



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavalle Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Rodolfo Rodríguez Carranza
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sierra Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXI, NÚMERO 4 JULIO - AGOSTO 2012

Contenido

La actualización médica continua y su relación con la calidad de la atención médica	1
Urticaria y Angioedema.....	2
Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos	5

LA ACTUALIZACIÓN MÉDICA CONTINUA Y SU RELACIÓN CON LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN MÉDICA

El mundo en las últimas dos décadas se ha visto afectado por múltiples cambios en los valores del conocimiento y en su complejidad, con un desarrollo sin igual en la ciencia y la tecnología, con importantes y trascendentes descubrimientos en la medicina y en la educación; ambos estrechamente relacionados. Lo cual plantea la necesidad de la renovación de los conocimientos acorde a las necesidades de formación y de desempeño de los profesionales de la medicina.

Se debe reconocer que la labor desarrollada en la modernización e incorporación de nuevos esquemas en salud y educación, no han dado los resultados esperados a pesar de los múltiples y continuos esfuerzos realizados. Por lo que se requiere de una nueva visión, que se sume al cambio y evite mantener patrones estereotipados.

Existen estudios que ponen de relieve las dificultades que se enfrentan dentro de las instituciones de salud, donde los aspectos laborales son barreras para la educación médica continua, ante la falta de una comunicación eficaz con las autoridades, el uso de métodos tradicionales para impartirla y la falta de recursos, como bibliotecas o medios de comunicación electrónica. Además de las características personales de los médicos quienes limitan su participación en los programas de desarrollo profesional como un ejemplo de la diversidad de problemas que enfrenta la educación médica continua.

La educación debe orientar a la transformación de las bases socioeconómicas y culturales, a la transformación progresiva del sujeto en su propia labor y a una acción colectiva más amplia, crítica y organizada, a la formación de grupos con mayor conciencia del proceso de cambio social, a los planes y programas educativos y de salud como instrumentos de organización y de formación de la colectividad a lo largo de su desempeño profesional –Programa Nacional de Salud, como ejemplo-.

En este sentido los profesionales de la salud requieren de una organización cuya práctica incorpore una visión preventiva, orientada a la comunidad, que cuente con una mayor pertenencia social, que considere la responsabilidad de la población en el auto cuidado de su salud, promoviendo estrategias en el cuidado del medio ambiente y estilos de vida saludables. Todo ello dentro de un marco de respeto a los derechos humanos. Sin olvidar que la calidad en la educación de los trabajadores de la salud, influye en la calidad y seguridad de la atención médica, la cual requiere incorporar nuevas y mejores estrategias para responder de manera efectiva a las necesidades y demandas de la población, teniendo en cuenta los conocimientos de los avances científicos y tecnológicos aplicables al quehacer cotidiano.

Se ha sugerido que la práctica médica efectiva requiere, entre otras cosas,

- Acoplar los principios básicos a la práctica clínica
- Anticipar los contenidos a la medicina del futuro
- Construir un marco conceptual de la práctica médica cotidiana
- Desarrollar aptitudes para comunicarse total y confiablemente con sus pares y pacientes
- Desarrollar en el paciente las competencias de auto cuidado y vida saludable
- Comprender las creencias y sentimientos del paciente para satisfacer sus expectativas
- Percibir al paciente como un ser integral individual dentro de una colectividad
- Organizar, interpretar y transferir información de las ciencias naturales
- Comprender el valor del método experimental y de la validez de una hipótesis
- Incorporar como cultura médica el concepto de la educación a lo largo de la vida

Es necesario impulsar la capacitación del médico, para mejorar su competitividad; por ello es conveniente que se incorpore a los procesos de educación continua con los métodos, técnicas e instrumentos actuales, que le permitan aprender, pensar, hacer y convivir diferente, acorde al mundo actual, en donde la influencia de las redes sociales es una nueva oportunidad para su desarrollo, así como la comunicación del conocimiento a través del internet y la obtención de la información de múltiples orígenes, aspectos todos ellos relevantes del mundo en que nos desenvolvemos actualmente.

Cierto es que en el mundo y los que en el vivimos, incluyendo a los médicos, estamos mejor informados, pero ello no quiere decir que estemos mejor formados, esa es precisamente la tarea: incorporar el conocimiento médico y científico necesario que genere una cultura de servicio, que establezca los criterios para una mejor atención y que favorezca que la población tome decisiones adecuadas y participativas en el cuidado de su salud. Donde los trabajadores de la salud y la población general desarrollen una vida saludable, conscientes de que el bienestar social es parte fundamental de la prosperidad y estabilidad económica de nuestro país.

