

El Loxoprofeno en el Tratamiento del Dolor

Autor:

Dr. José Luis Gutiérrez
García.

Subjefe del CNCTD,
Hospital General de
México.

La lectura consistente y la actualización con que se cuente antes de recetar cualquier fármaco por indefenso que éste aparente ser, asegurarán la salud de los pacientes y ayudarán a diferenciar el uso del medicamento para los muy variados casos patológicos.

El reciente interés en áreas de la medicina como la alología está plenamente justificado por el propósito de aliviar uno de los síntomas más temidos por la humanidad, el dolor, pero también exige constantes logros en el terreno de la investigación farmacológica a fin de contar con alternativas útiles y seguras en el abordaje de los síndromes dolorosos.

Es indudable que en el campo de los analgésicos antiinflamatorios (AINE's) se han desarrollado nuevos fármacos que ofrecen resultados iguales o superiores a los ya tradicionales debido a sus mecanismos de acción, los cuales bloquean preferencialmente enzimas específicas que participan en la fisiopatología de los procesos inflamatorios y cuya presencia, por lo tanto, es inducida de manera secundaria al daño de los tejidos, dejando con poca repercusión a las enzimas constitutivas, que juegan un papel muy importante en ciertos fenómenos fisiológicos.¹²

Resulta entonces que los fármacos COX 2, denominados así por su predominante bloqueo de la enzima ciclooxigenasa 2, tienen características farmacológicas muy deseables para los médicos y sus pacientes, ya que mejoran notablemente el dolor y todos los signos de inflamación que pueden estar agregados, con mínimos efectos sobre funciones como la tasa de filtración glomerular, la perfusión renal, o bien, la producción de moco protector para la mucosa gástrica, todas ellas consideradas responsables de la COX 1 o ciclooxigenasa 1.

Actualmente el uso de AINE's ha ido en aumento en los procesos reumatológicos, por ejemplo, en los dolores crónicos, cólicos renales y biliares, dismenorrea, en el tratamiento coadyuvante de los fenómenos ➔

Bibliografía

1. Harada Y et al. J Clin Therap Med;85 (5):1205,1992
2. Lizuka Y et al. Jpn Pharmacol Ther 14(8)
3. Kawai S. Inflamm Res 47 (suppl 2):S102-S106,1998
4. Matsuda K et al. Biochem Pharmacol 33:2473-8,1984
5. Matsuda K et al. Japanese Journal of Inflammation 2:263-6,1982
6. Misaka et al. Pharmacometrics 21(5):753-71,1981
7. Mitchell JA, Evans TW. Inflamm Res 47 (suppl 2):S88-S92,1998
8. Nobenaga T (ed.) Clinical Aspects of NSAIDs. Union Ace, 1987
9. Tanaka Y et al. Chemical Pharmaceutical Bulletin 32:1040-8,1984
10. Tanak Y et al. Japanese Journal of Inflammation (Ensho) 3:151-5,1983
11. Yamagushi T et al. Jpn J Inflamm 3:63-7,1983
12. Seibert K et al. Adv Exp Med Bio 400:167-70,1997
13. Cryer B, Feldman M. Am J Med 104 (5):413-21,1998

