



EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AINES COX-2 SELECTIVOS EN EL MANEJO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS. REVISIÓN DE LITERATURA

Uruena, A, Llano, L, Gutierrez, S, Piza *
Palencia, R **
Parra, D ***

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar por medio de una revisión de la literatura los efectos adversos de los aines selectivos de la cox2 en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas. **MÉTODO:** se realizó una revisión de literatura de los efectos adversos de los aines selectivos de la cox2 en las enfermedades inflamatorias crónicas. Se analizaron 30 artículos científicos, los cuales se organizaron en una matriz bibliográfica y se procedió a analizar cada uno de ellos para identificar los efectos adversos más comunes. **RESULTADOS.** se encontró que las patologías más frecuentes se encuentran en órganos vitales como el corazón, estómago, riñón e hígado. **DISCUSIÓN:** De acuerdo a los resultados obtenidos en la matriz se demostró que los inhibidores selectivos de la cox2 han puesto en tela de juicio su eficacia ante los efectos adversos que producen, pues así como son medicamentos de un efecto favorable, también producen reacciones no deseadas que son significativas. **CONCLUSIÓN:** los efectos adversos de los aines cox 2 selectivos son más comunes en adultos y la frecuencia oscila entre el 4 y 12% de la población consumidora de estos medicamentos. **Palabras clave:** dolor, enfermedades crónicas, cox2, artritis, efectos adversos.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine by means of a revision of Literature selective the adverse effects of aines of cox2 in the handling of chronic inflammatory diseases. **METHOD:** a revision of Literature of selective the adverse effects of aine of cox2 was made in the chronic inflammatory diseases. 30 scientific articles were analyzed, which were organized in a bibliographical matrix and it was come to analyze each one of them to identify the more common adverse effects. **RESULTS.** one was that the frequent pathologies but are in vital organs like the heart, stomach, kidney and liver. **DISCUSION:** According to the results obtained in the matrix one demonstrated that the selective inhibitors of cox2 have put in judgment fabric their effectiveness before the adverse effects that produce, since as well as they are medicines of a favorable effect, also produce reactions nonwished that also they are significatives. **CONCLUSION:** the adverse effects of aines cox 2 selective ones are but common in adults and the frequency oscillates between 4 and 12% of the consuming population of these medicines. **Key words:** pain, chronic diseases, cox2, adverse arthritis, effects.

*Investigadores

** Asesor Científico

*** Asesor Metodológico

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas se caracterizan por tener una evolución lenta y duración de más de seis meses. Dentro de este gran grupo de patologías se encuentra la artritis reumatoide y la osteoartritis las cuales producen una inflamación de las articulaciones y limitan los movimientos. La osteoartritis es una de las enfermedades más común en personas de edad avanzada, Sin embargo la artritis afecta a personas de todas las edades¹.

Actualmente no se conoce una cura para este tipo de enfermedades reumáticas a excepción de la artritis infecciosa que es tratada con antibióticos. El objetivo del tratamiento es básicamente aliviar el dolor y disminuir la inflamación, mejorando de esta manera la calidad de vida del paciente. Entre los métodos paliativo son las terapias de frío-calor, inmovilización articular, masajes, estimulación eléctrica y acupuntura¹.

Dentro de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias crónicas se encuentran principalmente los AINES tradicionales, AINES COX-2 selectivos y cortico esteroides¹.

El uso prolongado de AINES no selectivos ha generado reacciones adversas tales como irritación gástrica, por esta razón han tenido una mayor acogida los denominados COXIBS(aines cox 2 selectivos) ya que con estos nuevos AINES han disminuido la aparición de estas patologías.

Su reciente aparición y utilización ha llevado a múltiples estudios que demuestran la aparición de otros efectos, por este motivo están siendo estudiados pues se sospecha de crear enfermedades cardiovasculares, enfermedad ulcerosa péptica e insuficiencia renal².

La presente revisión de la literatura resulta relevante para el lector, al encontrar la información basada en la evidencia científica recopilada en un documento estructurado y coherente, que ofrece información actualizada y pertinente respecto a los efectos indeseables que se producen ante la administración o acción de un determinado medicamento³.