Es pues de esperar que la educación médica continua sea demandada por los médicos en particular y ofertada por las organizaciones y agrupaciones especializadas en ella; como una oferta con mejores alternativas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que están afectando el panorama epidemiológico de nuestro país, región y entorno particular. Introducir nuevos modelos para la toma de decisiones, incorporar metodologías de la teoría del cambio basadas en las guías clínico terapéuticas y en las evidencias clínicas aceptadas. Los cambios en la metodología de la práctica médica, en la forma de hacer el diagnóstico y sus diversas opciones de tratamiento hace indispensable el promover cambios en

el formato de la Educación Médica Continua; donde se favorezca el uso de las nuevas tecnologías, en beneficio del tiempo y oportunidad en el diagnóstico y tratamiento, lo cual redundará en ahorro en el gasto en salud, que a su vez contribuirá en forma directa a mejorar la cobertura en salud así como una mejor y mayor distribución de los recursos.

Esto solo se logrará con la experiencia médica como eje para la toma de decisiones, buscando evitar el exceso de información y favoreciendo el uso de la misma en forma efectiva y directa.

Idealmente la opción en éste momento es utilizar la tecnología de la información, que juega un papel muy importante en el desarrollo de esta nueva misión de la Educación Médica Continua que se suma al uso de las guías clínicas que son sin duda una herramienta que permite acotar y dirigir, de acuerdo a la evidencia médica, la aplicación del conocimiento y la toma de decisiones.

Hoy más que nunca habrá que considerar que tanto el Médico como el paciente están en contacto con la información, a través de los grandes buscadores de datos como Google, Yahoo, Hotmail y los específicos en temas médicos como Medline, Pubmed, Scielo, Latinindex entre los más comúnmente consultados. Sin que ello nos lleve a olvidar que existen otros más que estos especializados como: wikipedia, que ha conformado una nueva cultura de la información, no enciclopédica sí wikipédica.

En este punto la consulta de bibliotecas virtuales de libros y revistas, periódicas, con sistemas de alarma para puntos de interés a los cuales los médicos se hayan suscrito, son una de las ya múltiples herramientas que el interesado en la educación médica continua debe conocer y utilizar para su consolidación del conocimiento médico.

Faltaría hablar de los sistemas de información como los: “Textings, Blogs”, foros de opinión, la influencia de Facebook y Twiter como instrumentos de consulta rápida y específica para médicos, que los usuarios hasta ahora reportan con buenos resultados como una vía de comunicación e interactividad con pacientes y colegas; en interconsultas entre grupos afines o en la trasmisión de casos clínicos para opinión, que se suman al reto de la educación médica continua y oportuna.

El médico, al final, tendrá que aprender más al adicionar los métodos y técnicas que ahora le proporciona la tecnología informática en medicina, como una vía de educación médica continua a la cual no debemos de cerrar los ojos sino irnos preparando para asimilarla y posteriormente sumarnos.

Al final de toda esta oferta lo único que deseamos y esperamos es que la Educación Médica Continua, sea una forma de ser del médico, en donde tenga a la mano la posibilidad de integrar el conocimiento a su práctica profesional y con ello proseguir hacia una mejor calidad y seguridad de la atención médica en nuestro país.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

Introducción

La urticaria y el angioedema son manifestaciones clínicas que resultan de la activación de los mastocitos cutáneos; éstos se localizan principalmente alrededor de capilares sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. Inmediatamente después de la activación de los mastocitos se liberan mediadores inflamatorios tales como

histamina, las hidrolasas ácidas y además, en casos graves, ocurre liberación en cascada de citocinas, con ello la generación de leucotrienos lo que perpetúa la respuesta celular; todo lo anterior define a la hipersensibilidad inmediata. (Cuadro 1)

Tanto la urticaria como el angioedema pueden aparecer juntas o en forma aislada; se manifiestan por lesiones cutáneas con edema local

que no deja fovea, y además de la piel pueden aparecer en la mucosa respiratoria e intestinal.

Definiciones

Urticaria

Se llama así a la erupción cutánea consistente en pápulas circunscritas de borde eritematoso, elevado y serpinginoso, el centro es blanquecino y coalesce formando grandes habones, habitualmente las lesiones son transitorias y excepcionalmente persisten durante semanas o meses.

