



analgesia y manejo del dolor

1

Analgesia y manejo del Dolor

Revista Latinoamericana de Analgesia y manejo del Dolor.

Sumario

Artículos y revisiones

4 | AINE no selectivos y COXIB. Una evolución histórica y algo más

Dr. Héctor Alejandro Serra

14 | Etoricoxib, una revisión de sus características farmacológicas y terapéuticas

Dr. Miguel Bautista Miceli, Dr. Héctor Alejandro Serra

DIRECTOR

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico (UBA). Médico Especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Director y Docente de las Diplomaturas de Psicofarmacología (UCES).

Docente de la Diplomatura en Farmacología del Dolor (UCES).

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

pablo@sciens.com.ar

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Dr. Miguel Bautista Miceli

COORDINADOR EDITORIAL

Lic. Leandro Otero

leandro@sciens.com.ar

SCIENS EDITORIAL



sciens.com.ar



Sciens Editorial Médica



scienseditorial

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Analgesia y Dolor de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la Revista *Latinoamericana de Analgesia y manejo del Dolor* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Diseño de tapa e interior Leandro Otero. La *Revista Latinoamericana de Analgesia y manejo del Dolor* es propiedad de Sciens SRL.

Editorial

Un compromiso con el conocimiento en el manejo del dolor

El dolor, en todas sus formas, es una de las principales razones de consulta en la práctica médica. Su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en el ejercicio profesional exige un abordaje basado en la mejor evidencia disponible. Es por ello que, con gran entusiasmo, presentamos la edición argentina de ***Analgesia y Manejo del Dolor***, una revista de **Editorial Médica Sciens** pensada para brindar a los médicos información actualizada y rigurosa sobre la farmacología del dolor y su tratamiento clínico.

En este número inaugural, abordamos un aspecto esencial en la terapéutica analgésica: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COXIB). A través de los artículos incluidos, revisamos la evolución de estos fármacos, sus ventajas y limitaciones, con un especial énfasis en su perfil de seguridad y eficacia. En particular, destacamos el rol del etoricoxib, una opción que ha demostrado ser efectiva y bien tolerada en diversas condiciones dolorosas, pero cuyo uso debe evaluarse cuidadosamente en función del perfil del paciente.

El lanzamiento de esta revista no solo busca proporcionar información de calidad, sino también fomentar el debate y la actualización en un campo que sigue evolucionando. Para ello, contamos con el apoyo de un equipo de profesionales con amplia trayectoria en farmacología y manejo del dolor, comprometidos con la educación médica continua.

Queremos agradecer especialmente a Laboratorios Baliarda, cuyo respaldo ha permitido la difusión de esta publicación en toda Latinoamérica. Su compromiso con la formación médica contribuye a que más profesionales accedan a contenidos de relevancia para su práctica diaria.

Esperamos que ***Analgesia y Manejo del Dolor*** sea un recurso valioso para todos los médicos que buscan optimizar el tratamiento del dolor en sus pacientes. Los invitamos a seguir acompañándonos en este camino de aprendizaje y actualización constante.

Profesor Doctor Héctor Alejandro Serra
DIRECTOR, ANALGESIA Y MANEJO DEL DOLOR

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología. Profesor Regular Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Exprofesor Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, UCA. Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, UBA.

Fecha de recepción: 10 de junio de 2024
Fecha de aceptación: 5 de julio de 2024

AINE no selectivos y COXIB

Una evolución histórica y algo más

Resumen

El dolor y la inflamación resultan padecimientos que han acompañado al ser humano a lo largo de toda su historia y siempre han demandado su pronta solución. Desde tiempos hipocráticos se usan derivados salicílicos para el control de las fiebres, pero ha sido el siglo XX con la revolución industrial donde se desarrollaron los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos esenciales para el alivio de la inflamación, el dolor y la fiebre. Este artículo resalta aspectos evolutivos de este grupo de fármacos haciendo hincapié en su seguridad e indicaciones y tiene dos objetivos, uno docente para dimensionar la real naturaleza de estas drogas y otro introductorio a los COXIB, los últimos AINE, que diseñados para ser panaceas terminaron siendo drogas sin muchas características diferenciales del resto.

Palabras clave

COXIB – AINE – Daño gastrointestinal – Efectos adversos cardiovasculares.

Introducción

El dolor, independientemente de su origen, es uno de los cuadros más penosos y frecuentes que exigen solución inmediata (1). Por ello, el grupo de fármacos analgésicos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son, si no el primero, uno de los grupos terapéuticos de más amplio uso médico-veterinario contra el dolor. Aunque su empleo se remonta a la fitoterapia hipocrática (uso de la corteza de sauce para calmar las fiebres y el dolor), fue en los siglos XIX y XX donde la revolución industrial, el desarrollo químico-farmacéutico y el avance farmacológico coincidieron para aislar, sintetizar y mejorar compuestos con efecto AINE.

En efecto, Hoffman en 1897, retomando las ideas de Gerhardt redescubre el ácido acetyl salicílico y su compañía lo lanza como aspirina en 1899 iniciando la era AINE; aun cuando una década antes, en 1886, se comunicase que colorantes anilínicos y pirazolónicos tenían propiedades antipiréticas y analgésicas. Casi un siglo después, Vane y colaboradores demostraron que los AINE inhibían la biosíntesis de prostaglandinas (PG) por bloqueo de su enzima productora, la ciclooxigenasa (COX), sentando las bases del mecanismo de acción AINE (hecho que le valió el Premio Nobel del año 1982). Finalmente, a partir de 1991, tras la dilucidación de la estructura tridimensional de las dos isoformas COX surgen los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 o simplemente COXIB (2, 3). Hasta la aparición de los corticoides a

mitad del siglo pasado o de la terapéutica biológica en este siglo, el único tratamiento disponible para las afecciones inflamatorias crónicas como la artrosis o la artritis reumatoidea eran los AINE y esto explica porque se estimuló su síntesis y desarrollo durante todo el siglo XX buscando el más efectivo y seguro para el control del dolor y la inflamación. En el devenir se estudiaron mil o más compuestos de los cuales cayeron en desuso o fueron prohibidos más del 98%, consolidándose no más de una veintena.

En suma, los AINE son un conjunto heterogéneo de sustancias que comparten tres efectos: antiinflamatorio, antifebril y analgésico, aunque algunos son también antiagregantes plaquetarios (4, 5). Clínicamente ofrecen importantes diferencias en eficacia y seguridad debidas a las propias moléculas y a la variabilidad de los pacientes que los reciben. Si bien son moléculas relativamente seguras, su gran consumo, abusivo con frecuencia, determina la aparición de efectos adversos de cuidado (6-8). Es objetivo de este trabajo destacar algunos aspectos relevantes de estas sustancias en su empleo clínico, sobre todo lo referente a seguridad, y a la postre, servir de introducción al artículo siguiente.

Las COX, el mecanismo de acción principal de los AINE y la clasificación funcional

Las COX o prostaglandin endoperoxido sintetasas son he-

moproteínas diméricas del retículo endoplásmico (9, 10). Catalizan la adición de O_2 en las posiciones 11 y 15 de ácidos grasos poliinsaturados de 20 carbonos (genéricamente ácidos eicosa-n-enoicos) para sintetizar los endoperoxidos cíclicos, PGG₂ y PGH₂, de los que derivan las demás PG y los tromboxanos (Tx). Debido a la abundancia de ácido araquidónico o eicosatetraenoico en la dieta humana habitual, los derivados prostanoideos formados pertenecen casi todos a la serie 2 (Figura 1 izquierda) (3).

En el hombre, existen dos isoformas COX activas producto de sendos genes con un 60% de homología (3, 9), la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa constitutivamente en varios lugares del organismo como el tubo digestivo, las plaquetas, el endotelio vascular o el riñón para producir PG regulatorias de funciones tisulares como citoprotección o agregación plaquetaria. En cambio, la COX-2 es inducible pues solo aparece en los tejidos tras estimulación. Las COX convierten el ácido araquidónico en prostanoideos mediante dos reacciones secuenciales acopladas (por ello se dice que son enzimas bifuncionales) la peroxidasa y la ciclooxigenasa (Figura 1 derecha). La actividad peroxidasa requiere hemo y la PGG₂, de dicha actividad surgen la PGH₂ (producto final) y los electrones necesarios para la actividad ciclooxigenasa que lleva a cabo la Tyr385 introduciendo dos moléculas de oxígeno en el ácido graso para formar la PGG₂ (3).

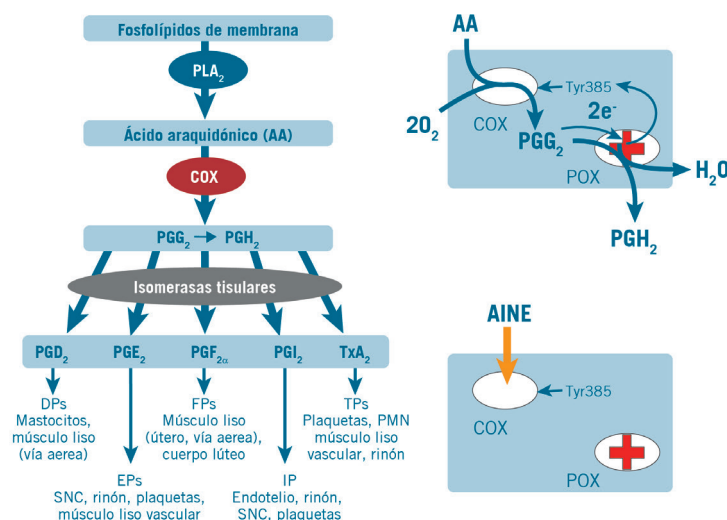
Debido a que los principales estímulos inductores COX-2 son los mediadores inflamatorios, citokinas y mitógenos, se pensó que la COX-2 se expresaba solamente en tejidos infla-

Figura 1

Prostaglandinas (PG) y ciclooxigenasas (COX).