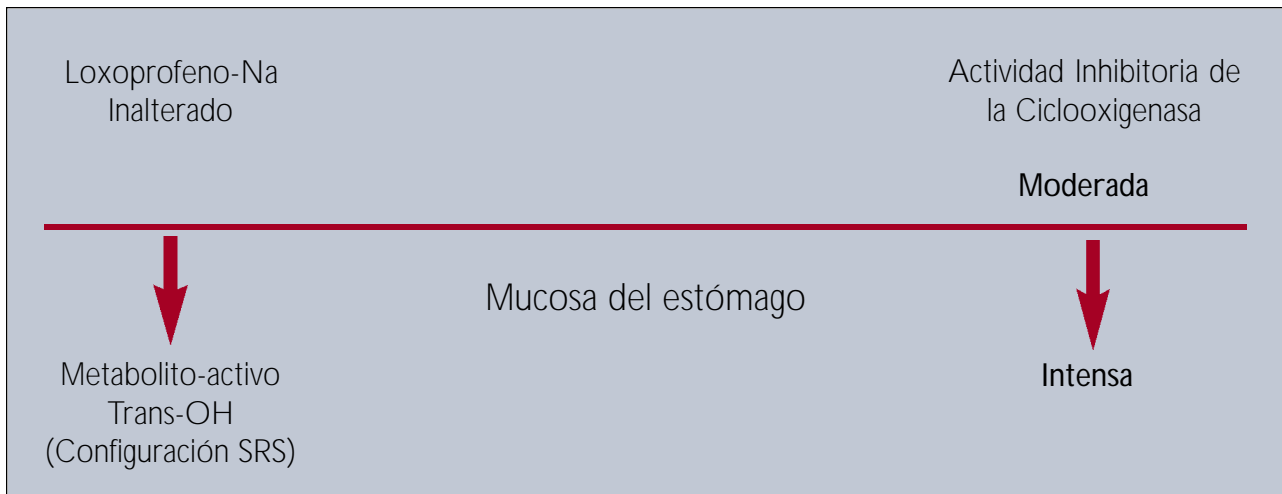


Figura 1. Mecanismo de absorción de una sustancia prodroga (no activa) a través de la mucosa gástrica, convirtiéndose posteriormente en un fármaco activo.

infecciosos y aun en aquellos dolores de origen neoplásico. Los AINE's que pertenecen al grupo de los derivados del ácido propiónico son una alternativa útil, eficaz y bien tolerada, especialmente aquellos que por su peculiar mecanismo en el inicio de acción son considerados fármacos prodroga.⁸

Farmacología

La oportunidad de elegir medicamentos de acuerdo a su mecanismo de acción implica mayor especificidad e indudablemente retribuye en beneficio del paciente, tal es el caso de los fármacos que tienen la propiedad de ser preferenciales o selectivos, dependiendo del tipo y grado de bloqueo de las enzimas ciclooxygenasas. Por otro lado, se encuentra la clasificación de drogas en activas o inactivas, estas últimas llamadas prodrogas debido a que comienzan a actuar una vez que han sido absorbidas a través de la mucosa gástrica. Es precisamente dicha cualidad la que determina un gran porcentaje de seguridad en el uso a largo plazo,³ pues, como se sabe, la mayoría de las personas que requieren de medicamentos antiinflamatorios deben utilizarlos por tiempos prolongados, situación temida por los médicos dado el gran índice de complica-

ciones (principalmente gástricas) que esto representa.¹³

Cuando el loxoprofeno se administra es una sustancia no activa, por lo que no tiene efecto sobre la mucosa gástrica, evita el fenómeno de retrodifusión del ácido gástrico,¹³ frecuentemente observado con otros medicamentos antiinflamatorios, y con ello se impide el daño directo a la mucosa del estómago. Por otro lado, al verse poco afectada la producción de moco protector, los daños se minimizan y al rebasar la barrera de la mucosa, la sustancia se convierte en una sustancia activa, siendo entonces absorbida (Figura 1).

Por lo que respecta al mecanismo de acción de loxoprofeno, este fármaco se ubica en el grupo de bloqueadores preferenciales de la enzima COX 2, ya que el bloqueo ocasionado por éstos no es específico de dicha enzima (afectan en un grado menor a la enzima COX 1), consecuencia común del uso de todos los AINE's. Se considera que no existen hasta ahora medicamentos altamente específicos que sólo inhiban a la enzima inducida COX 2 (Figura 2).

Sobre este mismo tema, algunos autores como Michel y Evans⁷ concluyen que la COX 2

puede producir mediadores inflamatorios que determinan los mismos efectos benéficos de la COX 1, y que los inhibidores altamente selectivos de la COX 2 pueden causar importantes efectos colaterales en los sistemas cardiovascular y digestivo, por lo cual los fármacos con selectividad moderada representan una opción más segura para los pacientes, particularmente aquellos con problemas cardiacos previos.