Angioedema

Éste es un proceso edematoso episódico, asimétrico que no deja fovea, afecta las capas profundas de la piel y el tejido celular subcutáneo; por lo general es indoloro y no produce eritema ni prurito; estas lesiones persisten frecuentemente más de 24 horas.

Fisiopatología

El principal mediador biológico es la histamina; al aplicarla en forma intradérmica se produce una lesión cutánea análoga al habón la cual desaparece espontáneamente en menos de 1 hora. Esta reacción se conoce como la triple respuesta de Lewis y se caracteriza por eritema, vasodilatación, edema que resulta de fuga vascular y prurito, debido a la activación de receptores en las células dendríticas y en las fibras C no mielinizadas de la epidermis. Puesto que la mayor parte de la histamina se almacena en los mastocitos y en menor cantidad en basófilos y neuronas del sistema nervioso central, son éstas las células protagónicas de la fisiopatogenia. Aquellas lesiones que permanecen por más de una hora se caracterizan por la presencia de mediadores vasoactivos, tales como la prostaglandina D2 y el factor activador de plaquetas. En el Cuadro I se resumen los cambios patológicos presentes en la urticaria y los mediadores asociados con su aparición.

Cuadro I. Cambios patológicos en la urticaria		
Manifestación clínica	Alteración patológica	Mediador
Edema	Aumento en la permeabilidad vascular	Histamina (H1) Prostaglandina D2 Factor Activado de plaquetas Bradicinina Leucotrienos C4, D4, E4
Rubor	Vasodilatación	Histamina (H1) Prostaglandina D2 Factor activador de plaquetas Leucotrienos C4, D4, E4
Prurito	Estimulación sensitiva nerviosa	Histamina (H1)

A diferencia de la urticaria, donde la respuesta principal es mediada por histamina, en el angioedema los principales mediadores son la bradicinina y los leucotrienos. El angioedema se induce mediante diversos mecanismos, entre ellos, los relacionados con la producción de la inmunoglobulina E (IgE) y con la activación de las células que tienen receptores para IgE; también interviene la activación del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa, la activación del sistema plasmático formador de cininas, y de manera preponderante la activación del sistema del complemento. Cualquier exceso en la activación de estos sistemas o en la falta de regulación obliga a investigar deficiencias genéticas en alguno de sus componentes pues además de ser identificables, tienen tratamientos específicos; algunos ejemplos se muestran en el Cuadro II.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una adecuada historia que haga énfasis en los antecedentes de exposición a alérgenos que pudiesen suscitar la aparición de lesiones urticarianas y angioedematosas; el Cuadro III contiene ejemplos de sustancias que inducen la degranulación de mastocitos.

Exploración física

La lesión elemental de la urticaria es el habón, caracterizado por pápulas o placas edematosas, rosadas o blanquecinas, pruriginosas, que aparecen en cualquier parte del cuerpo y cuya extensión es variable; suelen ser evanescentes y limitadas. Las lesiones antiguas desaparecen conforme surgen nuevas en un periodo de 12 a 36 horas y desaparecen sin dejar manchas residuales en la piel; en caso de

persistir por más tiempo en la misma localización debe sospecharse vasculitis urticariforme y conviene realizar una biopsia cutánea para precisar el diagnóstico. La urticaria crónica es aquella en la que las lesiones duran más de 6 semanas; puesto que el mecanismo detonador es difícil de identificar se suele decir que su etiología es "idiopática", pero cabe recordar que al acompañarse de artralgias debe averiguarse la posibilidad de hipocomplementemia, tanto genética como adquirida.

En ocasiones coexiste edema en la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo, se define así al angioedema; la localización de éste es variable, cuando ocurre en las vías respiratorias aunque sea en forma limitada, puede ser letal debido a la obstrucción de la vía aérea a nivel de la laringe; en la localización gastrointestinal las manifestaciones son dolor tipo cólico con náuseas y vómito. En la urticaria inducida por IgE, de manera característica aparecen en forma generalizada habones muy pruriginosos que desaparecen al retirar el alérgeno. Estos pacientes tienen riesgo aumentado de presentar reacciones anafilácticas fatales. La urticaria colinérgica generalmente se presenta en jóvenes y los principales estímulos detonadores son el aumento de la temperatura corporal, el ejercicio e ingesta de alimentos condimentados; se manifiesta en forma de habones de 1 a 2 mm de diámetro que predominan en el tronco.