Izquierda: Origen de los prostanoideos de la serie 2, derivados del ácido araquidónico (AA) que es liberado desde la membrana por la fosfolipasa A₂ (PLA₂). El AA es tomado por las COX y transformado en PGG₂ y PGH₂ (endoperoxidos cíclicos precursores) muy inestables que rápidamente se convierten por varias isomerasas-sintetasas tisulares en las PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, prostaciclina o PGI₂ y tromboxano A₂ o TxA₂. Estas son lo suficientemente estables como para interactuar con sus receptores en los distintos tejidos (abajo) y ejercer su acción.

Derecha: Mecanismo catalítico de la COX para formar los endoperoxidos y su inhibición por los AINE. Nótese como el AA entra en el sitio COX para oxigenarse transformarse en PGG₂ gracias a un flujo de electrones que se mueve entre el hemo del sitio peroxidasa (POX) y la tirosina catalítica 385 (Tyr385) y como el hemo remueve el exceso de O₂ formando PGH₂. Los AINE son falsos sustratos inhibidores competitivos, por consiguiente, ocupan el túnel catalítico.



mados para producir PG proinflamatorias y proalgesicas. Tal apreciación simplificada de la biología COX, COX-1 sinónimo de “fisiológica” y COX-2 sinónimo de “patológica” (3,11-13) está muy alejada de la realidad y condujo erróneamente al posicionamiento de los COXIB como los antiinflamatorios más eficientes, contundentes y seguros cuando en realidad son AINE poco gastrolesivos y mejores que otros únicamente en ciertas indicaciones. Esto es así porque la COX-2 es inducida también en tejidos no inflamados por estímulos fisiológicos, como p ej. el estrés de fricción sobre el endotelio vascular o la carga filtrada de Na^+ en el aparato yuxtaglomerular. Así, los prostanoideos derivados de esta enzima resultan fundamentales para la regulación del tono vascular, el funcionalismo renal, el crecimiento y la remodelación tisular, a la vez que toman parte en la fisiopatología tumoral (14-19). Además, los prostanoideos producidos por la COX-2 en tejidos embrionarios participan de su desarrollo, tal como se demuestra en ratones “*knock out* COX-2” que presentan severas malformaciones renales al nacer y mueren al poco tiempo (9, 16-20). Finalmente, para complejizar la biología COX, en otras especies, pero no en el hombre, se expresa en el SNC una variante de corte extra del gen COX-1, la COX-3 (9, 20).

El mecanismo de acción principal de cualquier AINE es in-

hibir la actividad de las COX, reduciendo drásticamente la síntesis de prostanoideos (Figura 1 derecha abajo). De la inhibición COX dependen los efectos antifebriles, cardiovasculares, digestivos y renales de estas moléculas, pero sólo parte de los efectos antiinflamatorios y analgésicos ya que aquí se hallan implicados mecanismos adicionales (21-24). Todos, salvo el paracetamol, resultan falsos sustratos análogos de los ácidos eicosa-n-enoicos pues exhiben en una parte de su molécula una estructura espacial similar; esto justificaría porqué estructuras aparentemente diferentes tienen efectos similares. La aspirina inhibe adicionalmente y en forma irreversible las COX transfiriendo su grupo acetilo a la Ser530 formando un enlace covalente, que inactiva la enzima (3, 16). En cambio, el paracetamol y otras anilinas inhibiría las COX al interferir con el estado redox de la Tyr385 mediante la producción de metabolitos reactivos y/o agotamiento del glutatión (25).

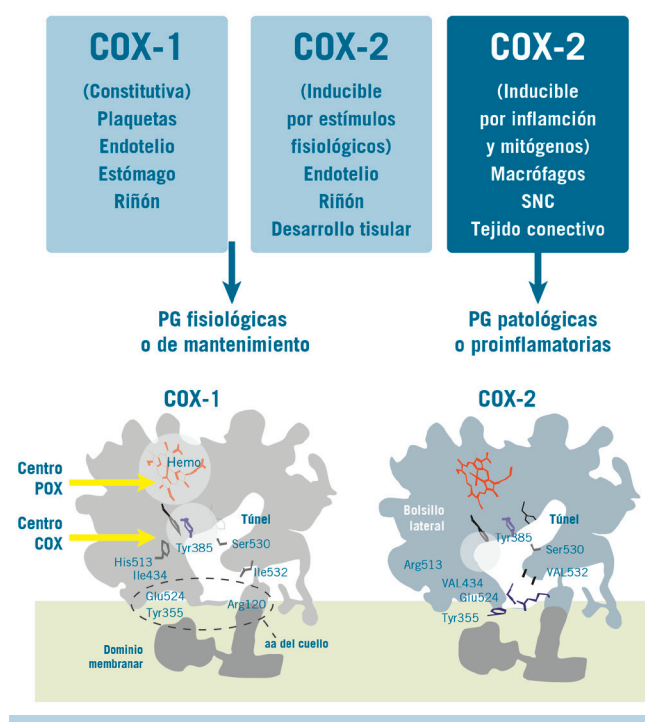
Todo el proceso catalítico y su inhibición ocurre en un túnel hidrofóbico con acceso desde la membrana, pero levemente diferente en cada isoforma COX; por ejemplo, la COX-1 presenta un túnel sin un bolsillo lateral, mientras que la COX-2 tiene uno que puede dar cabida a moléculas con grupos laterales voluminosos como los de los COXIB (3, 10, 13, 16, 17) (Figura 2 abajo). En base a la selectividad COX los AINE pueden clasificarse funcionalmente como (11, 12, 17):

Figura 2

Resumen de los rasgos funcionales (arriba) y estructurales (abajo) de las dos isoformas COX presentes en el ser humano. Nótese que la COX-2, a diferencia de la COX-1, exhibe un bolsillo lateral en el túnel catalítico, producto de contar en su estructura aminoacídica con dos valinas en vez de dos isoleucinas (que son más grandes). Tal bolsillo permite acomodar moléculas con residuos laterales que no entran en la isoforma 1.

Centro COX → centro de actividad ciclooxigenasa.

Centro POX → centro de actividad peroxidasa (hemo en rojo).



- *Inhibidores selectivos de la COX-1 plaquetaria*, aspirina a bajas dosis como antiagregante.

- *Inhibidores no selectivos de las COX*, salicilatos, naproxeno, ibuprofeno, indometacina, piroxicam.

- *Inhibidores preferenciales de la COX-2*, meloxicam, diclofenac.

- *Inhibidores altamente selectivos de la COX-2 o COXIB*, celecoxib, **etoricoxib**.

Sin embargo, esta clasificación desde el punto de vista farmacodinámico presenta algunas falacias.

- Primero, la selectividad de la aspirina sobre la COX-1 plaquetaria, es resultado de tres hechos fisiológico-bioquímicos convergentes: las plaquetas son trozos celulares y carecen de maquinaria de reposición enzimática; la vía oral permite a la aspirina administrada a bajas dosis (100 mg) interactuar mientras se absorbe casi exclusivamente con las plaquetas en la circulación portal, y la aspirina es un inhibidor irreversible COX. Como las plaquetas no pueden producir nuevas moléculas COX para reemplazar a las inhibidas se anula la actividad agregante TxA_2 dependiente y su recuperación solo es función del recambio plaquetario. El efecto antiagregante se pierde a las dosis usuales antiinflamatorias o analgésicas (500 - 1000 mg), puesto que queda droga capaz de interferir con otras COX, en especial la COX-2 endotelial y menoscabar la síntesis de PGI_2 que se contrapone a los efectos del TxA_2 (16, 17, 26).

- Segundo, la definición de COXIB se aplica a AINE de síntesis dirigida es decir producidos conociendo y teniendo en cuenta la estructura del túnel catalítico de cada COX. Sin embargo, hay moléculas COX-2 selectivas como la nimesulida

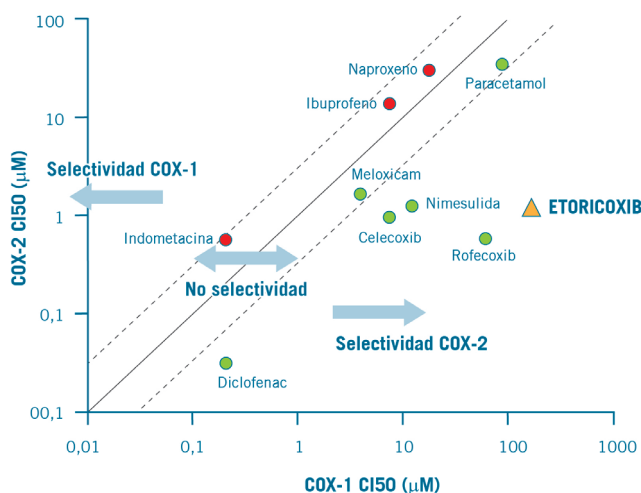
cuyo desarrollo se produjo incluso antes de la descripción del mecanismo de acción AINE (19).

Por ello, propusimos clasificar a los AINE desde el punto de vista farmacodinámico, funcional y terapéutico en solo dos grupos (ver Figura):

- AINE no selectivos: aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam, indometacina, ketorolac.
- AINE COX-2 selectivos: meloxicam, diclofenac, COXIB.

Figura 3

El perfil de selectividad de diferentes AINE sobre ambas COX se cuantifica por el cociente entre la capacidad inhibitoria del 50% (CI50) de una respuesta tipo COX-2 dividido la CI50 de una respuesta tipo COX-1. Los modelos a emplear para definir tal cociente deben estar bien estandarizados, pues la inhibición COX-2 depende del tiempo y de la cantidad de sustrato (AA) y enzima presentes. El método más usado consiste en la formación ex vivo de TxB cuando se deja coagular una alícuota de una muestra de sangre entera de un paciente o voluntario (respuesta COX-1 plaquetaria) y en la formación de PGE cuando a otra alícuota de la misma sangre entera se la estimula con lipopolisacáridos bacterianos (respuesta COX-2 inducida en macrófagos). Otra forma de representar tal selectividad es mediante coordenadas cartesianas que representan las CI50 para cada isoforma (figura) donde la diagonal entera indica equiefectividad inhibitoria y las punteadas el intervalo $\pm 20\%$. Por consiguiente, cualquier AINE que esté representado dentro de este intervalo será considerado *no selectivo*, mientras que si se aleja hacia arriba izquierda o abajo derecha mostrará *selectividad hacia la COX-1 o COX-2* respectivamente. Esta figura soporta la idea de clasificar a los AINE desde el punto de vista farmacodinámico únicamente en dos grupos, los NO SELECTIVOS y los SELECTIVOS COX-2, siendo el etoricoxib uno de los más selectivos.



FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42. doi: 10.1056/NEJM200108093450607.
 Marrett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenase 2 inhibitors: Discovery, selectivity and the future. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 465-9. doi:10.1016/s0165-6147(99)01385-1.
 Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dubé D, Ethier D, et al. Etoricoxib (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558-66.

El shunt o desvío metabólico del ácido araquidónico

Cualquier ácido eicosa-n-enoico puede seguir vías alternativas a las COX y ser metabolizados a hidroperoxiácidos (HPE-TE), hidroxiácidos (HETE), lipoxinas (Lx), leucotrienos (LT) y endocannabinoides. Por otra parte, el estrés oxidativo celular produce espontáneamente (sin enzimas) análogos prostaglandínicos llamados isoprostanos (26, 27). Todos estos compuestos presentan diferente grado de actividad biológica sobre todos los órganos y tejidos de la economía. Tal vez las vías más importantes sean las que catalizan las lipooxigenasas (LOX). La 5-LOX es fundamental para la síntesis de LTB₄, que es uno de los más importantes quimiotácticos, y los cisteinil-LT, LTC₄, LTD₄ y LTE₄, que en conjunto constituyen la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, el broncoconstrictor más potente y sostenido. Las 12 y 15-LOX en conjunto con la 5-LOX producen Lx, mientras que la 12-LOX produce 12-HPETE y 12-HETE, sustancias de modulación neuronal y activadoras de polimorfonucleares y macrófagos.

Cuando los AINE inhiben la síntesis de PG, queda disponible un exceso de ácido araquidónico que por shunt o desvío metabólico sigue preferentemente las vías comentadas, produciendo efectos adversos o terapéuticos adicionales. Este mecanismo explica el asma por aspirina (28) y otras reacciones anafilactoides derivadas del exceso de cisteinil-LT en pacientes susceptibles, las microinjurias vasculares por LTB₄ (28) o la potenciación analgésica de los opiáceos por liberación 12-HPETE en el SNC (30, 31). Asimismo, si la COX-1 plaquetaria está inhibida, la 12-LOX produce un exceso de Lx cuya importancia biológica debe aún definirse (26).

Los efectos antiinflamatorios, los efectos adversos gastrointestinales y el advenimiento de los COXIB

Los cuadros inflamatorios agudos y crónicos presentan variados matices comprendidos entre dos extremos, el neurogénico y el inmunogénico, dependiendo del tipo de agente causal, de la fisiopatología y de la variabilidad interindividual de los enfermos (10). Caracteriza al cuadro neurogénico su inicio a partir de reflejos nerviosos de tipo anterógrado en terminales libres activados por mecanismos neuroplásticos medulares o ganglionares y su mantenimiento debido a la participación de mediadores mastocitarios y neuropéptidos (32). Su síntoma principal y casi único es el dolor. En cambio, caracteriza al cuadro inmunogénico la existencia de una noxa desencadenante (generalmente biológica), y su mantenimiento y progresión se debe a la participación de fenómenos como infiltración celular, fagocitosis y estallido respiratorio (33). Tiene tendencia a la cronicidad y su signo-sintomatología es más florida, siendo el dolor solo una de varias manifestaciones (34).

Por lo comentado, la demanda de AINE como tratamien-

to en primera instancia es sustancial, aunque si se analiza la fisiopatología de cada forma, los AINE serían más útiles en las formas neurogénicas que en las inmunogénicas, pues ejercen sobre las terminales libres nociceptivas claros efectos hiperpolarizantes y modificadores del umbral, a la vez que reducen la conducción de la información dolorosa (21, 22, 30, 31). En cambio, en la inflamación inmunogénica son menos contundentes que los glucocorticoides pues actúan en puntos intermedios y no sobre una vía final común. Bajo estas ideas los AINE modulan la actividad de macrófagos y polimorfonucleares impidiendo que dañen por exceso a los tejidos nobles, pero al no afectar linfocitos y mastocitos no sirven para tratar cuadros inmunoalérgicos e incluso por shunt pueden agravarlos.

Las diferencias antiinflamatorias entre los AINE se deben a que adicionalmente a la inhibición COX poseen otros blancos y mecanismos, y no todos actúan igual sobre estos, por ejemplo:

- El efecto de los salicilatos en procesos crónicos como fiebre reumática o artritis reumatoidea dependería fundamentalmente del bloqueo en la vía del NF- κ B (Factor Nuclear de transcripción de las cadenas κ de IgG) que es el activador génico principal de la inflamación. Puesto que en estas patologías se emplean dosis altas se especula que con ellas se obtienen las concentraciones plasmáticas necesarias para interferir con la IKK (quinasa activadora del NF- κ B), varias veces superiores a las requeridas para inhibir la síntesis de PG (35, 36).
- La indometacina, el ibuprofeno y el diclofenac exhiben actividad antiinflamatoria preferencial porque además de inhibir ambas COX, activan los PPAR γ y α (Receptores Activadores de Proliferación Peroxisomal) pues son agonistas parciales. Como resultado reprimen la actividad macrofágica, en especial el estallido respiratorio (23, 37, 38). Derivado de esto, varios AINE serían útiles en ciertas neoplasias (colon, pulmón) porque, además de inhibir la COX-2 tumoral, antagonizan la acción de la PGI $_2$ sobre el PPAR δ , mecanismo que favorece la separación e indiferenciación celular propia de la tumorigénesis (23).
- Los AINE durante su uso crónico parecen ejercen efectos variables sobre el cartílago articular de pacientes con artrosis según su eficacia inhibitoria sobre las metaloproteasas; estudiado el problema en modelos animales se ha propuesto que existirían tres tipos de AINE (39, 40): aquellos que protegen y mejoran la calidad del cartílago como el etodolac o los COXIB; aquellos que parecen no ejercer efecto alguno, como los oxicamos o el diclofenac, y aquellos que producen un efecto deletéreo favoreciendo su destrucción como los salicilatos, la indometacina o los derivados arilpropiónicos.
- Finalmente, el paracetamol carece de eficacia clínica en la inflamación inmunogénica debido a la abundancia de radicales libres del oxígeno derivados del estallido respiratorio en los focos inflamados. Estos radicales oxidan e inactivan al paracetamol antes de que alcance su blanco, pues para inhibir las COX requiere estar reducido (25, 41).

Al igual que con otros fármacos, los efectos adversos de los AINE pueden ser dosis dependientes y dosis independientes (42). Los dosis dependientes o esperables derivan de los mecanismos de acción farmacológica o del efecto terapéutico, es decir relacionadas con la inhibición COX. Son comunes a todos los AINE, aunque las diferentes moléculas no exhiben igual riesgo. La gastrolesividad, los trastornos renales y cardiovasculares son reacciones de este tipo. Los dosis independientes o no esperables dependen de la idiosincrasia es decir que la genética de los pacientes u otra covariable tiende a promoverlos. Son fenómenos limitados a algunas sustancias y se deberían a polimorfismos en los blancos de acción, en las enzimas metabólicas, en los transportadores o en el complejo mayor de histocompatibilidad. Las reacciones anafilactoides y cutáneas, la hepatotoxicidad y la agranulocitosis pertenecen a este tipo que se relacionarían con la formación de metabolitos reactivos derivados de ciertos AINE.

De acuerdo con la frecuencia de aparición ocupan el primer lugar lejos, las manifestaciones gastrointestinales; puede estimarse que más del 50% los individuos que reciben AINE los presentan. Le siguen las reacciones alérgicas o pseudoalérgicas (entre el 1 al 10% de los consumidores), la retención hídrica, edemas con propensión a la hipertensión arterial (hasta en un 5%) y las manifestaciones cutáneas (~0,3%). En cambio, son muy raras la hepatotoxicidad (0,00001 a 0,00008%), la agranulocitosis (0,000001%) y los trastornos nerviosos. Sin embargo, debe notarse que la sobredosificación-sobreexposición y la intoxicación aguda predisponen a la aparición de cualquiera de ellas sin importar las frecuencias mencionadas (43, 44).

Como fue relatado en la introducción, las primeras sustancias en ser empleadas como antifebriles y antiinflamatorios fueron los derivados salicílicos, por eso la búsqueda de nuevos AINE se centró en otros ácidos aun cuando ciertas anilinas también las poseían. En paralelo comenzó a registrarse intolerancia digestiva (recordar al respecto que Hoffman sintetizó el ácido acetilsalicílico como forma de reducirla) tanto que hoy se la reconoce como uno de los efectos adversos más serios atribuibles a un tratamiento farmacológico (43, 45). Así es que siempre fue de especial interés encontrar AINE que fuesen mejor tolerados.

Los mecanismos de lesión digestiva propuestos son tres, la irritación directa de la mucosa gástrica por AINE ácidos, la inhibición de la síntesis de PG citoprotectoras y el shunt del ácido araquidónico hacia 12-HPETE.

- La irritación local con epigastralgia suele ser la primera manifestación en aparecer sobre todo si se emplea la vía oral y se debe a que los AINE sufren atrapamiento iónico intracelular en la mucosa gástrica. Esta acumulación es mayor cuanto más fuerte es su propiedad ácida (pKa más bajo) pudiendo dañar las células. La interpretación de este mecanismo inespecífico determinó la síntesis, investigación e introducción comercial de AINE enólicos-fenólicos y sulfónicos mucho más débiles y casi sin atrapamiento mucoso para reemplazar a los

carboxílicos, pero esto no redujo las manifestaciones gastrointestinales ante el uso crónico.