Esta revisión de la literatura pretende explicar los efectos adversos de los inhibidores de la cox2 en las enfermedades inflamatorias crónicas bajo

pautas de un seguimiento estructurado en diferentes publicaciones que contribuyan con información valiosa de alteraciones y efectos indeseables de estos medicamentos en el paciente⁴.

Para esto se requiere un diagnostico adecuado de la enfermedad y un amplio conocimiento de los medicamentos y sus posibles efectos adversos, por lo tanto esta investigación tiene como fin, ofrecer al profesional con bases teóricas los efectos adversos que tienen los inhibidores selectivos de la cox2, dando a conocer las precauciones en el uso de estos AINES y también que tengan la posibilidad de advertir al paciente las posibles consecuencias que les traerá el consumo de estos medicamentos durante un tiempo prolongado¹.

El objetivo de la presente investigación fue determinar por medio de una revisión de la literatura los efectos adversos de los aines selectivos de la cox2 en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de literatura cuyo objeto de estudio fueron: los efectos adversos de los inhibidores de la cox2 en las enfermedades inflamatorias crónicas. La búsqueda de artículos científicos se realizó en las revistas indexadas relacionadas con el tema, entre ellas PubMed, Scielo, MEDLINE y BVS L, publicadas 1997-2010.

Para facilitar la búsqueda de información, se identificaron siguientes las palabras y frases clave o descriptores: dolor, enfermedades crónicas,cox2, artritis, efectos adversos.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: artículos originales de bases de datos indexadas, entre los años 1997 al 2010 y artículos en español e ingles.

Luego de definir la metodología para la búsqueda y selección de la información, ésta se sistematizó teniendo en cuenta las unidades de análisis establecidas en este proyecto, utilizando para ello una matriz bibliográfica diseñada donde se introdujeron los datos en los siguientes criterios: titulo del artículo, referencia, tipo de estudio,

población, método, resultados y resumen del artículo.

Las unidades de análisis definidas para el presente estudio fueron: Efectos adversos de los cox2, indicaciones de los medicamentos cox2, manifestaciones generales de las enfermedades inflamatorias crónicas y manejo clínico de la administración de los inhibidores de la cox2 en enfermedades inflamatorias crónicas.

En una última etapa, la información fue analizada, resaltando los avances y aportes más significativos en cuanto a los efectos adversos de los cox2 en las enfermedades inflamatorias crónicas.

Se analizaron los resultados de los diferentes artículos teniendo en cuenta la frecuencia en y efectos adversos reportados en la literatura.

RESULTADOS

Se analizaron 30 artículos científicos, analizados en diferentes unidades de análisis de la siguiente manera: frecuencia de los efectos adversos y efectos adversos reportados en la literatura.

Los efectos adversos de los aines cox 2 selectivos son comunes especialmente en pacientes adultos, la frecuencia de estos efectos oscilan entre 4 y 12 % en la población. (Ver tabla 2.)

Tabla 1. Frecuencia de los efectos adversos de los aines cox 2 selectivos reportados en diferentes países.

País	frecuencia	Artículos
E.E.U.U.	5 - 12%	15
España	4 - 7%	3
Francia	6 - 10%	2
Canadá	5 - 9%	2
Arabia saudita	4%	1
Holanda	8%	1
Inglaterra	6 - 10%	2
China	6%	1
Alemania	9%	1
Taiwán	3%	1
Brasil	5%	1

Los efectos adversos reportados en la literatura pueden clasificarse en 5 grupos:

gastrointestinales, cardiovasculares, renales, hepáticos y hematológicos.