El angioedema hereditario consiste en episodios recidivantes de edema del tejido celular subcutáneo sin prurito ni urticaria; se localiza frecuentemente en manos, pies y cara, afecta también a la mucosa intestinal y respiratoria, por lo que produce crisis de dolor

Cuadro II. Clasificación etiológica		
Urticaria		
De causa identificable	Idiopática	Mastocitosis
Inmunológica	Persistente	Mastocitosis sistémica
No inmunológica	Episódica	Mastocitoma: Urticaria pigmentosa Mastocitosis cutánea difusa Telangiectasia <i>macularis</i> eruptiva <i>perstans</i>
Factores mecánicos: Acuagénica Colinérgica Por frío Por contacto Presión Dermografismo Solar Vibratoria	Asociada a padecimiento: Anafilaxis Anafilactoide Pénfigo bulloso Eritema multiforme Vasculitis leucocitoclástica Enfermedad del suero <i>Lupus</i> eritematoso generalizado Síndrome viral	
Angioedema		
Angioedema sin urticaria Edema angioneurótico familiar (angioedema hereditario) debido a deficiencia de C1		Angioedema por fármacos Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Cuadro III. Secretagogos de los mastocitos		
Activadores inmunológicos	Activadores no inmunológicos	Mecanismo desconocido
Antígenos inductores de IgE: Alimentos Medicamentos Látex Anticuerpos IgG contra IgE (autoinmune): Anticuerpos anti-FcεRI Lectinas: Fresas Concanavalina A Neuropéptidos: Sustancia P Somatostatina Activadores del complemento: Medio de contraste radiológico Derivados sanguíneos Citocinas: IL-1, IL-3, IL-6 Factor activador de colonias de granulocitos-macrófagos Factores liberadores de histamina (HRF) Ligando de c-kit	Ionóforos Opiáceos Hormona adrenocortico-trópica Inhibición de la vía del metabolismo del ácido araquidónico: Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) Efecto directo sobre las células: Medio de contraste radiológico Péptidos: Medusas Langosta Proteína eosinofílica mayor Polimixina B Defensinas Mecánico: Presión Luz Agua	Alcohol Anfetaminas Bradicinina Ciprofloxacino Papaverina Rifampicina Tiamina Tiopental Tolazolina Vancomicina

abdominal tipo cólico intenso, diarrea, vómito y broncoespasmo. La elevación de estrógenos, los traumatismos y el estrés psicológico pueden desencadenar o exacerbar los episodios.

La causa habitual es el déficit real (tipo 1) o funcional (tipo 2) del inhibidor del componente C1 del sistema del complemento; el diagnóstico es muy sugerente en caso de existir antecedentes hereditarios. Los principales diagnósticos diferenciales con la urticaria son la dermatitis atópica y la dermatitis por contacto, en tanto que el angioedema debe distinguirse de la celulitis y el edema secundario a otras causas.

Exámenes complementarios

es muy útil determinar los niveles de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y los componentes C3 y C4 del sistema del complemento. La presencia de linfopenia en la biometría hemática y los anticuerpos

antinucleares por inmunofluorescencia sugieren causas inmunológicas. Debe realizarse biopsia si el diagnóstico de urticaria está en duda. El angioedema hereditario tipo 1 se confirma al demostrar la deficiencia de inhibidor de C1 (CIINH), en tanto que el tipo 2 requiere una prueba analítica que demuestre que la proteína C1 es disfuncional.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la eliminación del estímulo causal o la demostración de deficiencias genéticas. El manejo sintomático incluye antihistamínicos orales, algunos de los cuales se muestran en el Cuadro IV; los esteroides sistémicos se reservan para los casos refractarios al tratamiento y desde luego deben considerarse la detección y manejo de los múltiples efectos adversos. En los casos de urticaria autoinmune crónica podrá ser necesario el manejo especializado de metotrexate o de inhibidores de calcineurina tales como el tacrolimus y la ciclosporina A.

Cuadro IV. Antihistamínicos H1				
Fármaco	Actividad antihistamínica	Sedación	Actividad anticolinérgica	Dosis
Difenhidramina	+	++/+++	++	25-50 mg cada 4 a 6h (máximo 400 mg/día)
Ciproheptadina	+ / ++	+ / ++	+	4 mg cada 8h (máximo, 32 mg/día)
Hidroxizina	+++	0	0	100 mg cada 6h
Fexofenadina	++ / +++	0	0	60 mg cada 8-12h (máximo, 32 mg/día)
Loratadina	+ / ++	0	0	10 mg cada 24h

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Recientemente, se ha generado gran interés en conocer el mecanismo de acción y efectos colaterales de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Este documento revisa ambos aspectos y emite opiniones para que su prescripción sea útil y en la medida de lo factible lo menos deletérea posible.