- Las PGE_2 y PGI_2 , producto de la COX-1 principalmente, ejercen funciones tróficas y reparadoras en la mucosa gástrica, resumidas bajo el nombre de citoprotección (29). Este mecanismo reduce (pero no suprime) el daño químico y físico ocasionado por el jugo gástrico y los alimentos. Por ello, la inhibición de la síntesis de PG citoprotectoras por AINE no selectivos, está indefectiblemente unida al daño y a la aparición de lesiones erosivas ulcerativas gastroduodenales limitadas (4, 16, 43). La propensión al daño por estos AINE será mayor cuanto más afín por la COX-1 sean (10-13). Sin lugar a duda, esto potenció la búsqueda de moléculas selectivas carentes de efecto sobre la COX-1 que culminó con los COXIB.

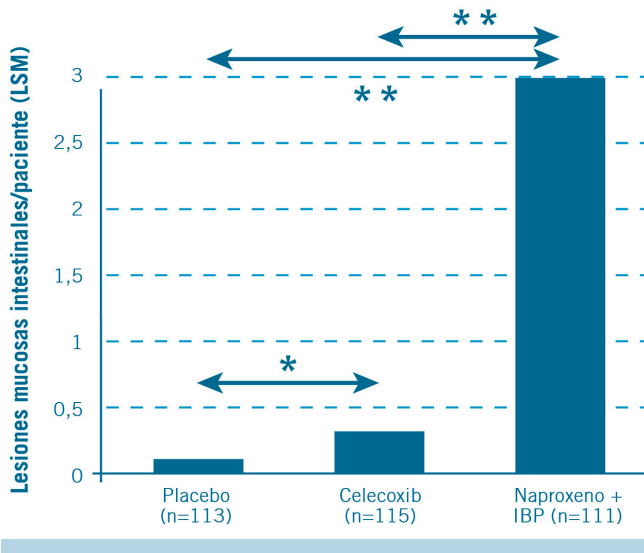
- Sin embargo, el shunt del ácido araquidónico hacia 12-HPETE es un mecanismo lesional no muy tenido en cuenta, aunque fuese descripto hace ya más de tres décadas (29). El incremento de 12-HPETE hace que esta molécula como activadora de los polimorfonucleares, induzca su deposición con formación microtrombos capilares con inflamación y daño isquémico mucoso. Normalmente la presencia de PGI_2 endotelial (COX-2 dependiente) antagoniza la microtrombosis pero se halla inhibida. Este es un mecanismo que suele aparecer solapadamente con el uso continuo de cualquier AINE, y sería responsable de fenómenos erosivos tardíos en cualquier zona del tubo digestivo e incluso cuando se usan AINE con inhibidores de la bomba de protones (46) (Figura 4).

En suma, por lo anteriormente expresado hoy día debe considerarse reemplazar el término gastrolesividad (o gastropatía)

Figura 4

Efecto enteropático de los AINE, efecto que es independiente de la capacidad inhibitoria COX-1 pues un COXIB la produce, y que aun habiendo gastroprotección la lesión se produce. La lesión dependería del shunt del AA hacia 12-HPETE, peroxieicosanoico responsable de microtrombosis mucosa.

Referencias: IBP, inhibidor de la bomba de protones; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.



debida a AINE por enterolesividad (o enteropatía) debida a AINE ya que puede aparecer en diferente grado, en diferentes zonas del tubo digestivo, sobre todo con el uso prolongado de cualquier AINE, y que no responde exclusivamente de la inhibición COX-1 (19).

Hacia fines de los 80 y principio de los 90 del siglo pasado había disponibles una gran cantidad de moléculas con efecto AINE; dentro de los derivados sulfónicos desarrollados bajo estudio se destacaban dos por poseer mínimos efectos gastrolesivos, el DuP-697 (una variante de las pirazonas) y la nimesulida (un nitrocompuesto anilínico). Por ese tiempo también se produjo la identificación funcional y genética de las dos isoformas COX, con lo cual la expresión de estas enzimas en células de prueba proporcionó una forma adicional y más rápida de evaluar la eficacia y seguridad de los AINE que los típicos estudios en animales. A esto le siguió el modelado estructural proteico por computadora usando datos cristalográficos disponibles. Así, se reorientó la investigación hacia la búsqueda de sustancias con selectividad COX-2. En esta línea, los químicos de Searle (luego Pfizer) y los de Merck se embarcaron en una carrera a lo largo de la década de 1990 que, tomando al DuP-697 como modelo y los requerimientos estéricos de las COX, culminó con la introducción clínica del celecoxib y el rofecoxib (12, 13, 19, 47), los primeros COXIB diseñados racionalmente basados en una estructura sulfonil diaril cis-estilbeno sustituida con grupos químicos capaces de alojarse en el bolsillo lateral COX-2.

La saga cardiovascular de los COXIB, ¿peligros o enseñanzas?

La excelente tolerancia gástrica de los primeros COXIB generó una gran aceptación médica y social en los primeros años del nuevo siglo que promovió mucho el uso a largo plazo de estos compuestos. Uso que abarcaba no solo cuadros infla-

Tabla 1

Odds Ratio (IC95) para eventos CV (IAM, ACV o muerte) calculados a partir de 138 ensayos clínicos comparativos aleatorizados que involucraron COXIB, AINE y placebo (en cursiva valores estadísticamente significativos, ref. 55).

<i>COXIB vs. Placebo</i>	1,42 (1,13-1,78)
<i>COXIB vs. Naproxeno</i>	1,57 (1,27-2,03)
COXIB vs. Otros AINE	0,88 (0,69-1,12)
Naproxeno vs. Placebo	0,92 (0,67-1,26)
Ibuprofeno vs. Placebo	1,51 (0,96-2,37)
<i>Diclofenac vs. Placebo</i>	1,63 (1,12-2,37)

Tabla 2

Odds Ratio (IC95) para IAM derivado de los ensayos que involucraron COXIB (en cursiva valores estadísticamente significativos, ref. 55). ND, no determinable por falta de casos.

<i>Rofecoxib</i>	1,75 (1,12-2,73)
<i>Celecoxib</i>	2,71 (1,32-5,55)
Etoricoxib	ND
Lumiracoxib	0,71 (0,17-2,97)
Valdecoxib	0,73 (0,07-8,07)
Total	1,86 (1,33-1,59)

Tabla 3

Riesgo relativo (IC95) para eventos CV (principalmente IAM o muerte) entre consumidores y no consumidores de AINE tomados a partir de 6 estudios de cohorte y 17 estudios de caso-control (en cursiva valores estadísticamente significativos, ref. 57).

AINE selectivos

<i>Rofecoxib</i>	1,35 (1,15-1,59)
<i>Celecoxib</i>	1,06 (0,91-1,23)
Meloxicam	1,25 (1,00-1,55)

AINE no selectivos

Naproxeno	0,97 (0,87-1,07)
Ibuprofeno	1,07 (0,97-1,18)
<i>Indometacina</i>	1,30 (1,07-1,60)
Piroxicam	1,06 (0,70-1,59)
<i>Diclofenac</i>	1,40 (1,16-1,70)
Otros	1,10 (1,00-1,21)

matorios crónicos como artritis reumatoidea y artrosis, sino también patología tumoral y neurodegenerativa relacionadas con la sobreexpresión COX-2 (23, 35, 48-51).

A los dos mencionados le siguieron la dupla parecoxib-valdecoxib (respectivamente prodroga y droga), el etoricoxib y el lumiracoxib (de Novartis, el único no estilbenico derivado directo del diclofenac). Adicionalmente, la investigación se centró en la modificación de la estructura química de AINE clásicos, como indometacina o aspirina, dotándolos de cadenas laterales o grupos voluminosos como forma de mejorar la selectividad COX-2. Sin embargo, estas aproximaciones fracasaron rotundamente (47).

Lamentablemente, la revisión de la seguridad de los estudios VIGOR y APPROVe (52, 53) determinó un mayor riesgo

de padecer enfermedad cardiovascular isquémica con rofecoxib a largo plazo, lo cual encendió las alarmas e hizo extensiva tal revisión a los demás AINE, y a la vez determinó que compañía Merck decidiese retirar el fármaco de la comercialización mundial en forma unilateral, sin que mediara acción de autoridad regulatoria alguna.

Como hemos visto, los AINE no selectivos a nivel circulatorio reducen tanto la PGI₂ (COX-2 endotelial) como el TxA₂ (COX-1 plaquetaria) lo que en principio no afecta la respuesta hemostática o el tono vascular. Pero si se administran junto con aspirina a dosis bajas antagonizan su efecto antiagregante, porque compiten a nivel del túnel catalítico de la COX-1 impidiendo su acetilación irreversible, lo cual puede resultar contraproducente (45). Los AINE selectivos, en cambio, carecen de efectos sobre la COX-1, por lo tanto, son proagregantes y vasoconstrictores, y conllevan mayor riesgo de padecer eventos trombóticos excepto que se administren con aspirina a bajas dosis (45, 54, 55). Y puesto que las PGE₂ y PGI₂, producto de las COX renales, son fundamentales para el correcto manejo de sodio y agua, es esperable también que aquellos individuos que reciban cualquier tipo de AINE, sobre todo en forma crónica, sufran retención hídrica con aparición de edemas y aumento de su presión arterial, y si están bajo terapia antihipertensiva respondan menos (3, 16, 26, 54, 56).

Así, el tratamiento AINE prolongado puede predisponer a la enfermedad cardiovascular o agravar la situación de pacientes con antecedentes cardiovasculares. Dos metaanálisis realizados hace casi dos décadas atrás fueron claros al respecto:

- El de Kearny y cols. (55) que incluyó 138 ensayos clínicos comparativos aleatorizados de 5 COXIB y otros AINE; si bien no fue ejecutado con los estándares de calidad requeridos en la actualidad, muestra el incremento del riesgo cardiovascular especialmente con el uso de rofecoxib, celecoxib y diclofenac, tres AINE selectivos (Tablas 1 y 2).

- El de McGettigan y Henry (57) incluyó 23 estudios observacionales epidemiológicos (6 prospectivos de cohorte y 17 retrospectivos de caso-control) sobre consumo de AINE en la población general y muestra el mayor riesgo cardiovascular entre los consumidores de rofecoxib, diclofenac e indometacina, tres AINE pertenecientes a los dos grupos (Tabla 3).