Entre las patologías encontradas entre el grupo gastrointestinal esta las úlceras y las infecciones por H. pylori con una frecuencia del 43%

En el caso del efecto cardiovascular se encuentra el aumento de la presión arterial y la arterioesclerosis con una frecuencia del 30%

En cuanto a los efectos renales se encuentra el síndrome nefrotico como principal patología con una frecuencia del 12%

Entre las patologías encontradas entre el grupo hepático se encuentra las insuficiencia hepática como principal patología con una frecuencia del 9 %

Por último se encuentra el grupo del efecto hematológico teniendo como patología el trombo embolismo con una frecuencia del 6 %

Tabla 2. Efectos Adversos de los aines cox 2 selectivos reportados en la literatura

Efecto adverso	patología	edad	frecuencia
Gastro-intestinal	Úlceras Inf. H. pilory	Adulta	43 %
Cardio-vascular	Hipertensión arterioesclerosis	Adulta	30 %
Renal	Síndrome Nefrotico	Adulta	12 %
Hepáticos	Insuf. hepatica	Adulta	9 %
hematológicos	Trombo- embolismos	Adulta	6 %

DISCUSION

Esta revisión muestra que los efectos adversos de la cox2 en enfermedades inflamatorias crónicas se evidencian en porcentajes significativos en los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales⁶.

A nivel gastrointestinal, los aines tradicionales han tenido un seguimiento intensivo por producir úlceras gástricas, sin embargo los cox2 selectivos

de acuerdo a las investigaciones recogidas en la exploración de los artículos, demostraron en un porcentaje de 43% de efectos indeseables gastrointestinales. Esto muestra que los efectos adversos se disminuyen al manejar las enfermedades inflamatorias crónicas, como en el sistema gastrointestinal mas no se abstienen las aparición de efectos no deseados⁷.

En el sistema cardiovascular presenta un porcentaje significativo a la hora de su evaluación en la investigación pues la administración de estos medicamentos con frecuencia aumenta la presión arterial en el tratamiento farmacológico de la arterioesclerosis⁸. El consumo de estos medicamentos en pacientes comprometidos directamente con el sistema cardiovascular altera y aumenta las complicaciones por su efecto directo, al aumentar la presión arterial llegando a producir un infarto del miocardio⁸. Esto demuestra que existe un riesgo importante a la hora prescribir estos⁸.

Tanto el sistema renal, hepático y hematológico presentan un nivel de evidencia vago en los efectos adversos por lo cual no se discute su relevancia en esta investigación, es importante resaltar sin embargo que los cox2 producen efectos indeseables de acuerdo al compromiso sistémico que presente el paciente⁸.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la matriz se demostró que los inhibidores selectivos de la cox2 han puesto en tela de juicio su eficacia ante los efectos adversos que producen, ya que así como son medicamentos de un efecto favorable, también producen reacciones no deseadas que también son significativas⁹.

CONCLUSIONES

Los efectos adversos de los aines cox2 selectivos son comúnmente reportados entre la población adulta pues es esta población con susceptibilidad a tener enfermedades inflamatorias crónicas tratadas con estos aines.

Dentro de los países con mas prevalencia en efectos adversos reportados es EEUU. El rango de la prevalencia de estos efectos está entre 4 y 12%.

Entre los principales efectos adversos reportados en este estudio fue los efectos gastrointestinales, seguidos por los cardiovasculares, renales, hepáticos y por último los efectos hematológicos.

RECOMENDACIONES

Aun así y pese a que parece demostrado la seguridad de estos aines cox2 selectivos, se cree que deberían hacer mas estudios al respecto, para conocer la tolerancia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas para así evitar efectos adversos en pacientes tratados con estos analgésicos

REFERENCIAS:

1. Kirstin Stricker, Sue Yu, and Gerhard Krammer, A 6-week, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, clinical safety study of lumiracoxib and rofecoxib in osteoarthritis patients, 2008; 9: 118.
2. Emery P , Zeidler H , Kvien T , Guslandi M , Naudin R , Stead H. Celecoxib versus diclofenac long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison 1999; 35 4 : 2106 – 11.
3. Adverse Cardiovascular Effects of the Coxibs Jean-Michel Dogné,, Claudiu T. Supuran, and, Domenico Pratico Adverse Cardiovascular Effects of the Coxibs, Journal of Medicinal Chemistry 2005 48 (7), 2251-2257.
4. J Deeks, Lesley A Smith, Matthew D Bradley Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials 21 September 2002.
5. Bianchi M, Brogginini M. A Randomised, Double-Blind, Clinical Trial Comparing the Efficacy of Nimesulide, Celecoxib and Rofecoxib in Osteoarthritis of the Knee Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Milan, Italy, Drugs. 2003;63 Suppl 1:37-46.
6. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, Tate GA, Molina J. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis 2002 Jun 22;324(7352):1488-92.
7. J Deeks, Lesley A Smith, Matthew D Bradley Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials
8. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis 2002 Jun;51(6):530-7.
9. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular Risk Profile of Antirheumatic Agents in Patients with Osteoarthritis and