Los AINEs derivan de dos compuestos comunes: los ácidos enólicos y los carboxílicos. (Cuadro I)

Los AINEs, independientemente de su estructura química, comparten un mismo mecanismo de acción. Cuando se lesiona un tejido, la α_2 -globulina y el quinínógeno plasmático se convierten en lisil-bradiquinina por medio de la enzima calicreína; posteriormente, la lisil-bradiquinina es convertida en el compuesto activo bradiquinina, el cual produce impulsos nociceptivos en los nervios periféricos cercanos al sitio de la lesión. La bradiquinina a más de ser un potente vasodilatador, estimula la producción de prostaglandinas;

Cuadro I. Clasificación de los AINEs		
Ácidos enólicos	Oxicams	Piroxicam
	Pirazolonas	Fenilbutasona
		Azapropasona
Ácidos carboxílicos	Ácidos acéticos	
	Indoleacético	Indometacina
	Piroleacético	Ketorolaco
	Fenilacético	Diclofenaco
		Sulindac
	Fenamatos	Ácido mefanámico
		Ácido flufenámico
	Salicilatos	Aspirina
		Aloxiplina
		Salsalato
		Difunisal
		Benorilato
	Propionatos	Ibuprofeno
		Naproxeno
		Ketoprofeno
Fenbufeno		
Fenoprofeno		
Flurbiprofeno		
Ácido tiaprofénico		

de ellas, especialmente la PGE2, sensibiliza las terminales nerviosas a la acción de la bradiquinina. Posteriormente la bradiquinina se degrada rápidamente en los tejidos por acción de la enzima convertidora de angiotensina, para que junto con otros péptidos participe en la respuesta inflamatoria caracterizada por dolor, edema tisular e hiperemia.

Es aquí donde actúan los AINEs, pues todos ellos son antagonistas de las prostaglandinas; éstas se han aislado de todos los tejidos y se sintetizan a partir del precursor inactivo llamado ácido araquidónico; esto ocurre bajo el control de la enzima sintetasa de prostaglandinas, comúnmente conocida como ciclooxigenasa. El ácido araquidónico es producido a partir de los fosfolípidos de la membrana celular bajo el influjo de la fosfolipasa A2.

El primer paso en la síntesis de prostaglandinas incluye la producción de las prostaglandinas precursoras G2 y H2, conocidas como endoperoxidasas cíclicas. Posteriormente, estos precursores se diferencian y producen un número de prostaglandinas activas dependiendo del tipo de tejido, la mayoría genera las prostaglandinas D2, E2 y F2α que participan en la inflamación, en la actividad del músculo liso, la secreción glandular, el tono de los vasos sanguíneos periféricos y la reabsorción ósea.

Por otro lado los tromboxanos (TXA2) son prostaglandinas específicas de plaquetas, se producen bajo el control de la sintetasa de tromboxano e inducen vasoconstricción, agregación y adhesión de plaquetas, incrementando así la trombosis. Bajo condiciones

fisiológicas normales y con el fin de prevenir la función anormal de trombos, el endotelio vascular, mediante la sintetasa de prostaciclina, produce un antagonista de TXA2 denominado prostaciclina (PGI2), entre cuyas funciones está generar vasodilatación, inhibir la agregación plaquetaria y mantener la integridad de la mucosa gástrica, lo que constituye una barrera frente al ácido gástrico. El ácido araquidónico, a través de la enzima lipoxigenasa, produce leucotrienos en los leucocitos. Los leucotrienos C y D4 se encargan de regular la broncoconstricción en reacciones alérgicas y anafilácticas.

Además de proteger la mucosa gástrica y ser importantes en la coagulación, las prostaglandinas son broncodilatadores y regulan el tono de los vasos sanguíneos renales con el fin de producir tasas de filtración glomerular constantes. En el riñón, particularmente la PGE2 y la PGI2, inducen vasodilatación; este mecanismo es importante cuando los niveles de vasoconstrictores sistémicos, tales como la renina, angiotensina y la norepinefrina están elevados; en consecuencia, el flujo sanguíneo renal se vuelve dependiente de la vasodilatación renal compensatoria mediada por las prostaglandinas.