En la actualidad solo dos COXIB siguen comercializados, el celecoxib y el etoricoxib, ya que el valdecoxib siguió la misma suerte que el rofecoxib (58); mientras que el lumiracoxib y la nimesulida fueron retirados por hepatotoxicidad.

A propósito, la hepatotoxicidad por AINE es una manifestación infrecuente e impredecible excepto la inducida por paracetamol que es dosis dependiente. Suele aparecer entre 1 y 6 meses de iniciado el tratamiento como hallazgo de laboratorio (aumento de las transaminasas e hiperbilirrubinemia) o cuadros sintomáticos de distinta intensidad (hepatitis aguda o inflamación periportal). Si se detecta a tiempo y se suspende el AINE el cuadro resuelve en 4-8 semanas, pero si no, puede culminar en insuficiencia hepática severa con riesgo de vida.

Está vinculada al metabolismo microsomal de los AINE, por tanto, la predisposición individual y los factores de riesgo juegan un gran papel. La infancia, la ancianidad, el sexo femenino, la autoinmunidad, las hipovitaminosis, el alcoholismo, el uso concomitante de fármacos inductores metabólicos y la presencia de hepatopatías preexistentes son los factores de riesgo destacables (43, 59).

Se han propuesto como mecanismos de hepatotoxicidad, la colestasis y la necrosis hepatocelular (59, 60). La colestasis surge como consecuencia de la competencia del AINE y la bilirrubina conjugados por el transportador MRP2 o ABCB2 del polo biliar. AINE voluminosos como la indometacina “traban” el transporte y la bilirrubina “sale” por sangre hacia el riñón generando hiperbilirrubinemia. La necrosis hepatocelular es más tórpida, se debería a la génesis de metabolitos reactivos especialmente a partir de AINE con estructura anilínica como el paracetamol, el diclofenac, el clonixinato de lisina, el lumiracoxib o la nimesulida; metabolitos que tienen la capacidad de transformarse en haptenos o generar daño por estrés oxidativo.

Por todo lo dicho en materia de seguridad, la prescripción y uso de los AINE ha cambiado notablemente. No solo del millar de moléculas posibles desarrolladas bajo la premisa AINE se comercializan muy pocas en la actualidad, sino que la pauta y tiempos de uso de estos fármacos se ha reducido, las agencias regulatorias tienen siempre el ojo puesto sobre ellos, y el tipo de paciente/consumidor está mucho mejor informado. Así que la palabra adecuada a usar después del análisis de esta sección es *precaución* y no prohibición.

Conclusiones. Los AINE en la actualidad

Hoy día los AINE se usan, solos o asociados, en toda situación donde hay inflamación, dolor o fiebre constituyendo las *indicaciones clásicas* (4, 61) a demanda (ocasional) o en tratamientos de distinta duración (los crónicos deben estar siempre bajo estricta supervisión médica). Bajo este contexto, los AINE se hallan indicados en: Procesos inflamatorios agudos y crónicos de diferente ubicación como artritis reumatoidea, fiebre reumática, artrosis, artritis de diversa etiología, ataque agudo de gota, inflamaciones derivadas de traumatismos y lesiones en general, fracturas, distensiones y aquellas que acompañan a la infección. Dolor leve a moderado de origen nociceptivo o nociplástico causado por procesos mioosteoarticulares, traumáticos, quirúrgicos, odontológicos, tumorales y viscerales (dolor cólico renoureteral o biliar); dismenorrea; cefaleas y como preventivos en las migrañas. Cuadros febriles infecciosos (incluido el síndrome gripal) o tumorales. Debe destacarse que los AINE resuelven síntomas, pero no causas, por ello para la mayoría de estas indicaciones resultan medicación sintomática y coadyuvante del tratamiento de base.

Adicionalmente, se los suele emplear en situaciones don-

de se producen PG en forma inadecuada. Estas son las llamadas *indicaciones alternativas* (4, 49, 58, 61-65) siempre bajo control médico, por ejemplo, el síndrome de Bartter, la hipercalcemia paraneoplásica, la prevención de calcificación heterotópica tras la cirugía traumatológica, el cólico renal o biliar, como adyuvante de la terapia del cáncer colorrectal y en indicaciones obstétrico-neonatales como parto prematuro, polihidramnios y cierre del ductus arterioso. En muchas de estas últimas se ha empleado preferentemente indometacina o diclofenac por más de cuatro décadas y más recientemente, los COXIB.

Para la selección de un AINE en particular, deben tenerse en cuenta ciertas diferencias propias de la droga y propias del paciente (4, 10, 44, 66). Entre las primeras se hallan, el tipo según la isoforma COX inhibida (selectivo o no selectivo), su vida media ($t_{1/2}$) de eliminación, la dosis y la vía de administración empleadas, y los objetivos y duración del tratamiento. Entre las segundas se tienen, las covariables propias (edad, sexo, talla y peso), la intensidad del proceso patológico, la variabilidad interindividual en la respuesta (etnia y farmacogenética), la existencia de patologías y tratamientos concomitantes y los fenómenos subjetivos del paciente (efecto placebo, de fundamental importancia en los cuadros dolorosos). Además, debe considerarse que:

- Dosis usuales producen un efecto terapéutico cercano al máximo. Así, dosis mayores sólo producirán más efectos adversos y toxicidad aguda sin aumentar sustancialmente la eficacia.
- Con $t_{1/2}$ similares, la duración de acción es mayor con AINE inhibidores irreversibles o reversibles tiempo dependientes. Si se trata de los últimos, con dosis infra máximas, la duración de acción es, aproximadamente, proporcional a la $t_{1/2}$ de eliminación.

La Tabla 4 resume algunos aspectos para tener en cuenta del uso y dosificación de los AINE.

En suma, los AINE son fármacos terapéuticamente muy útiles porque presentan acciones superpuestas a otros grupos de drogas, pero sin ocasionar sus efectos adversos. P ej., son antiinflamatorios, pero no provocan los efectos catabólicos, inmunosupresores y hormonales de los glucocorticoides; son analgésicos, pero no causan depresión del SNC o la farmacoddependencia típica de los opiáceos, ni afectan otras modalidades sensoriales como los anestésicos locales; unos pocos resultan antiagregantes plaquetarios sin causar el sangrado de los anticoagulantes, y finalmente, son antifebriles sin causar hipotermia. Pero aún así, no debe olvidarse que no son inocuos y que muchísima gente abusa de ellos pues no los considera fármacos, especialmente aquellos de venta libre. Aquí es como profesionales de la salud que debemos ejercer docencia y disipar temores para un mejor beneficio de nuestros pacientes ante el uso de la terapia farmacológica.

Tabla 4

Indicaciones y dosis usuales diarias de los AINE más frecuentemente utilizados (τ , tau es el intervalo entre dosis a emplear).

AINE	Indicación → dosis total diaria (mg)	τ (hs)	Presentaciones
Aspirina	Antiagregante → 75-100 Analgésico/antitérmico → 500-2000 Antiinflamatoria → 2000-5000	24 6-12 6-8	Comprimidos
Celecoxib	Antiinflamatorio → 100-400 Antineoplásico → 400-800	12-24 12	Cápsulas
Clonixinato de lisina	Antiinflamatorio/analgésico (oral) → 325-500 Analgésico (IM/IV) → 200-800	6-8 6-24	Comprimidos Inyectable
Diclofenac	Antiinflamatorio (oral o rectal) → 100-150 Analgésico (oral) → 50-100 Analgésico (IV) → 150 (no más de 2 días)	8-12 12-24 12	Comprimidos Jarabe Parches Supositorios Inyectable Crema-gel
Dipirona	Antitérmico/analgésico (oral) → 500-4000 Analgésico (IM/IV) → 1000-1500 (no más de 7-8 días)	6-8 8-12	Comprimidos Inyectable Jarabe Gotas
Etoricoxib	Antiinflamatorio → 60-90 Crisis gotosa → 120 (no más de 8 días)	24	Comprimidos
Flurbiprofeno	Antiinflamatorio → 200-300	8	Comprimidos
Ibuprofeno	Antitérmico/analgésico (oral) → 800-2400 Antitérmico/analgésico (IM) → 1200-1600	6-8	Comprimidos Inyectable Jarabe Crema
Indometacina	Antiinflamatorio/crisis gotosa (oral) → 150 Antiinflamatorio (rectal) → 100-200 Analgésico (IM/IV) → 50-100	12 12-24 12-24	Comprimidos Supositorios Inyectable Crema-gel
Ketorolac	Analgésico (oral) → 60-80 (no más de 5 días) Analgésico (IM) → 10-30 (no más de 2 días)	6 8	Comprimidos Inyectable
Meloxicam	Antiinflamatorio (oral) → 15-30 Analgésico/antiinflamatorio (IM) → 15	24	Comprimidos Inyectable
Naproxeno	Antiinflamatorio → 500-1000	12	Comprimidos
Paracetamol	Analgésico/antifebril → 3000-4000 (tratamientos cortos) → 2000-3000 (tratamientos prolongados)	4-6 6-8	Comprimidos Jarabe Gotas
Piroxicam	Antiinflamatorio → 20 Crisis gotosa → 40 y 20 (no más de 5 días)	24	Cápsulas Comprimidos Gel

Referencias bibliográficas

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020; 161: 1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5. doi: 10.1038/newbio231232a0.
3. Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J Med Chem* 2007; 50: 1425-41. doi: 10.1021/jm0613166.
4. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-Antipyretic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th ed. New York: McGraw Hill 2006; pp 671-715.
5. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007; 34: 179-186.
6. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999; 340: 1888-99. doi: 10.1056/NEJM199906173402407.
7. Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: The example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 2004; 329: 31-4. doi: 10.1136/bmj.329.7456.31.
8. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
9. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 145-82. doi: 10.1146/annurev.biochem.69.1.145.
10. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42. doi: 10.1056/NEJM200108093450607.
11. Fröllich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 30-4. doi: 10.1016/s0165-6147(96)01017-6.
12. Marnett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenase 2 inhibitors: Discovery, selectivity and the future. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 465-9. doi:10.1016/s0165-6147(99)01385-1.
13. 2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 3: 179-91. doi:10.1038/nrd1034.