Después de su administración oral, loxoprofeno es absorbido rápidamente alcanzando niveles sanguíneos máximos en un periodo de 30 minutos a una hora, lo cual indica la absorción uniforme del medicamento en el tracto gastrointestinal. Este fármaco, al igual que otros AINE's, se liga intensamente a las proteínas plasmáticas y más precisamente a la albúmina. La distribución de loxoprofeno a nivel tisular es rápida y generalizada. Órganos como riñón, hígado, pulmón y corazón destacan debido a que en ellos fue encontrada una concentración mayor; por el contrario, el cerebro registró la menor concentración, signo de una baja transferencia del loxoprofeno a través de la barrera hematoencefálica, con lo que disminuyen los posibles efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).

Una vez que la permeabilidad capilar aumenta en los sitios locales de la inflamación, loxoprofeno ligado a la albúmina es rápidamente distribuido a dichos sitios. Tal concentración fue suficiente para suprimir la producción de prostaglandinas en el exudado.

Por otra parte, el metabolismo de loxoprofeno (una vez que es absorbido) tiene lugar en el hígado, donde es convertido por la carbonil-reductasa en trans-OH (forma activa) y cis-OH (forma inactiva).⁴⁻⁵ Después de ser metabolizado, el fármaco es eliminado, principalmente por la vía renal. Una parte del mismo es excretado en forma inalterada. Los metabolitos urinarios fueron en orden decreciente (loxoprofeno sódico > trans-OH > cis-OH). La excreción urinaria está casi completa a las 12 horas de haberse administrado la dosis, de modo que se puede afirmar que su eliminación ocurre rápidamente en el ser humano.⁹⁻¹⁰

Tras haber estudiado exhaustivamente la toxicidad y seguridad del loxoprofeno, se sabe que cuenta con índices de seguridad amplios, especialmente si se compara con analgésicos como el ketoprofeno. Por ello, diversos autores han concluido que loxoprofeno es una droga segura en evaluaciones a corto y largo plazo. ➔

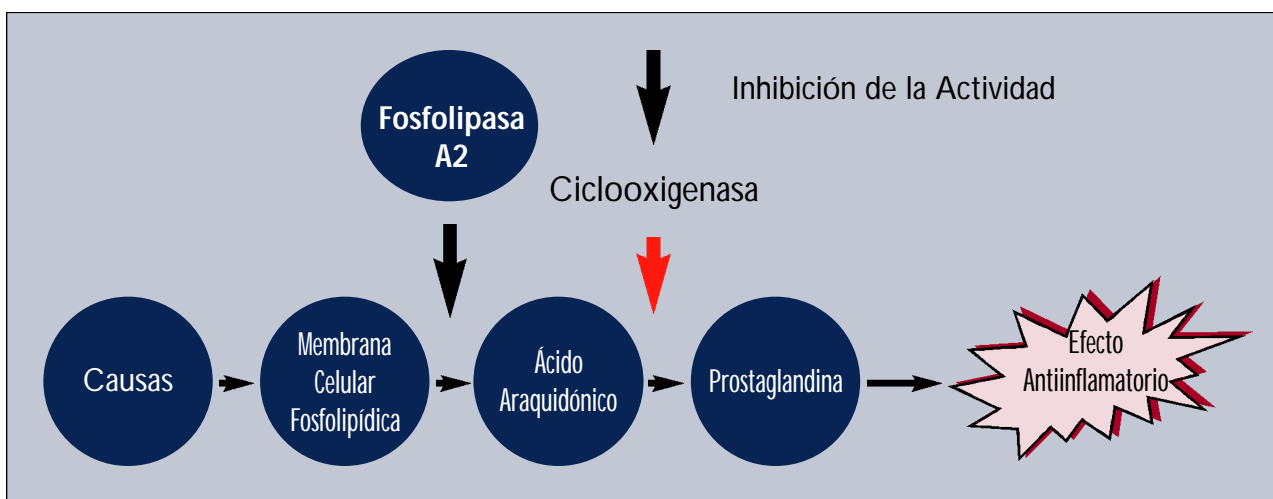


Figura 2. La acción de la forma activa del loxoprofeno (forma trans-OH) después de su absorción en el tracto digestivo permite la inhibición preferencial sobre la enzima COX 2, con lo cual disminuyen los efectos clínicos de la inflamación.