Si este mecanismo se altera por el efecto del tratamiento con AINEs, el flujo sanguíneo renal puede disminuir considerablemente e incluso en algunos pacientes ser gravemente interrumpido.

El sistema de la ciclooxigenasa presenta dos isoformas: COX-1 y COX-2 (Cuadro II)

Cuadro II. Farmacocinética.				
	COX Selectivos	COX-2:COX-1	Tiempo de Vida Media (h)	Depuración
Ibuprofeno	No	1:1	2.4	4.4
Diclofenaco	No	1:1	2	15.6
Ketorolaco	No	1:1	5.4	2.3
Meloxicam	Moderado	10-13:1	20-22	0.5
Celecoxib	Alto	375:1	11	30
Rofecoxib	Alto	>800:1	17	7.2

La COX-1 es producida constitutivamente en todo el organismo, interviene en la producción de TXA2 en plaquetas, PGE2 en los riñones y PGI2 en las células endoteliales y en la mucosa gástrica.

Por su parte la COX-2 se encuentra en condiciones normales en determinados lugares (cerebro, corteza renal, aparato reproductor femenino y pulmón); y se expresa incrementando los macrófagos, las células endoteliales y los sinoviocitos, particularmente después de un trauma; este incremento es estimulado por citocinas y lipopolisacáridos. La COX-2 parece ser responsable de la producción de prostaglandinas durante la inflamación y se piensa que los efectos adversos que acompañan a los AINEs se deben a la inhibición de esas prostaglandinas, normalmente asociadas con el control homeostático. El efecto clínico de la analgesia parece ser mediado por la inhibición de la enzima COX-2.

Los AINEs tienen variedad de afinidades por las isoformas de COX y pueden clasificarse en selectivas, o no selectivas de COX-2. Los AINEs son usados terapéuticamente como analgésicos,

antipiréticos y antiinflamatorios; sin embargo, la disminución de la producción de prostaglandinas homeostáticas puede resultar en un número considerable de efectos adversos. (Cuadro III)

Consideraciones farmacocinéticas

Los AINEs son absorbidos por diferentes vías. La viabilidad oral es alta para la mayoría de los fármacos; se unen fuertemente a proteínas, lo cual se refleja en su volumen de distribución. La eliminación de estos fármacos varía, debido a la vida media de los compuestos; se metabolizan en el hígado y la excreción es principalmente renal, aunque algunos pueden ser excretados en las heces. (Figura 1)

Aplicaciones clínicas

Tradicionalmente, los AINEs se han utilizado en el tratamiento de la artritis debido a sus acciones anti-inflamatorias y analgésicas; se consideran más efectivos en el tratamiento del dolor somático, en comparación con el dolor visceral. Los diferentes AINEs varían

Cuadro III. Esquemas terapéuticos de AINEs de uso habitual.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS Y VIA	INTERVALO
ASS	500 – 1000 mg V.O.	4 – 6 horas
Ibuprofeno	200 – 400 mg V. O. o rectal	4 – 8 horas
Naproxeno	500 – 550 mg V.O. o 250 – 275 mg vía rectal	6 – 8 horas
Ketorolaco	10 mg V.O. o 30 mg I.V.	6 horas
Metamizol	575 mg. VO o 2000 mg I.V. o 1000 mg vía rectal	6 – 8 – 12 horas
Diclofenaco	100 – 150 mg VO o 100 mg vía rectal o 75 mg I.M.	8 – 12 horas.
Piroxicam	20 mg. VO	24 horas
Celecoxib	100 – 200 mg. VO	12 – 24 horas.

mucho en sus acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Pueden ser efectivos en cirugías menores ortopédicas u odontológicas como analgésicos solos; sin embargo, posterior a una cirugía mayor, como artroplastia articular o laparotomía, es raro que un AINE por sí solo produzca suficiente analgesia. De cualquier manera, mejoran la calidad de la analgesia producida por la administración concomitante de opioides, lo cual es relevante pues evita la sobredosis de estos últimos.

Los AINEs pueden aplicarse por vía tópica, oral, sublingual, intravenosa, intramuscular y rectal; sin embargo, algunos como el diclofenaco, pueden ser dolorosos por vía intramuscular y por lo tanto deben reservarse para pacientes inconscientes.

Los jarabes son una presentación atractiva para los niños, aunque la aspirina está contraindicada en niños menores de 12 años, debido a la posibilidad de desarrollar Síndrome de Reye. Por su parte la indometacina, el diclofenaco, el ketorolaco y el ibuprofeno se usan ampliamente en la práctica pediátrica.