14. Nasrallah R, Hébert RL. Prostacyclin signaling in the kidney: Implications for health and disease. *Am J Physiol (Renal Physiol)* 2005; 289: F235-46. doi: 10.1152/ajprenal.00454.2004.
15. Nasrallah R, Hassounah R, Hébert RL. PGE2, Kidney disease, and cardiovascular risk: Beyond hypertension and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 666-76. doi: 10.1681/ASN.2015050528.
16. Harris RC, Breyer MD. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 236-45. doi: 10.2215/CJN.00890805.
17. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation* 2014; 129: 907-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480.
18. Langenbach R, Loftin CD, Lee C, Tiano H. Cyclooxygenase-deficient mice. A summary of their characteristics and susceptibilities to inflammation and carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 52-61. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08723.x.
19. Caiazzo E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol* 2019; 848: 105-11. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
20. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: Axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? - not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharmacol* 2004; 7: 217-26. Erratum in: *J Pharm Pharmacol* 2006; 9: following 433.
21. Ortiz MI, Torres-López JE, Castañeda-Hernández G, et al. Pharmacological evidence for the activation of K(+) channels by diclofenac. *Eur J Pharmacol* 2002; 438: 85-91. doi: 10.1016/S0014-2999(02)01288-8.
22. dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM, Athie MC, Bonet IJ, Tambeli CH, Parada CA. The analgesic effect of dipyrone in peripheral tissue involves two different mechanisms: Neuronal K(ATP) channel opening and CB(1) receptor activation. *Eur J Pharmacol* 2014; 741: 124-31. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.019.
23. Tegeder I, Pfeilschifter J, Gleisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J* 2001; 15: 2057-72. doi: 10.1096/fj.01-0390rev.
24. Pachter P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389-462. doi: 10.1124/pr.58.3.2.
25. Graham GG, Scott KF. Mechanisms of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12: 46-55. doi: 10.1097/00045391-200501000-00008.
26. Smyth EM, Burke A, FitzGerald GA. Lipid-derived Autacoids: Eicosanoids and Platelet-activated Factor. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th ed. New York: McGraw Hill 2006; pp 653-70.
27. Minuz P, Fava C, Lechi A. Lipid peroxidation, isoprostanes and vascular damage. *Pharmacol Rep* 2006; 58 (suppl): 57-68.
28. Power I. Aspirin-induced asthma. *Br J Anaesth* 1993; 71: 619-21. doi: 10.1093/bja/71.5.619.
29. Wallace JL, Granger DN. Pathogenesis of NSAID gastropathy: Are neutrophils the culprits? *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 129-30. doi: 10.1016/0165-6147(92)90046-9.
30. Christie MJ, Vaughan CW, Ingram SL. Opioids, NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. *Inflamm Res* 1999; 48:1-4. doi: 10.1007/s000110050367.
31. Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: Development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 329-37. doi: 10.1016/S0165-6147(99)01370-x.
32. Siiskonen H, Harvima I. Mast cells and sensory nerves contribute to neurogenic inflammation and pruritus in chronic skin inflammation. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 422. doi: 10.3389/fncel.2019.00422.
33. Lugin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem* 2014; 395: 203-30. doi: 10.1515/hsz-2013-0241.
34. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. *Trends Immunol* 2018; 39: 240-55. doi: 10.1016/j.it.2017.12.003.
35. Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2001; 107: 135-42. doi: 10.1172/JCI11914.
36. Frantz B, O'Neill EA. The effect of sodium salicylate and aspirin on NF-kappa B. *Science* 1995; 270: 2017-9. doi: 10.1126/science.270.5244.2017.
37. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1997; 272: 3406-10. doi: 10.1074/jbc.272.6.3406.
38. Puhl AC, Milton FA, Cvoro A, Sieglaff DH, Campos JC, Bernardes A, et al. Mechanisms of peroxisome proliferator activated receptor γ regulation by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nucl Recept Signal* 2015; 13: e004. doi: 10.1621/nrs.13004.
39. Mastbergen SC, Jansen NW, Bijlsma JW, Lafeber FP. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: An in vitro study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R2. doi: 10.1186/ar1846.
40. Manicourt DH, Bevilacqua M, Righini V, Famaey JP, Devogelaer JP. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drug R D* 2005; 6: 261-71. doi: 10.2165/00126839-200506050-00002.
41. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: Sorting out facts, fictions and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1-7. doi: 10.1124/jpet.105.085431.
42. Iannantuono R, Devoto FM. Capítulo 6 Farmacología Clínica. En: Zieher LM, Iannantuono RF, Serra HA, eds. *Farmacología General y de la Neurotransmisión* 3ra ed. Buenos Aires: Ursino 2003; pp 101-22.
43. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In Aronson JK, Dukes MNG, eds. *Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopaedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 15th ed. Amsterdam: Elsevier 2006; pp 2555-82.
44. Samer CF, Piguet V, Dayer P, Desmeules JA. Polymorphism génétique et interactions médicamenteuses: leur importance dans le traitement de la douleur. *Can J Anaesth* 2005; 52: 806-21. doi: 10.1007/BF03021775.
45. Laufer S. Osteoarthritis therapy-are there still unmet needs? *Rheumatology* 2004; 43 (suppl 1): i9-15. doi: 10.1093/rheumatology/keh103.
46. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-41.
47. Talley JJ. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Prog Med Chem* 1999; 36: 201-34. doi: 10.1016/S0079-6468(08)70048-1.
48. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322-7.
49. Fujimura T, Ohta T, Oyama K, Miyashita T, Miwa K. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in carcinogenesis and selective COX-2 inhibitors for chemoprevention in gastrointestinal cancers. *J Gastrointest Cancer* 2007; 38: 78-82. doi: 10.1007/s12029-008-9035-x.
50. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: Results of case control studies. *Subcell Biochem* 2007; 42:193-212. doi: 10.1007/1-4020-5688-5_9.
51. Cerchiotti LC, Navigante AH, Peluffo GD, Diamant MJ, Stillitani I, Klein SA, Cabalar ME. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: A pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 85-95. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.05.010.
52. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8. doi: 10.1056/NEJM200011233432103.
53. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102. doi: 10.1056/NEJMoa050493. Erratum in: *N Engl J Med* 2006; 355: 221.
54. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4-15. doi: 10.1172/JCI27291.
55. Kearny PM, Baigent C, Godwin J, Emberson H, Halls JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-5. doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
56. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98. doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03743.x.
57. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-44. doi: 10.1001/jama.296.13.jv60011.
58. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ, Smith JL, Midgley RS, Stanley A, et al. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 360-9. doi: 10.1056/NEJMoa071841.
59. O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM* 2003; 96: 787-91. doi: 10.1093/qjmed/hcg138.
60. Tang W. The metabolism of diclofenac-enzymology and toxicology perspectives. *Curr Drug Metab* 2003; 4: 319-29. doi: 10.2174/1389200033489398.
61. Antiinflamatorios no esteroideos y específicos. En Litter M. *Farmacología Experimental y Clínica* 7ma ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo 1986; pp 1303-36.
62. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530-3. doi: 10.1056/NEJM197609022951004.
63. McLaren AC. Prophylaxis with indomethacin for heterotopic bone. After open reduction of fractures of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 245-7.
64. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patient ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1982; 306: 506-10. doi: 10.1056/NEJM198203043060903.
65. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, Cano L. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 327-31. doi: 10.1056/NEJM198808113190602.
66. Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: Are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 1567-75. doi: 10.1124/dmd.105.006452.

Etoricoxib, una revisión de sus características farmacológicas y terapéuticas

Resumen

Los COXIB fueron desarrollados y comercializados a fines del siglo XX como respuesta a la necesidad de contar con AINE mejor tolerados a nivel digestivo. Sin embargo, pronto surgieron controversias respecto de su seguridad cardiovascular lo que condujo a la suspensión de la comercialización de varios de ellos. El etoricoxib conservó su estatus comercial, pero con advertencias estrictas. Los metaanálisis posteriores de ensayos clínicos sobre seguridad y eficacia demostraron que el etoricoxib no era diferente a otros AINE cuando se empleaba a largo plazo. Siendo que es rápido, tolerado y efectivo puede ser uno de los mejores AINE en tratamientos cortos analgésicos y antiinflamatorios. Este artículo relata los hallazgos más salientes sobre seguridad y efectividad del etoricoxib con el objeto de que el médico tratante lo pueda prescribir racionalmente.

Palabras clave

Etoricoxib – COXIB – AINE – Dolor – Analgésicos.

Introducción

El dolor es uno de los motivos principales, sino el principal, de consulta médica (1). Sin embargo, la demanda de una rápida solución a esta manifestación es mucho más grande y conduce inexorablemente al consumo, incluso sin esperar la prescripción, de antiinflamatorios no esteroideos o AINE. Preparados con efecto AINE se conocen desde tiempos hipocráticos, pero su purificación y síntesis durante los siglos XIX y XX amplió su uso, sobre todo porque los analgésicos opioides, al causar farmacodependencia, resulta medicación restringida (2, 3).

Los AINE fueron la única medida terapéutica para el control del dolor y la inflamación crónica propias de la artrosis y las enfermedades autoinmunes hasta el advenimiento de los corticoides y otras terapias más revolucionarias en la segunda mitad del siglo XX, que atacan no solo los síntomas, sino que modifican o retardan su evolución (3). Dentro de las principales causas de dolor crónico están la artrosis y las algias de columna. Respecto de la artrosis el paracetamol aparece como terapia de primera elección, aunque muchas veces no es eficaz (1,4). Respecto de la lumbalgia y otros dolores de colum-

na los AINE se muestran efectivos pero el número necesario de pacientes a tratar resulta alto y la intolerancia digestiva es la principal limitante de su empleo (5). Esto demuestra que los resultados alcanzados hoy por hoy no son satisfactorios y es necesario seguir investigando nuevos fármacos.

