DERIVADOS ARILACETICOS O FENILACETICOS Y OXICAMS

Gutiérrez Acosta Alex¹

RESUMEN

Los derivados arilacéticos, fenilacéticos y oxicams son antiinflamatorios no esteroideos, (AINES) cuya función principal es inhibir la enzima ciclooxigenasa 2, sustancia fundamental en la formación de la prostaglandina durante el proceso de inflamación; y la enzima ciclooxigenasa 1, la cual está relacionada a la formación de la prostaglandina para la protección de la mucosa gástrica.

Algunos de estos antiinflamatorios poseen una actividad selectiva, ya sea por la ciclooxigenasa 1 o 2, lo cual significa que sus efectos adversos son mucho menores que los AINES sin actividad selectiva.

Por otro lado, los antiinflamatorios con actividad selectiva pueden desembocar en otros efectos no deseados tales como: complicaciones cardiovasculares, que pueden presentarse incluso hasta un año después de haber concluido con el tratamiento. Tal es el caso del Rofenoxib, Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib y Valdecoxib, fármacos que fueron retirados del mercado por sus efectos colaterales, no obstante, este problema puede ser causado también por AINES sin actividad selectiva, como el Naproxeno. Es por eso que todos estos riesgos o complicaciones dependen únicamente del tiempo de tratamiento y la dosis a ser recetada para el paciente.

PALABRAS CLAVE

Prostaglandinas. Enzima ciclooxigenasa. Derivados Arilaceticos. Derivados de oxicams

INTRODUCCION

Desde tiempos inmemorables, las diferentes civilizaciones humanas trataron de aliviar el dolor de muchas y diferentes maneras, los fenicios usaban la corteza del sauce y plantas pertenecientes a su familia. A mediados del siglo XVIII el reverendo Edmund Stone describió en una carta, el éxito obtenido con la corteza de dicho árbol para curar la fiebre intermitente. Tiempo después se descubrió que el ingrediente activo de la corteza de éste árbol era un glucósido amargo llamado salicilina, que por hidrólisis producía glucosa y alcohol salicílico. La salicilina fue aislada por primera vez en forma pura por Leroux en 1828, quien por su parte, también demostró sus propiedades antipiréticas. Más tarde se obtuvo el ácido salicílico luego de escrupulosa manipulación química.

En 1875 el ácido salicílico fue usado por primera vez para el tratamiento de la fiebre reumática y posteriormente para el tratamiento de la gota. Más tarde en 1899 Dresser introdujo éste compuesto al mercado farmacéutico como ácido *acetil salicílico* o Aspirina, con propiedades antiinflamatorias. Ese fue el comienzo para un grupo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y hasta el final del siglo XIX se comenzaron a descubrir otros grupos de fármacos, que fueron evolucionando muy rápidamente, como los derivados arilacéticos y los oxicams.

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

DEFINICION DE AINES

Los antiinflamatorios no esteroideos o AINES son fármacos con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético por lo que reducen los síntomas de la inflamación, alivian el dolor y la fiebre. El término no-esteroideo se refiere a que los efectos clínicos son similares a los de los corticoides pero no las acompañan las consecuencias secundarias que caracterizan a estos. Como analgésicos se caracterizan por no pertenecer a la clase de los narcóticos y actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas.

MECANISMO DE ACCION

Los fármacos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos son agentes terapéuticos que se usan para tratar la inflamación y el dolor, mediante la inhibición de las prostaglandinas impidiendo la acción de la enzima ciclooxigenasa, estas drogas comparten acciones farmacéuticas muy semejantes como:

1. **Acción analgésica:** Cuando se usan como analgésicos, éstas drogas suelen ser efectivas solo contra el dolor de intensidad baja o moderada, aunque sus efectos máximos son mucho menores, carecen de las acciones indeseadas sobre el sistema nervioso central que son frecuentes con los opiáceos, incluyendo depresión respiratoria y el desarrollo de dependencia física. Los AINES no cambian la percepción de las modalidades sensitivas, excepto la del dolor, éste puede ser post quirúrgico crónico o el que surge a causa de la inflamación y es muy bien controlado con esos agentes, mientras que no suelen aliviar el dolor que se origina en una víscera hueca.
2. **Acción antipirética:** Como antipiréticos los AINES reducen la temperatura corporal en los estadios febriles. Aunque todas estas drogas son antipiréticas y analgésicas, algunas no son apropiadas para uso de rutina o prolongado debido a su toxicidad, como la fenilbutazona, derivado pirazolonico, que puede conducir a anemia aplásica.
3. **Acción antiinflamatoria:** Estas drogas encuentran su principal aplicación clínica como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de los trastornos músculo – esquelético, como artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante. En general, solo brindan alivio sintomático del dolor y la inflamación asociada con la enfermedad, reduciendo el progreso de la agresión patológica a los tejidos durante episodios graves.

