secundarios gastrointestinal, renal y vascular consecuencia de la inhibición de la COX 1. Pero la experiencia clínica de años posteriores a la salida de los nuevos coxib, puso en evidencia este paradigma de que “la COX 1 es la buena y la COX 2 es la mala”. Así diversos estudios han demostrado que:

- 1.- La COX 2 también tiene un papel importante en el correcto funcionamiento de varios tejidos, como aparato gastrointestinal, riñones, aparato reproductor femenino y endotelio vascular.
- 2.- En modelos de inflamación se ha descrito el efecto antiinflamatorio de los inhibidores selectivos de COX 2 a dosis que producen concentraciones que también inhiben la COX 1.
- 3.- Las PG sintetizadas por COX 2 también pueden tener propiedades antiinflamatorias
- 4.- La COX 1 puede ser inducida bajo ciertas circunstancias y puede contribuir de manera importante tanto a la respuesta inflamatoria como al dolor asociado al proceso inflamatorio. La COX 2 también interviene en el funcionamiento de órganos importantes, por lo tanto, la inhibición selectiva o exclusiva de COX 2 no garantiza una ausencia de efectos adversos. La COX 2 del endotelio vascular podría desempeñar una función importante en la vasoconstricción. La inhibición de la COX 2 podría tener una influencia negativa en la cicatrización de las úlceras gástricas.

Por todo lo anteriormente expuesto podemos afirmar que el papel fisiológico y patológico de cada una de las COX no está totalmente aclarado. Estos hallazgos también se confirman con la experiencia tanto en clínica humana como en veterinaria, de que el tratamiento con los coxib no está exento de efectos secundarios. Este grupo de fármacos no produce inhibición de la agregación plaquetaria y es posible que a dosis altas o en determinados pacientes puedan tener un efecto proagregante, que podría incrementar las complicaciones trombóticas cerebrales y cardíacas. Así una de las observaciones más sorprendentes fue la frecuencia de efectos adversos cardiovasculares de algunos coxib, lo que supuso la retirada del mercado a los pocos años de su salida del fármaco Rofecoxib, y de que Valdecoxib se suspendiera su fabricación en fases finales de su investigación. También sabemos en la actualidad que los efectos secundarios renales, el mal control en algunos pacientes de las cifras de TA y

otros efectos tóxicos tienen una frecuencia similar a la de los AINE convencionales o clásicos.