La evolución AINE justamente ha implicado el desarrollo de una profusa cantidad de sustancias para mejorar el perfil de seguridad y en especial subsanar la intolerancia digestiva. Y aunque la velocidad evolutiva ha mermado en parte por la irrupción de la terapia biológica, los AINE son todavía necesarios como primera línea analgésica en dolores nociceptivos, en terapias antiinflamatorias cortas y como antifebriles a demanda.

Luego de la descripción del mecanismo de acción de los AINE como inhibidores de la enzima ciclooxigenasa o COX responsable de la síntesis de prostaglandinas (uno de los mediadores no preformados de la fase aguda de la fiebre y la inflamación) una nueva fase de tal evolución dio inicio y así, un mejor conocimiento molecular produjo los COXIB, inhibidores claramente diferenciales de la isoforma 2 de la COX (6, 7).

En efecto, los COXIB inhiben la COX-2 casi exclusivamente, a diferencia de otros AINE como los salicilatos, la indometacina o el piroxicam que bloquean ambas isoformas. Siendo la COX-2 la que aumenta masivamente tanto en cantidad como en actividad durante el proceso inflamatorio, los COXIB resultarían de elección porque no influyen sobre la producción de prostaglandinas derivadas de la COX-1 que serían responsables de fenómenos homeostáticos como la gastroprotección entre otros (8).

Esto consagró un dogma donde la COX-1 era la isoenzima fisiológica y la COX-2 la isoenzima patológica. Puesto que la fisiopatología y las funciones COX no son lineales, tal dogma no es sostenible y, por ende, la inhibición selectiva o diferencial hacia tal o cual isoforma COX no es la clave para evitar aquellos efectos adversos y deletéreos que aparecen ante el uso, especialmente crónico, de cualquier AINE (8, 9). Justamente, hemos discutido en el artículo anterior (Serra HA, este número) los motivos por los cuales tanto los AINE selectivos como los no selectivos producen a largo plazo gastroenteropatía erosiva y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica, amén de efectos renales como la retención hídrica que, además de producir edemas de miembro inferior, determinan el fracaso de la terapia antihipertensiva.

El etoricoxib (10-12) (Figura 1), es uno de los 2 COXIB que resistieron el embate del mencionado dogma sobre la fisiopatología COX y por ello, hoy día se encuentra comercializado. Dentro de los AINE disponibles goza de un perfil interesante que lo hace sumamente útil para ciertas indicaciones. Por ello, es objetivo de este trabajo analizar sus características farmacológicas básicas y clínicas, y haciendo uso de la literatura disponible, compararlo con otros AINE. La idea es concientizar sobre las ventajas y desventajas que este COXIB presenta y lograr un correcto uso terapéutico por parte de los profesionales de la salud en aquellas patologías hacia las que está dirigido.

El bolsillo lateral de la COX-2 como blanco selectivo

Las COX son isoenzimas diméricas de las membranas del retículo endoplásmico y envoltorio nuclear ubicadas hacia su

lumen (9) que catalizan el primer paso de la conversión del ácido araquidónico, AA o eicosatetraenoico (el ácido poliinsaturado más abundante en los fosfolípidos de membrana) en prostaglandinas y tromboxanos (8, 9, 13). Ambas isoformas fueron identificadas y clonadas en la última década de siglo pasado (14, 15) y guardan un 60-65% de homología especialmente en lo que respecta a su región catalítica, un túnel de unos 0,25 nm formado por una mayoría de aminoácidos hidrofóbicos que orientan y alojan el AA. Los aminoácidos clave tirosina Tyr385 (catalítico), arginina Arg120 (fijador) y serina Ser530 (limitante) están ubicados igual en ambas isoformas. En cambio, dos isoleucinas Ile434 e Ile532, aminoácidos hidrofóbicos y voluminosos presentes en la región del cuello del túnel en la COX-1, son reemplazados en la COX-2 por dos valinas, aminoácidos más chicos que permiten la formación de un bolsillo lateral (8). En suma, el túnel de la COX-1 es fino y corto, mientras que el de la COX-2 es ancho y un poco más largo (Figura 2A).

Como hemos comentado en el artículo precedente (Serra HA, este número), las COX son enzimas bifuncionales, es decir exhiben doble actividad catalítica para transformar el AA en los endoperóxidos cíclicos, PGG₂ y PGH₂. El AA se posiciona en el túnel catalítico gracias a la Arg120 y allí el sitio COX (en la pared superior del túnel) lo oxigena y lo cicla transformándolo en la PGG₂ por acción de la Tyr385; luego el sitio peroxidasa o POX (en la pared inferior) remueve el exceso de O₂ formando la PGH₂, un poco más estable, debido al grupo hemo (9).

Los AINE son un remedo del AA, por consiguiente, son falsos sustratos inhibidores competitivos de las COX. Como el túnel de la COX-2 más amplio que el de la COX-1 permitiría el giro de ciertos AINE que pueden acomodarse mejor y esto explicaría la existencia de más moléculas selectivas o preferenciales por la COX-2 que por la COX-1 (13). Varios autores han tratado de caracterizar la cinética de inhibición de cada isoforma por los distintos AINE (9, 16) pero al ser determinaciones *in vitro* no tienen en cuenta la permanencia del fármaco en el organismo. Entonces, la inhibición *in vivo* dependerá tanto de la afinidad que el AINE exhibe por cada isoforma (cuantificada por la CI50 o concentración que inhibe el 50% de la capacidad formadora de prostaglandinas) como

Figura 1

Estructura del etoricoxib; 5-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)-3-(4-metilsulfonilfenil) piridina [C₁₈H₁₅ClN₂O₂S]. Sustancia de pm 358,8; de solubilidad en agua escasa a nula (0,003 g/L), y logP de 3,3.

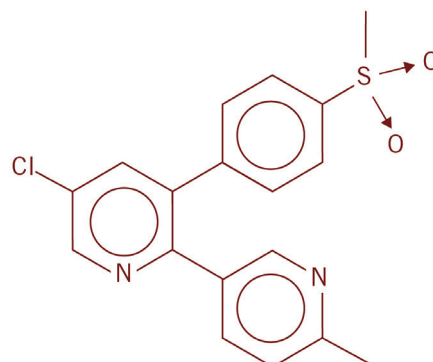
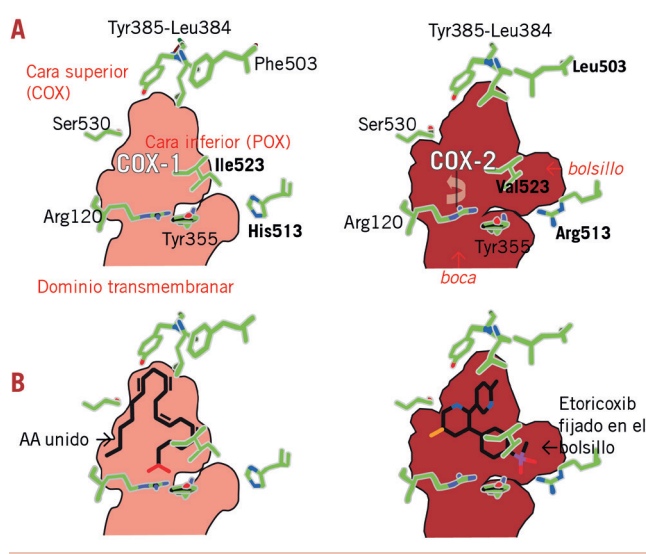


Figura 2

A: Estructura del túnel catalítico de ambas COX mostrando ciertos aminoácidos importantes para el mecanismo catalítico ciclooxigenasa (Tyr385) y para la acomodación del ácido araquidónico o AA (Arg120 y Ser530). En la COX-1 dos isoleucinas (Ile434 e Ile532) cierran el túnel cerca de la boca haciéndolo estrecho; en la COX-2 en vez de Ile hay 2 valinas (Val434 y Val532) que al ser aminoácidos más cortos abren un bolsillo lateral en la boca del túnel haciéndolo más ancho. Además, una arginina (Arg513) al fondo del bolsillo permite la acomodación de varias moléculas en la COX-2 que de ninguna manera se unirían a la COX-1. B izquierda: Modelo del AA unido a la COX-1 orientado por la Arg120; la región de los dobles enlaces apunta directamente a la Tyr385 permitiendo la oxidación y cierre del endoperóxido. Este túnel acomoda solo sustancias finas y largas acomodadas debido a la interacción con Arg120. B derecha: Modelo del etoricoxib unido a la COX-2; el bolsillo acomoda moléculas más grandes y no necesariamente orientadas por la Arg120, en este caso, el etoricoxib se acomoda con su grupo ácido sulfónico hacia la Arg513 (modificado de las refs. 8, 9 y 13).



de su vida media de eliminación ($t_{1/2}$ elim) del organismo. Es decir que aquellos con alta afinidad y $t_{1/2}$ elim larga quedan en contacto con las COX mucho tiempo, mientras que aquellos con baja afinidad o $t_{1/2}$ elim pequeña no lo hacen. Un caso particular es la aspirina pues por su gran reactividad inactiva permanentemente a la enzima, al transferir su grupo acetilo a la Ser530 genera un impedimento estérico que no deja encajar al AA (17). En base a lo descrito, proponemos que los AINE además de su selectividad por cada COX pueden ser (Tabla 1): inhibidores irreversibles; inhibidores reversibles lentos o de alto contacto enzimático, e inhibidores COX reversibles rápidos o de bajo contacto.

El etoricoxib es uno de los AINE más selectivos por la COX-2 con una CI₅₀ de 100 a 1 en favor de la COX-2 es incluso superior a otros COXIB (10). El amplio bolsillo lateral de la COX-2 le permite acomodar su grupo sulfanílico y su tercer anillo, mientras que tal disposición espacial directamente no cabe en la COX-1 por lo que su unión a esta isoforma es casi nula (Figura 2B).