Todo lo hasta aquí comentado puede resultar de gran interés para el médico clínico, sin embargo, el presente artículo estaría incompleto si no se mencionan las tres principales cualidades farmacológicas de los AINE's con respecto a la sustancia que nos ocupa; la actividad analgésica es quizá la más importante, ya que se ha demostrado que loxoprofeno es de 10 a 20 veces más potente que otros AINE's convencionales como naproxeno, ketoprofeno o indometacina.

La actividad antiinflamatoria del fármaco también se ha evaluado en diversos estudios de inflamación crónica y aguda, y se ha demostrado una acción similar a la de los AINE's clásicos tales como naproxeno y ketoprofeno. Por último, se ha probado que la capacidad antipirética de loxoprofeno es ampliamente superior incluso al compararse con indometacina y semejante cuando se equiparó a otros derivados propiónicos, entre ellos ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno.

En términos generales, los efectos secundarios de loxoprofeno son los habituales de la mayoría de los AINE's, es decir, alteraciones gástricas que se presentan cuando las dosis son elevadas y por tiempos prolongados. De igual forma, se registró vómito y erosión de la mucosa gástrica, mismos que fueron revertidos en un lapso promedio de tres meses al suspenderse el medicamento. Cabe mencionar que dichas alteraciones no fueron significativas cuando las dosis estuvieron dentro del rango promedio recomendado.

En investigaciones con voluntarios, a dosis de 240 mg de loxoprofeno, por periodos de cinco días, no se detectaron cambios en las funciones hematopoyéticas, hepáticas o renales, el único signo importante fue la disminución leve y transitoria del volumen urinario (30 por ciento) en un periodo de 0 a 6 horas, observado únicamente después de la dosis inicial. Una vez comprobado que loxoprofeno no determi-

na efectos de deterioro de la función renal, puede afirmarse que es un AINE adecuado para ser administrado a pacientes de edad avanzada con una función renal dañada.

Las dosis empleadas en el tratamiento de diversos síndromes dolorosos en el adulto, fue en un rango de 180 mg en tres tomas al día, mientras que en los casos de administración única fue de 60-120 mg. A varios pacientes con padecimientos álgicos de origen oncológico se les indicaron dosis máximas de 360 mg divididos en tres tomas. En padecimientos dolorosos de causas más comunes, por ejemplo, osteoartritis, lumbalgias, artritis reumatoide, periartritis de hombros, espondilitis cervical, dolor postoperatorio y trauma, se dieron dosis de entre 120 y 180 mg por periodos que variaron entre dos y seis semanas; en este último caso se encontró un adecuado balance entre eficacia y seguridad. En ancianos, la dosis de 60 mg, tres veces al día, fue eficaz, con una incidencia de efectos secundarios muy baja comparada con la de otros AINE's.

De acuerdo a lo anterior, se concluye que los médicos clínicos requieren de fármacos que no sólo ofrezcan mecanismos de acción específicos o altamente selectivos, sino con márgenes de seguridad amplios y rangos altos de eficacia susceptibles de ser utilizados en padecimientos diversos, en personas con enfermedades previas o de edad avanzada en quienes se prevén deterioros fisiológicos secundarios al paso del tiempo o a tratamientos de corto y largo plazo. Por ello, el empleo de una prodroga ofrece ventajas claras sobre la larga lista de medicamentos, lo cual requiere del análisis minucioso de cada paciente y del conocimiento de las diferentes opciones de tratamiento. **DOLOR**