**Tabla 1. Clasificación de los AINE**

<b>INHIBIDORES COX NO SELECTIVOS</b>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"><b><u>ACIDO ACETICO</u></b></th> <th style="width: 50%;"><b><u>ACIDO PROPIONICO</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"><b><u>INDOLACETICOS</u></b></th> <th style="width: 50%;"><b><u>ARILACETICOS</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Indometacina</td> <td>Diclofenaco</td> </tr> <tr> <td>Sulindac</td> <td>Aceclofenaco</td> </tr> <tr> <td>Tolmetin</td> <td>Etodolaco</td> </tr> <tr> <td>Acemetacina</td> <td>Nabumetona</td> </tr> <tr> <td>Oximetacina</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </td> <td>           Ibuprofen            Naproxen            Flurbiprofen            Fenoprofen            Ketoprofen            Oxaprozin         </td> </tr> </tbody> </table>		<b><u>ACIDO ACETICO</u></b>	<b><u>ACIDO PROPIONICO</u></b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"><b><u>INDOLACETICOS</u></b></th> <th style="width: 50%;"><b><u>ARILACETICOS</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Indometacina</td> <td>Diclofenaco</td> </tr> <tr> <td>Sulindac</td> <td>Aceclofenaco</td> </tr> <tr> <td>Tolmetin</td> <td>Etodolaco</td> </tr> <tr> <td>Acemetacina</td> <td>Nabumetona</td> </tr> <tr> <td>Oximetacina</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	<b><u>INDOLACETICOS</u></b>	<b><u>ARILACETICOS</u></b>	Indometacina	Diclofenaco	Sulindac	Aceclofenaco	Tolmetin	Etodolaco	Acemetacina	Nabumetona	Oximetacina		Ibuprofen Naproxen Flurbiprofen Fenoprofen Ketoprofen Oxaprozin			
<b><u>ACIDO ACETICO</u></b>	<b><u>ACIDO PROPIONICO</u></b>																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"><b><u>INDOLACETICOS</u></b></th> <th style="width: 50%;"><b><u>ARILACETICOS</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Indometacina</td> <td>Diclofenaco</td> </tr> <tr> <td>Sulindac</td> <td>Aceclofenaco</td> </tr> <tr> <td>Tolmetin</td> <td>Etodolaco</td> </tr> <tr> <td>Acemetacina</td> <td>Nabumetona</td> </tr> <tr> <td>Oximetacina</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	<b><u>INDOLACETICOS</u></b>	<b><u>ARILACETICOS</u></b>	Indometacina	Diclofenaco	Sulindac	Aceclofenaco	Tolmetin	Etodolaco	Acemetacina	Nabumetona	Oximetacina		Ibuprofen Naproxen Flurbiprofen Fenoprofen Ketoprofen Oxaprozin							
<b><u>INDOLACETICOS</u></b>	<b><u>ARILACETICOS</u></b>																			
Indometacina	Diclofenaco																			
Sulindac	Aceclofenaco																			
Tolmetin	Etodolaco																			
Acemetacina	Nabumetona																			
Oximetacina																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"><b><u>FENAMATOS</u></b></th> <th style="width: 50%;"><b><u>SALICILATOS</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Meclofenamato</td> <td>Acido acetilsalicílico (Aspirina)</td> </tr> <tr> <td>Ac. Mefenámico</td> <td>Diflunisal</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Acetilsalicilato de lisina</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Salsalato</td> </tr> <tr> <td> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;"><b><u>OXICAM</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Piroxicam</td> </tr> <tr> <td>Tenoxicam</td> </tr> <tr> <td>Meloxicam</td> </tr> </tbody> </table> </td> <td> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;"><b><u>PIRAZOLONAS Y DERIVADOS</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fenilbutazona</td> </tr> <tr> <td>Oxipizona</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> </tbody> </table>		<b><u>FENAMATOS</u></b>	<b><u>SALICILATOS</u></b>	Meclofenamato	Acido acetilsalicílico (Aspirina)	Ac. Mefenámico	Diflunisal		Acetilsalicilato de lisina		Salsalato	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;"><b><u>OXICAM</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Piroxicam</td> </tr> <tr> <td>Tenoxicam</td> </tr> <tr> <td>Meloxicam</td> </tr> </tbody> </table>	<b><u>OXICAM</u></b>	Piroxicam	Tenoxicam	Meloxicam	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;"><b><u>PIRAZOLONAS Y DERIVADOS</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fenilbutazona</td> </tr> <tr> <td>Oxipizona</td> </tr> </tbody> </table>	<b><u>PIRAZOLONAS Y DERIVADOS</u></b>	Fenilbutazona	Oxipizona
<b><u>FENAMATOS</u></b>	<b><u>SALICILATOS</u></b>																			
Meclofenamato	Acido acetilsalicílico (Aspirina)																			
Ac. Mefenámico	Diflunisal																			
	Acetilsalicilato de lisina																			
	Salsalato																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;"><b><u>OXICAM</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Piroxicam</td> </tr> <tr> <td>Tenoxicam</td> </tr> <tr> <td>Meloxicam</td> </tr> </tbody> </table>	<b><u>OXICAM</u></b>	Piroxicam	Tenoxicam	Meloxicam	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;"><b><u>PIRAZOLONAS Y DERIVADOS</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fenilbutazona</td> </tr> <tr> <td>Oxipizona</td> </tr> </tbody> </table>	<b><u>PIRAZOLONAS Y DERIVADOS</u></b>	Fenilbutazona	Oxipizona												
<b><u>OXICAM</u></b>																				
Piroxicam																				
Tenoxicam																				
Meloxicam																				
<b><u>PIRAZOLONAS Y DERIVADOS</u></b>																				
Fenilbutazona																				
Oxipizona																				
<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2</b>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;"><b><u>COXIB</u></b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Celecoxib</td> </tr> <tr> <td>Etoricoxib</td> </tr> </tbody> </table>		<b><u>COXIB</u></b>	Celecoxib	Etoricoxib																
<b><u>COXIB</u></b>																				
Celecoxib																				
Etoricoxib																				