Efectos adversos

A pesar de que los AINEs proveen una excelente analgesia, se asocian con un número considerable de efectos adversos:

a) Gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales se relacionan con la duración del tratamiento y el riesgo aumenta a partir del quinto día, particularmente en adultos mayores. Son comunes la dispepsia, náusea, diarrea, sangrado de vasos gástricos o duodenales, úlceras en la mucosa e incluso perforación; todo ello independientemente de la vía de administración. La incidencia se reduce al administrar protectores gástricos.

b) Respiratorios

La broncoconstricción y la eosinofilia pulmonar son complicaciones relativamente frecuentes, el asma inducido por aspirina ocurre sólo en 5% de los pacientes asmáticos, pero puede ser grave e incluso mortal; además, existe reacción cruzada con otros AINEs, por lo que se requiere vigilancia estrecha.

c) Renales

Los AINEs disminuyen la tasa de filtración glomerular y la excreción de sodio, lo que resulta en retención de líquidos. Aunque en jóvenes no es clínicamente significativo, puede ser suficiente para inducir insuficiencia cardíaca en pacientes con falla cardíaca. En pacientes con función renal alterada el uso de AINEs puede propiciar insuficiencia renal aguda; además, al bloquear la secreción de renina y reducir la concentración de aldosterona provocan elevación de potasio. Otras complicaciones, más bien raras, son la necrosis papilar y la fibrosis intersticial.

d) Hemostasia

Inhiben la producción de TXA₂ causando disminución de la agregación plaquetaria, lo que aunado al riesgo de erosión de la mucosa gastrointestinal, aumenta la incidencia de hemorragia gastrointestinal. La aspirina causa inhibición irreversible en el sistema de enzimas plaquetarias. El tiempo de sangrado es variable, depende de la vía de administración y del fármaco utilizado, particularmente las infusiones intravenosas de ketorolaco. En el caso de la aspirina, la normalización en el tiempo de sangrado puede requerir de 4 a 8 días.

e) Otros efectos adversos

Incluyen daño hepático, pancreatitis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y meningitis aséptica (esta última se presenta principalmente en asociación con enfermedades del tejido conectivo durante el tratamiento con AINEs).

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de la ECA: Los AINEs antagonizan los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA; el riesgo de falla renal o hiperkalemia incrementa en pacientes que reciben simultáneamente ambos medicamentos.

Anticoagulantes: Los niveles de warfarina aumentan si los pacientes reciben AINEs, ello se debe a la competencia por los sitios de unión a proteínas. El efecto en la terapia con heparinas de bajo peso molecular se afecta por la coadministración de AINEs.

Hipoglucemiantes: Los efectos de las sulfonilureas se incrementan con la coadministración de AINEs.

Bloqueadores beta: El efecto antihipertensivo se antagoniza.

Glucósidos cardíacos: La terapia concomitante con AINEs incrementa los niveles séricos de los glucósidos cardíacos.

Corticoesteroides: El riesgo de ulceración péptica con perforación o hemorragia se incrementa en pacientes que reciben ambos medicamentos.

Diuréticos: La nefrotoxicidad incrementa, debido a la disminución del volumen extracelular. El efecto diurético se antagoniza y puede elevar el potasio sérico.

Litio: La excreción de litio disminuye y en consecuencia pueden presentarse niveles tóxicos del mismo.

Fenitoína: Algunos AINEs reducen el metabolismo oxidativo e incrementan los niveles séricos de fenitoína; existe además gran afinidad de unión a proteínas, lo que impide la unión de la fenitoína con la albúmina.

Metotrexate: Los niveles de metotrexate se incrementan con la administración concomitante de AINEs. Esto se observa en tratamientos con grandes dosis del mismo y se debe a la competencia directa de la exudación renal de ambos medicamentos.