Rheumatoid Arthritis Drugs 2002;62(11):1599-609.

10. Bannwarth B, Trèves R, Euler-Ziegler L, Rolland D, Ravaud P, Dougados M. Adverse Events Associated with Rofecoxib Therapy Results of a Large Study in Community-Derived Osteoarthritic Patients Drug Saf. 2003;26(1):49-54

11. Tavakoli M. Modelling Therapeutic Strategies in the Treatment of Osteoarthritis 2003;21(6):443-54.

12. Duffy T, Belton O, Bresnihan B, FitzGerald O, FitzGerald D. Inhibition of PGE2 Production by Nimesulide Compared with Diclofenac in the Acutely Inflamed Joint of Patients with Arthritis 2003;63 Suppl 1:31-6.

13. Crofford LJ. Clinical Experience with Specific COX-2 Inhibitors in Arthritis 2000 Nov;6(17):1725-36.

14. Joshua FF, Oakley SP, Major GA. Impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on anti-ulcer medication and non-steroidal anti-inflammatory drug use in

patients with rheumatic disease Intern Med J. 2004 Apr;34(4):153-61.

15. Kivitz AJ, Nayiager S, Schimansky T, Gimona A, Thurston HJ, Hawkey C. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers associated with lumiracoxib compared with ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis 2004 Jun 1;19(11):1189-98.

16. Fenton C, Keating GM, Wagstaff AJ. Valdecoxib A Review of its Use in the Management of Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Dysmenorrhoea and Acute Pain 2004;64(11):1231-6

17. Hawkey CJ, Farkouh M, Gitton X, Ehram E, Huels J, Richardson P. Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial of lumiracoxib – study design and patient demographics 2004 Jul 1;20(1):51-63.

18. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial 2004 Aug 21-27;364(9435):665-74.

19. Steen KS, Lems WF, Dijkmans BA. Questionnaire on NSAID Gastropathy among Dutch Rheumatologists 2000;19(3):193-4.

20. Chang DM, Young TH, Hsu CT, Kuo SY, Hsieh TC. Endoscopic Comparison of the Gastroduodenal Safety and the Effects on

Arachidonic Acid Products between Meloxicam and Piroxicam in the Treatment of Osteoarthritis, 2001;20(2):104-13.

21. Fajardo M, Di Cesare PE. Disease-modifying therapies for osteoarthritis : current status. 2005;22(2):141-61.

22. J. L. Montastuc Æ V. Bongard Æ M. Lapeyre-Mestre Perception of the risk of gastrointestinal adverse drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (including coxibs): differences among general practitioners, gastroenterologists and rheumatologists Eur J Clin Pharmacol (2003) 59: 685–688

23. Marc C. Hochberg, COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Arthritis: A Rheumatologist Perspective *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2005, 5, 443-448

24. KEAN. F, BUCHANAN W. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective *Inflammopharmacology*, Vol. 13, No. 4, pp. 343–370 (2005)

24. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. 2006 Feb;101(2):311-7.

25. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.

26. Baraf HS. Efficacy of the newest COX-2 selective inhibitors in rheumatic disease. 2007;13(22):2228-36.

27. Wong M, Jiang BY, McNeill K, Farish S, Kirkham B, Chowienzyk P. Effects of selective and non-selective cyclo-oxygenase inhibition on endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. 2007 Jul-Aug;36(4):265-9.

28. Pavelka K. Symptomatic treatment of osteoarthritis: paracetamol or NSAIDs?, 2004 Oct;(144):5-12.