## **II) EFECTOS SECUNDARIOS**

Entre los principales efectos secundarios de los AINE se encuentran:

- a) **GASTROINTESTINALES.** Es el efecto secundario más frecuente, producen una serie de lesiones características sobre el tracto gastrointestinal que se denominan GASTROPATIA INDUCIDA POR AINE. Aunque estas lesiones pueden producirse en cualquier parte del tubo digestivo, predominan en curvatura menor y antro pilórico a diferencia de la úlcera "clásica" que se localiza en el duodeno. Se asocian con un incremento de 5 veces más de úlceras gástricas y la posibilidad de una úlcera complicada (perforación hemorragia) es tres veces más frecuente, la úlcera duodenal no parece incrementarse.

Por todo esto, los AINE están relativamente contraindicados en pacientes con patología ulcerosa. El riesgo de gastropatía por AINE se incrementa en:

- historia previa de úlcera o de sangrado tras la administración de AINES
- personas mayores de 65 años,
- uso de dosis altas de AINE y durante periodos prolongados,
- pacientes anticoagulados
- administración conjunta de corticoesteroides,

y posiblemente el hábito alcohólico o tabáquico.

Las lesiones gástricas se pueden producir con independencia de la vía de administración del AINE. Y con frecuencia estas lesiones son silentes, son úlceras que pueden cursar sin dolor y su única manifestación es la presencia de melenas o síntomas de hemorragia, como hipotensión o mareos y palidez.

Todos los AINES pueden causar toxicidad gastrointestinal sin embargo existe variación en la frecuencia y en la severidad siendo los de mayor riesgo la aspirina, meclofenamato, ketoprofén, indometacina, y piroxicam y los de menor el salsalato y el ibuprofén. El sulindac, naproxén y diclofenac



estarían en una posición intermedia, no se incluyen los inhibidores de la COX2 como el Celecoxib y Etoricoxib que en principio serían más seguros a este nivel y en menor medida meloxicam y la nimesulida. En cuanto a los agentes gastroprotectores, los fármacos más utilizados en la actualidad son los inhibidores de la bomba de protones, especialmente el omeprazol. El misoprostol es un análogo semi-sintético de la prostaglandina E1, utilizado para la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, en particular las secundarias a AINE. Parece ser capaz de prevenir las úlceras gástricas y duodenales, demostrado por gastroscopia, por ello es un agente a usar como prevención en pacientes de alto riesgo (pacientes > 60 años con antecedentes de úlcera péptica, en pacientes que están siendo tratados con tratamientos anticoagulantes o con corticoesteroides). Las dosis que se utilizan son de 200 µg cuatro veces al día, con las comidas y por la noche. En los pacientes que no toleran la dosis de 200 µg, esta se puede reducir a 100 µg cuatro veces al día, si bien en un estudio en pacientes con artritis, se observó un efecto protector dosis-dependiente con una meseta de eficacia con dosis de 200 µg 2 o 3 veces al día. El tratamiento con misoprostol debe prolongarse durante toda la duración del tratamiento con anti-inflamatorios.

Los fármacos anti H2, como la ranitidina no han demostrado su eficacia en la prevención de úlceras inducidas por AINE. Un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados con ranitidina (150 mg cada 12 h) demostró sólo una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de úlcera duodenal. En un ensayo clínico, la famotidina a dosis elevadas (40 mg cada 12 h, cuando la dosis recomendada para el tratamiento de la úlcera es de 20-40 mg al día), se ha mostrado eficaz para prevenir ambos tipos de úlcera.