EFFECTOS ADVERSOS

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, éstas drogas tienen en común varios efectos indeseables. Entre ellos, el más frecuente es la propensión a inducir alteraciones ulcerosas gástricas e intestinales con tendencia variables de acuerdo al tiempo de uso y dosis, que se acompañan a veces por anemia como resultado de la pérdida sanguínea. El daño gástrico producido por estos agentes puede deberse a no menos de dos mecanismos diferentes.

Aunque la irritación local por su administración oral permita la retrodifusión de ácido hacia la mucosa gástrica e induce daño tisular, también la vía parenteral puede ocasionar daño y sangrado. Esto parece estar correlacionado con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas gástricas, en especial el PGE y PG12 que inhiben la secreción ácido gástrica por el estómago

y promueven la secreción de mucus citoprotector en el intestino; la inhibición de su síntesis puede hacer al estomago más susceptible al daño.

Otros efectos colaterales de estas drogas que tal vez dependan del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas incluyen alteraciones en la formación plaquetaria, prolongación de gestación o trabajo de parto espontáneo y cambios en la función renal.

La función plaquetaria parece perturbarse por que estas drogas evitan la formación de tromboxano A2 por las plaquetas, que es un poderoso agente agregante. Esta acción es responsable de la tendencia de estas drogas de aumentar el tiempo de sangría. Como ya se mencionará, estos fármacos son inhibidores, particularmente efectivos, de la función plaquetaria, este "efecto colateral" ha sido explicado en el tratamiento profiláctico de los trastornos trombo embólicos. La prolongación de la gestación por AINEs se ha demostrado en animales de experimentación y en mujeres.

Las prostaglandinas de las series E y F son agentes útero trópicos potentes y el útero aumenta su biosíntesis en forma notable en las horas que preceden al parto. Por ello se ha teorizado que las prostaglandinas tienen un papel importante en la iniciación y progresión del trabajo del parto y el parto mismo.

Estos AINEs tienen poco efecto sobre la función renal de los seres humanos normales, tal vez porque la producción de prostaglandinas vasodilatadoras solo tiene un papel menor en los individuos con carga de sodio normal, éstas drogas disminuyen el flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática con ascitis o nefropatía crónica o en aquellos que están hipovolemicos por cualquier razón

en estas circunstancias puede precipitarse una insuficiencia renal aguda.

En todos estos cuadros, la perfusión renal es más dependiente de las prostaglandinas que causan vasodilatación y que pueden oponerse a las influencias vasoconstrictoras de la noradrenalina y la angiotensina II que resultan de la acción de los reflejos presores.

Además de los efectos hemodinámicos en el riñón, también promueven la retención de sal y agua mediante la reducción de la inhibición inducida por las prostaglandinas sobre la reabsorción de cloruros y la acción de hormona antidiuretica. Esto puede causar edema en algunos pacientes que son tratados con estas drogas; también puede reducir la efectividad de los regímenes antihipertensivos. Estos agentes promueven hiperpotasemia mediante varios mecanismos, incluyendo el aumento de la reabsorción de K⁺, como resultado de la disminución de la disponibilidad de sodio en los túbulos distales y de supresión de la secreción de renina inducida por las prostaglandinas.

El último efecto puede ser responsable en parte de la utilidad de estas drogas en el tratamiento del síndrome de Bartter, que se caracteriza por hipopotasemia, hiper-reninemia, hiperaldosterismo, hiperplasia yuxtglomerular, normotension y resistencia al efectopresor de la angiotensina II. La producción excesiva de las prostaglandinas renales puede tener un papel importante en la patogenia de este síndrome.

A continuación se presentan tablas comparativas que describen a los derivados arilaceticos y oxicams.