Figura 1

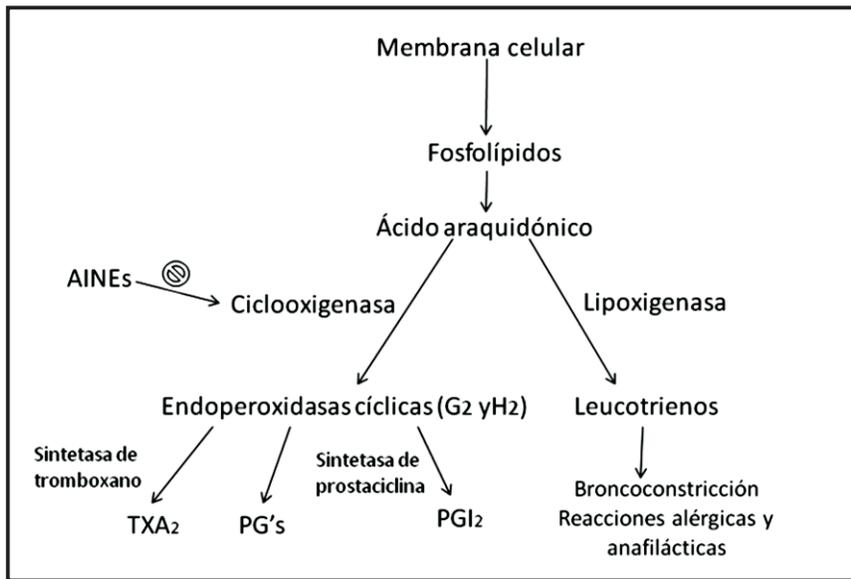
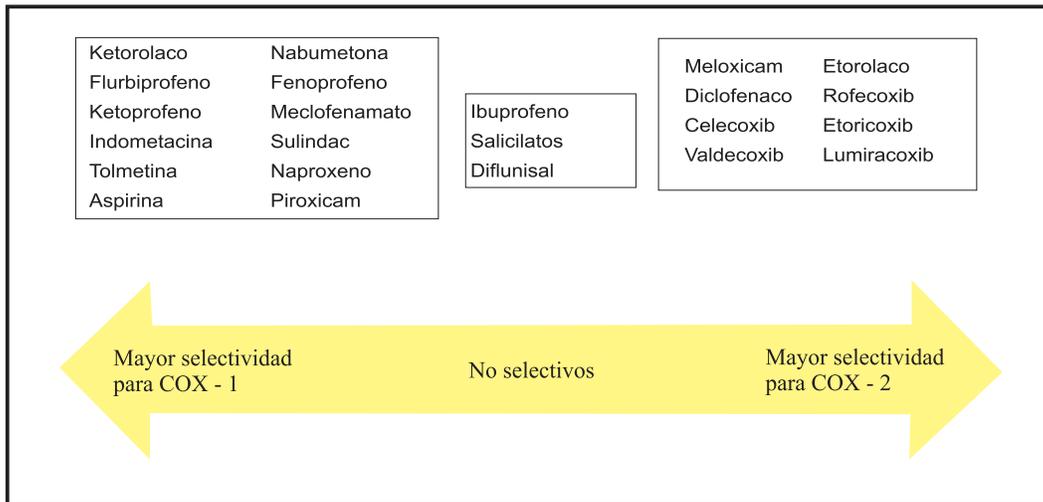


Figura 2



Aplicaciones clínicas de los fármacos selectivos de COX-2

Los fármacos selectivos de COX-2 se han utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis. En un principio, parecieron más efectivos que los AINEs tradicionales debido a la menor incidencia de efectos adversos; así, el Meloxicam aunque demostró ser efectivo para el manejo del dolor nociceptivo, a través del tiempo de uso no parece diferir en cuanto a la incidencia de efectos adversos comparados con los AINEs tradicionales. Por otra parte, el Celocoxib y el Rofecoxib, con mayor selectividad por la isoforma COX-2 que el Meloxicam, parecieron efectivos en el tratamiento de la artritis, pero a dosis terapéuticas y a largo plazo no están exentos

de efectos adversos. Por ejemplo, el tratamiento con Rofecoxib se asoció con diarrea, cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior y particularmente con infarto agudo al miocardio y eventos vasculares cerebrales.

Estudios recientes demostraron que aunque los nuevos fármacos COX selectivos disminuyen la incidencia de úlcera gástrica y no afectan la función plaquetaria, es importante considerar que tanto Celocoxib como Rofecoxib se han asociado con eventos cardiovasculares graves. (Figura 2)



**Mesa Directiva
2011 - 2012**

- | | |
|---|---|
| Dr. David Kershenobich Stalnikowitz
<i>Presidente</i> | Dr. Enrique Ruelas Barajas
<i>Vicepresidente</i> |
| Dr. Enrique Graue Wiechers
<i>Secretario General</i> | Dr. Javier Mancilla Ramírez
<i>Tesorero</i> |
| Dr. Francisco P. Navarro Reynoso
<i>Secretario Adjunto</i> | |

Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

Asistente Editorial

Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2012
Vol. XXI
No. 4