Los inhibidores de la bomba de protones son eficaces en la prevención de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE y presentan una buena tolerancia. Dos ensayos clínicos confirman su eficacia en esta indicación. En el primero, en pacientes que precisaban tratamiento con AINE y

presentaban lesiones ulcerosas gastroduodenales. Se observó que una vez curadas, y continuando el tratamiento con AINE, que el omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses fue más eficaz que misoprostol (200 µg 4 veces al día) en la prevención de las recidivas de las lesiones, sobre todo las duodenales, y mejor tolerado. En el segundo estudio, el tratamiento con omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses fue más eficaz que ranitidina (150 mg 2 veces al día), en la prevención de las recidivas gástricas y duodenales en pacientes con antecedentes de gastropatía por AINE que precisaban tratamiento con AINE.

Además de lesiones gastroduodenales los AINES pueden provocar alteraciones en todo el tracto gastrointestinal ocasionando úlceras y estenosis en el esófago, en intestino delgado y en el colon pueden ocasionar también varios tipos de colitis sobre todo los ácidos fenámico y mefenámico. Otros efectos indeseables menos frecuentes son: estomatitis, diarreas, perforación de colon, diverticulitis y pancreatitis. Para reducir los efectos indeseables digestivos es preferible tomar el AINE con algo de comida a tomarlo con el estómago vacío. En resumen, en los pacientes con antecedentes de úlcus péptico, intolerancia digestiva o sujetos ancianos, es conveniente el tratamiento con protectores gástricos (especialmente omeprazol o análogos de las prostaglandinas o anti-H<sub>2</sub>) y otra opción sería la utilización de un coxib.

- b) HEPÁTICA. Es frecuente la elevación de las transaminasas que suele ser reversible tras disminuir o suspender el tratamiento. Los fármacos que más se asocian con hepatotoxicidad son la aspirina y pirazonas.
  
- c) RENALES: Aproximadamente entre un 1% a un 5% de los pacientes expuestos a los AINES desarrollan diversos síndromes de toxicidad renal. A nivel renal es donde se sintetizan las prostaglandinas, se liberan y se degradan, los AINES inhiben su producción al bloquear la enzima COX-1 y potencialmente la COX-2 cuya actividad puede tener una significación

importante en los mecanismos compensadores de la hemodinámica renal y en la homeostasis hidroelectrolítica. El paciente con disminución de la función renal tiene un aumento de la actividad vasoconstrictora generado por el incremento del sistema renina-angiotensina y de las catecolaminas y del sistema adrenérgico, la compensación renal se hace produciendo prostaglandinas vasodilatadoras pero si esto lo bloqueamos con los AINES se ocasiona un brusco compromiso de la función renal.

Los AINES pueden provocar fracaso renal agudo de causa hemodinámica: Es la forma más común de daño provocado por los AINES. Está relacionado con la dosis y se desarrolla en pacientes predispuestos, no se asocia con daño estructural y usualmente es reversible. Algunas condiciones clínicas como insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis e insuficiencia renal precisan de la acción vasodilatadora de las prostaglandinas para mantener la perfusión renal, en estas patologías existe un riesgo especial de provocar una lesión isquémica renal. El sulindac y los agentes de vida media corta, parecen los más seguros a nivel renal. Otra forma de daño renal por los AINES es la nefritis intersticial aguda o crónica, que es una reacción de idiosincrasia y no una reacción de tipo alérgico, que no se asocia a factores de riesgo, es reversible y se ha descrito con mayor frecuencia con el fenoprofén. Su clínica principal es la proteinuria que se puede acompañar de FRA no oligúrico.

La nefropatía crónica por analgésicos produce una necrosis papilar y una nefritis crónica intersticial y se asocia a toma de grandes dosis de analgésicos principalmente fenacetina (hasta 2 y 3kg), la patogenia parece estar en el acumulo medular de metabolitos tóxicos disminuye el flujo medular de sangre produciéndose un proceso de destrucción medular centrifugo, la clínica suele ser proteinuria leve (0,5 a 2gr día) piuria estéril, dolor de cabeza, dolor crónico no específico, hipertensión, dispepsia, necrosis papilar confirmada por pielografía IV (80-90%) y cáncer vesical(10%) de las que son mujeres el 85%. Parecen ser menos frecuentes con Sulindac, Piroxicam y Etodolac.