DERIVADOS ARILACETICOS

Este grupo de derivados arilacéticos o fenilacéticos en especial puede producir efectos no deseados como toxicidad renal, toxicidad hematológica y reacciones de hipersensibilidad. Los fármacos de este grupo son:

FARMACO	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Diclofenaco sódico	50, 75 o 100 mg. Dos veces al día	25 mg. Dos veces al día
Diclofenaco potásico	50 o 100 mg. Dos veces al día	30 mg. Dos veces al día
Alclofenac	100 mg. Dos veces al día	No se administra en niños
Fentiazaco	100 mg. Dos veces al día	No se administra en niños

Fuente: Elaboración propia

TABLA COMPARATIVA EN TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

ENFERMEDAD	Dic Na	Dic K	Alc	Fent
Artritis reumatoidea	+	+	^	^
Osteoartritis	*	*	^	*
Espondilitis anquilosante	*	+	*	*
Lesiones musculo esqueléticas	+	+	*	+
Dolor postquirurgico	*	+	+	^

Fuente: elaboración Propia

Dic Na= diclofenaco sódico
 Dic K = diclofenaco potásico
 Alc = alclofenaco
 Fent= fentiazaco
 Bueno=^ ; Muy bueno=* ; Excelente= +

TABLA DE EFECTOS ADVERSOS DE DERIVADOS ARILACÉTICOS

Efecto adverso	Dic Na	Dic K	Alc	Fent
Úlceras gástricas	Si	Si	Si	Si
Asma	Si	No	No	No
Rinitis	No	No	Si	Si
Hipertensión arterial	Si	Si	Si	Si
Cefaleas	No	No	Si	No
Alteraciones del tiempo de coagulación	No	No	No	Si

Fuente: Elaboración propia

DERIVADOS DE LOS OXICAMS

Por otro lado los oxicams son un grupo de AINEs quienes poseen un tiempo de vida prolongado, y de la misma forma su eliminación se produce lentamente.

FARMACO	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Piroxicam	20 mg. Una sola vez al día	10mg una sola vez al día
Meloxicam	15 mg. Una sola vez al día	7.5 mg una sola vez al día
Tenoxicam	20 mg. Una sola vez al día	No se recomienda su uso
Lornoxicam	4, 8 mg. Una sola vez al día	No se recomienda su uso

Fuente: Elaboración propia

TABLA DE EFECTOS ADVERSOS DE DERIVADOS OXICAMS

Efecto adverso	Pir	Mel	Ten	Lor
Dolor abdominal	Si	Si	Si	Si
Estomatitis	No	Si	No	No
Úlceras gingivales	Si	Si	No	No
Nauseas	Si	No	Si	No
Prurito	No	No	Si	No
Alegría en intolerantes a la lactosa	No	No	No	Si

Fuente: Elaboración propia

Pir= Piroxicam; Mel= Meloxicam ; Ten = tenoxicam ; Lor = Lornoxicam

BIBLIOGRAFIA

1. Baños Díez J. y Farré Albaladejo M. Principios de farmacología clínica, 1^{ra} edición. Editorial Masson, España – Barcelona, 2002:15 – 17, 30, 31.
2. Flores J. Farmacología humana. 4^{ta} edición. Editorial Masson. España – Barcelona, 2005: 58 - 61
3. Goodman y Gilman. Bases de la terapéutica farmacológica. 11^{ra} edición. Editorial McGraw Hill. USA. 2006: 261 - 264
4. Katzung B. Farmacología básica y clínica, 10^{ma} edición, McGraw - Hill Lange. USA – San Francisco, 2006: 177 - 180
5. Litter. Farmacología experimental y clínica. 7^{ma} edición. Editorial Ateneo. Argentina – Buenos Aires, 1986: 89 - 92
6. Loza E. Aines en la práctica clínica: lo que hay que saber. Madrid, España. 2011. http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35n3AINEs.pdf. Fecha de Acceso: 19 de septiembre 2012.
7. Mendoza Patiño N. Farmacología médica. 1^{ra} edición. Editorial Panamericana. México DF. 2008; 55-57
8. Netter F.H. , Farmacologia ilustrada, 1^{ra} edición, editorial Icon Learning System, USA – New Jersey, 2005: 90 - 92
9. Cort R., Ponsoda X., Jover R.. Toxicidad del diclofenaco en los hepatocitos: el papel del metabolismo de la droga en la toxicidad de las células. 1999. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/986275> Fecha de acceso : 20 de septiembre 2012.
10. Yasushiro M., Haruka S., Toshiharu H.. Requerimientos estructurales para la hepatotoxicidad de antiinflamatorios no esteroideos: pruebas en hepatocitos de ratón. 1998. Visto en el link:

<http://jpet.aspetjournals.org/content/287/1/208.long> Fecha de acceso 20 de septiembre 2012.