Las prostaglandinas inhiben el efecto hidrosmótico de la hormona antidiurética y modulan la absorción de cloruro por el asa de Henle. En presencia de AINE, existe un incremento de la absorción de sal por el asa y una disminución en la absorción de agua por el tubo colector que puede provocar edema e hiponatremia y puede interferir en el control de la hipertensión. Las prostaglandinas participan en la regulación de la excreción de potasio incrementando la liberación de renina, por ello no es sorprendente que los AINES puedan disminuir la liberación de renina, reduciendo la liberación distal de sodio y subsecuentemente causar hiperkalemia.

- d) DÉRMICA. Principalmente urticaria y con menos frecuencia: rash, púrpura, vasculitis, fotosensibilidad, necrosis epidérmica tóxica y el síndrome de Steven Jhonson.
- e) NEUROLÓGICA. En especial la indometacina puede dar mareos, confusión, somnolencia y cuadro de psicosis, que son más frecuentes en los ancianos.
- f) CARDIOVASCULARES: Son las más estudiadas en la literatura actual y existen diversas controversias, en general los que más problemas ocasionan parecen ser los inhibidores selectivos de la COX 2 que parecen aumentar, sobre todo con su uso prolongado, el número de infartos de miocardio, cerebrales y el índice de trombosis, esa fue la causa que determinó la retirada del rofecoxib y la recomendación de su uso restringido por la FDA. No obstante parece que el resto de AINES también puede incrementar el riesgo, algunos incluso más que los inhibidores de la COX 2. Lo que sí se puede decir a la luz de la literatura actual es que el riesgo está especialmente aumentado en pacientes con historia de infarto previo tanto con los inhibidores de la COX 2 como con los AINES tradicionales a dosis altas. Un hecho importante a reseñar es que pueden interferir con la labor

antiagregante de la aspirina, pudiendo neutralizar su efecto cardioprotector (los que más interfieren esta acción son el ibuprofeno, el flurbiprofeno y el que menos parece ser el naproxeno), para evitarlo, cuando sea preciso administrar un AINE en un paciente con alto riesgo cardiovascular, según la recomendación de expertos debiera darse clopidrogrel y naproxeno. También se conoce que el ibuprofeno interfiere con la inhibición plaquetaria irreversible de la Aspirina compitiendo por los mismos lugares. Esta interferencia desaparece casi entera a las 8 horas de administrar el Ibuprofeno o si la Aspirina se ha tomado 30 minutos antes.

g) HEMATOLÓGICAS: Los AINES producen inhibición reversible de la agregación plaquetaria y la aspirina de manera irreversible, lo consiguen inhibiendo la formación del tromboxano A<sub>2</sub> un eicosanoide activador de las plaquetas y vasoconstrictor. A dicho nivel el efecto más importante, aunque raro, es la agranulocitosis, siendo los que más la producen la indometacina y los derivados de la fenilpirazolona, también pueden ocasionar anemia aplásica y trombopenia. La intoxicación por fenacetina puede causar metahemoglobinemia.

h) RESPIRATORIA. Es mas frecuente por la Aspirina que por otros AINE: Poliposis nasal, rinitis o brocoesposmo. Aparecen en el 2-20% de los asmáticos tratados. La prevalencia de la sensibilidad a AINES en adultos asmáticos es del orden de un 5 a un 10%.

SOBREDOSIS. Es muy rara en otros AINE distintos de la aspirina. Suele aparecer en niños o por intento de suicidio en adultos.

INTERACCIONES. Son muy numerosas, sobre todo en ancianos y cuando existen enfermedades sistémicas. También aparecen con la coadministración de anticoagulantes ya que pueden desplazarlos aumentando el tiempo de protrombina posibilitando la aparición de hemorragias por su capacidad de

provocar erosiones gástricas, con las sulfonilureas, anticonvulsivantes, diuréticos (reduciendo su acción), aminoglucósidos, litio y antihipertensivos (disminuyendo su efecto).

### **III) ELECCION DE UN AINE**

La principal cuestión que plantea la utilización de un AINE es como elegir el adecuado y de que forma utilizarlo. La elección debería basarse en tres aspectos:

a) Tipo de AINE; b) vía de administración y c) tipo de enfermedad que se va a tratar.

a) Existen más de treinta AINE diferentes que se pueden clasificar en función de su composición química, vida media o por el mecanismo de acción en su inhibición de la COX, ya comentado con anterioridad. En la práctica clínica ningún AINE ha mostrado mayor actividad antiinflamatoria que otra, cuando se administran en dosis equivalentes. En general se recomienda adquirir experiencia con dos o tres preparados de cada grupo farmacológico y utilizarlos de forma predominante. Para valorar la eficacia de un AINE debe utilizarse a la dosis máxima y al menos durante dos semanas, antes de cambiar a otro AINE. Deben evitarse las combinaciones de varios AINE ya que se incrementan notablemente sus efectos indeseables sin una notable mejoría en cuanto a su eficacia. La dosis habitual de los AINE más utilizados se presenta en la Tabla 2.

b) La vía de administración intramuscular cada vez tiende a utilizarse con menos frecuencia debido a la buena absorción de los diferentes AINE por vía oral y a que la incidencia de efectos adversos, incluidos los gastrointestinales, es similar. En la práctica clínica se utiliza la vía parenteral para el tratamiento de pacientes en las fases de mayor actividad de la enfermedad, o en pacientes con intolerancia digestiva, se administran en una o dos dosis diaria, intentando que su duración sea de unos pocos días. La vía oral es la de elección habitual, en función de la vida media de cada AINE se pueden administrar desde una sola toma diaria (AINE de vida media prolongada) hasta varias tomas al día (AINE de vida media corta).

En general, el cumplimiento del tratamiento es mayor en procesos crónicos cuando la dosificación es de una a dos veces al día, mientras que para procesos agudos pueden estar mejor controlados con AINE de vida media corta. También existen diferentes formas galénicas (cápsulas, comprimidos, pastillas dispersables, comprimidos sublinguales) que se pueden adaptar a las necesidades y preferencias de los pacientes.

- c) En el tratamiento de la patología tendinosa no existe ningún AINE que sea superior en cuanto a su eficacia respecto a los demás y la respuesta a un fármaco determinado variará de paciente a paciente. Y en general van a ser las características del paciente y la experiencia del médico con las que van a determinar la selección del AINE.

Si el enfermo presenta factores de riesgo tendremos que individualizar el fármaco que precisa. Así por ejemplo en un paciente anticoagulado o con riesgo elevado de gastropatía debe utilizarse un coxib o una AINE clásico asociado a omeprazol u otro protector de eficacia demostrada en la gastropatía por AINE. Mientras que en un paciente mayor, cardiópata se recomiendan un AINE de vida media corta, a la menor dosis y menor duración del tratamiento posible. En un enfermo que no tiene ningún riesgo añadido nos guiaremos por sus efectos adversos (menos ibuprofén, nabumetona, meloxicam) y por su comodidad de administración (vida media más larga o fórmulas de liberación retardada).

**Tabla 2. Dosis habitual de los AINE mas utilizados**

Fármaco	Dosis (mg) Toma	Intervalo dosis (horas)	Dosis máxima diaria
<b>AAS (ASPIRINA)</b>	500-1000	4-6	6.000
<b>DIFLUNISAL</b>	500-1000	8-12	1.500
FENILBUTAZONA	200-600	12-24	600
<b>IBUPROFENO</b>	400-600	6-8	3.200
NAPROXENO	250-500	12	1.000

FLURBIPROFENO	50-100	8-12	300
<b>INDOMETACINA</b>	50	6-12	200
SULINDAC	200	12	600
<b>TOLMETIN</b>	400	8	1.800
<b>DICLOFENACO</b>	50	8-12	150
ACECLOFENACO	150	12-24	300
<b>NABUMETONA</b>	1000	24	2.000
<b>PIROXICAM</b>	20	24	40
<b>MELOXICAM</b>	7,5-15	24	15
<b>CELECOXIB</b>	200	12-24	400
<b>ETORICOXIB</b>	60-120	24	120

En azul se presentan los AINE de vida media corta. En morada los de vida media larga y el resto serían de vida intermedia.

**2. CORTICOSTEROIDES.** Mientras que las infiltraciones locales con corticosteroides es una terapia eficaz y aplicada con frecuencia en la patología tendinosa, la administración de corticosteroides por vía oral o parenteral debe ser excepcional y quedar reservada para casos muy seleccionados, refractarios a otros tratamientos. Los más utilizados por vía oral o parenteral son la prednisona, la metilprednisolona y el deflazacort. Los corticoides poseen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores que explican el importante alivio sintomático que experimentan muchos de los pacientes con su utilización. Sin embargo sus efectos adversos son muy frecuentes y algunos de ellos graves, por lo que no se deben emplear de forma indiscriminada y cuando se indiquen es necesario un control médico riguroso.

Los efectos tóxicos de los corticosteroides son mas frecuentes y graves cuando se emplean a

dosis altas, durante tiempo prolongado o se reporten en varias dosis al día. Por tal motivo en los casos seleccionados se deben emplear a dosis inferiores a 7,5-10 mg/día de prednisona (o dosis equivalente de otro corticoide), darlos en una sola toma por la mañana e intentar mantenerlos el menor tiempo posible e ir



reduciendo la dosis lo más rápido posible conforme mejoran los síntomas. Los efectos secundarios mas frecuentes son:

**Tabla 3. Efectos secundarios más frecuentes con los glucocorticoides**

Cushing secundario	Necrosis ósea aséptica
Osteoporosis	Alteraciones psiquiátricas
HTA	Infecciones
Hiper glucemia	Lesiones cutáneas
Cataratas	Hipertriosis
Obesidad	Miopatía
Arteriosclerosis	Amenorrea

Las infiltraciones con corticosteroides se trataran en otro capítulo.

### **3. RELAJANTES MUSCULARES**

La contractura muscular es una contracción voluntaria e inconsciente, dolorosa y permanente, localizada en un músculo o en uno de sus fascículos y que no cede de forma involuntaria con el reposo. El músculo se tetaniza durante un tiempo más o menos prolongado. Estas contracturas son el resultado de trastornos bioquímicos y no anatómicos y son especialmente frecuentes durante las prácticas deportivas.

En estos casos los relajantes musculares pueden ser de gran utilidad. El diazepam es la benzodiazepina mas conocida y utilizada como relajante muscular. El clorazepato y el alprazolán poseen una acusada acción ansiolítica y son también buenos miorrelajantes.

Cuando se utilicen las benzodiazepinas hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones: a) usarlas durante el menor tiempo posible, b) ajustar la dosis a cada paciente, especialmente en ancianos, c) por el efecto hipnótico asociado, es mejor administrarlas antes de acostarse y advertir al paciente de que este efecto

se puede potenciar con el alcohol, d) tener presente la posibilidad de acumulación en función de su semivida plasmática, e) suspenderlas de forma gradual.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Johnson RE, Mornbrook M, Hooker RS, et al. Analysis of the costs of NSAID-associated gastropathy: Experience in a US health maintenance organization. *Pharmacoeconomics*. 1997;12:76-88.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*. 1996;156:1530-1536.
- Fendrick AM, Lee LA. Preventing NSAID-related adverse events in the coxib era. *Adv Stud Med*. 2003;3(6B):S510-S511.
- Fendrick AM. Cost-effective use of NSAIDs: issues pertinent to coxib use in managed care. *Am J Manag Care*. 2002;8:S529-S541
- Patrono C, Ciabattoni G, Pinca E, et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. *Thromb Res* 1980;17:317-27.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:413-21.
- Garcia Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs,

glucocorticoids, acetaminophen, and combination of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98-101.

- Oberholzer-Gee F, Inamdar N. Merck's Recall of Rofecoxib — A Strategic Perspective. *NEJM* 2004; 351:2147-9.

- Van Der Wintd D, Van Der Heiden GJMG, Scholten RJPM, Koes BW, Bouter LM. The efficacy of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for shoulder complaints. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 691-704.

- Petri M, Dobrow R, Neeima R, Whiting-O'Keefe Q. Randomized, double-blind, placebo-controlled estudy of the treatment of the painful shoulder. *Arthritis & rheumatism* 1987; 30: 1040-5.

- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.

- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.