Acciones farmacológicas del etoricoxib una oportunidad terapéutica

El etoricoxib ejerce sus acciones antiinflamatorias, analgésicas y antifebriles como resultado de la inhibición selectiva

COX-2, enzima que se halla inducida al máximo por acción del cuadro inflamatorio. Debemos recordar que para todo AINE la acción antifebril y los efectos adversos cardiorrenales son directos, es decir derivados de la inhibición COX, pero que las acciones antiinflamatorias, analgésicas y otros efectos adversos dependen de mecanismos adicionales tales como el shunt del AA, la inhibición del estallido respiratorio, la activación PPAR y la interacción con canales iónicos (18-21).

Como antiinflamatorio, el etoricoxib es uno de los mejores AINE, pues posee alta potencia y exhibe un perfil que hizo que las agencias de control de medicamento lo hayan aprobado en para uso crónico bajo estricta supervisión médica en artrosis, artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante (12, 22). Es de destacar que tal selección se basa no solo en la seguridad gástrica, sino que en estas afecciones el etoricoxib es protector del cartílago (23) e inhibe adicionalmente el estallido respiratorio, al parecer por intervenir sobre los PPAR, pudiendo actuar sinérgicamente con otros tratamientos como agentes biológicos o glucocorticoides. Fuera de esas tres indicaciones, p ej., situaciones de inflamación aguda tales como traumatismos, discopatías, crisis gotosa o en deportología el etoricoxib solo debe ser usado en tratamientos cortos (no más de una semana) o a demanda (esporádico).

Como analgésico rápido por vía oral, el etoricoxib es equivalente al ketorolac tanto en potencia como en inicio de acción ya que la dosis y el t_{max} de ambos están dentro del mismo rango, pero a diferencia del ketorolac tiene una $t_{1/2}$ elim mayor por lo que se administra en una única toma diaria (24, 25) (ver Tabla 1). Por ello, puede ser usado tranquilamente como analgésico postquirúrgico o en odontología. Aquí debemos destacar que la indicación a demanda es la más común, pero en los procesos dolorosos agudos un tratamiento de tres días consecutivos suele ser suficiente para abortarlo. Dentro de los mecanismos adicionales analgésicos que exhibiría este fármaco se describe el shunt del AA hacia los hidroperoxiácidos (12-HPETE) en la médula y a lo largo de las vías espinotálamicas como posible el responsable ya que genera hiperpolarización neuronal K^+ dependiente y potencia los mecanismos opioides endógenos (19).

Distintos metaanálisis muestran que los AINE COX-2 selectivos son equivalentes a los no selectivos en el alivio sintomático de la inflamación y el dolor en afecciones crónicas como artrosis o artritis reumatoidea pero mejores en cuanto a tolerabilidad gástrica sobre todo en los primeros meses de tratamiento. No obstante, cuando los tratamientos deben prolongarse aparecen sustanciales diferencias en cuanto a la seguridad general, la tolerabilidad gastrointestinal y el riesgo de enfermedad cardiovascular entre los todos AINE sin importar su selectividad COX. Esto determina el optar por uno u otro AINE en función de las comorbilidades de los pacientes para lograr un balance entre una mejor calidad de vida y los costos en salud que estas patologías imponen.

En lo que respecta al etoricoxib, el metaanálisis de Chen y colaboradores (26) efectuado sobre 93 ensayos clínicos con diferentes AINE incluyó unos 4700 pacientes provenientes de 7 ensayos clínicos aleatorizados con este COXIB vs. placebo u otros AINE; tal análisis mostró que el uso de etoricoxib durante 3 meses en dosis de 60 a 120 mg/día fue superior al placebo e igualmente eficaz al naproxeno, diclofenac o ibuprofeno

Tabla 1

Otra forma de clasificar a los AINE en función de su afinidad por al enzima y su $t_{1/2}$ de eliminación.

	COX-2 selectivos	COX no selectivos
Irreversibles	---	Aspirina ($\downarrow t_{1/2}$)
		Piroxicam ($\downarrow \downarrow$ CI50 y $\uparrow \uparrow t_{1/2}$)
Reversibles lentos o de alto contacto con la enzima	Meloxicam ($\sim$ CI50 y $\uparrow t_{1/2}$) COXIB ($\downarrow$ CI50 y $\uparrow t_{1/2}$)	Indometacina ($\downarrow$ CI50 y $\downarrow t_{1/2}$) Ketorolac ($\downarrow \downarrow$ CI50 y $\sim t_{1/2}$) Naproxeno ($\uparrow$ CI50 y $\uparrow t_{1/2}$)
Reversibles rápidos o de bajo contacto con la enzima	Diclofenac ($\sim$ CI50 y $\downarrow t_{1/2}$)	Ibuprofeno ($\uparrow$ CI50 y $\downarrow t_{1/2}$) Paracetamol ($\uparrow \uparrow$ CI50 y $\downarrow t_{1/2}$)

Referencias: CI50 es la concentración inhibitoria 50 o concentración de AINE que reduce a la mitad la producción máxima de prostanoïdes por las COX. Cuanto mas pequeña es la CI50 más afín y potente es un AINE para inhibir la enzima ($\downarrow \downarrow$ potencia muy alta; $\downarrow$ potencia alta; $\sim$ potencia intermedia; $\uparrow$ potencia baja; $\uparrow \uparrow$ potencia muy baja). $t_{1/2}$ es la vida media de eliminación del AINE en cuestión ($\uparrow \uparrow$ significa $t_{1/2} > 24$ h; $\uparrow$ significa $t_{1/2}$ entre 6 y 24 h; $\sim$ significa $t_{1/2}$ entre 3 y 5 h; $\downarrow$ significa $t_{1/2} < 3$ h).

en pacientes con artrosis y artritis reumatoidea.

En sintonía, el metaanálisis de red de da Costa y colaboradores (27) sobre 76 ensayos clínicos aleatorizados efectuados con diferentes AINES incluyó unos 3950 pacientes también de 7 estudios (3 incluidos en el metaanálisis anterior) tratados con etoricoxib, y concluyó que el COXIB en dosis de 60 mg/día durante 3-4 meses es tan eficaz como el diclofenac en dosis de 150 mg/día para el tratamiento del dolor en pacientes con artrosis de cadera y de rodilla.

Por último, la conclusión de otro metaanálisis de red del grupo de da Costa (28) sobre 192 ensayos clínicos aleatorizados que incluían AINE tópicos y orales y opioides orales empleados para el control del dolor en artrosis de cadera y rodilla, fue que el etoricoxib en dosis de 60 mg/día y el diclofenac en dosis de 150 mg/día por vía oral serían los AINE más eficaces, pero no serían los más apropiados en presencia de otras patologías concomitantes o para uso diario a muy largo plazo dado el leve aumento del riesgo de efectos adversos asociado a ambas drogas; adicionalmente otra conclusión del metaanálisis fue que el beneficio clínico del tratamiento con opioides no es mayor al riesgo que puede generar su uso, lo que implica atribuir como mejor alternativa analgésica en la artrosis a los AINE mencionados.

Es importante señalar que, aunque haya cierta igualdad en cuanto a efectividad (no así en cuanto a potencia), el diclofenac y otros AINE deben administrarse por lo menos dos o tres veces por día para obtener un mejor efecto analgésico y mejorar la rigidez propia de la artrosis, cosa que no ocurre con etoricoxib puesto que requiere solo una toma. Lamentablemente, el número de ensayos efectuados con este COXIB (lo que deriva también en un uso poblacional más limitado) y la falta de comparación con otros AINE de amplio uso en artrosis del adulto mayor como meloxicam o paracetamol impide obtener una mejor estimación del efecto de etoricoxib frente a todos los AINE utilizados en esta patología o sobre la evolución de la propia enfermedad.

En artritis gotosa aguda el metaanálisis de Zhang y colabo-

radores (29) incluyó 851 pacientes de 6 ensayos clínicos aleatorizados comparativos contra diclofenac e indometacina. Tras 5-8 días de tratamiento con etoricoxib fue superior al tratamiento con los dos otros AINE en cuanto efectividad analgésica medida por una escala visual analógica (diferencia de medias: -0,46; IC95: -0,51 a -0,41; $p < 0,00001$), pero no en cuanto a signos de inflamación (edema y rigidez). Como se indicará en el punto siguiente, el etoricoxib fue mejor tolerado que los otros AINE, esto demuestra la solidez del fármaco como analgésico-antiinflamatorio en tratamientos cortos y a demanda.

La seguridad del etoricoxib, que hacer y que no

Seguridad gastrointestinal

Los efectos adversos gastrointestinales pueden ocurrir en cualquier parte del tubo digestivo y suelen diferenciarse de acuerdo con el tiempo de aparición en, agudos gastroduodenales debidos a una falta de citoprotección, y crónicos gastroentéricos debidos a la presencia de microtrombos en la circulación capilar mucosa (30). De acuerdo con esto, en pacientes sin antecedentes gastrointestinales el uso de un COXIB, solo o junto con inhibidores de la bomba de protones, no produce manifestaciones agudas porque no afecta la citoprotección. Y así lo demostró el metaanálisis de Zhang y colaboradores (29) en artritis gotosa aguda cuyas tasas no corregidas de eventos gastrointestinales fueron menores con etoricoxib que con diclofenac o indometacina (0,05 vs. 0,13; RR: 0,42; IC95: 0,27-0,66; $p < 0,0002$). No obstante, a largo plazo podrían aparecer erosiones en la mucosa intestinal sin o con sangrado oculto por materia fecal y anemia hipocrómica crónica.

El programa MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) (31,32) fue diseñado en tres ensayos para demostrar la no inferioridad de etoricoxib frente a diclofenac y estudiar la seguridad digestiva y cardiovascular de ambas drogas cuando son empleadas a largo plazo en pacientes con artrosis y artritis reumatoidea. Para este programa fueron enrolados y aleatorizados un total de 34701 pacientes mayores de 50 años (correspondiendo unos 17412 al grupo etoricoxib y 17289 al grupo diclofenac). Los resultados de seguridad gastrointestinal mostraron que las tasas de eventos en el tubo digestivo superior (perforación, sangrado, obstrucción, úlcera) fueron menores con etoricoxib que con diclofenac (0,67 vs. 0,97 cada 100 pacientes-año respectivamente; cociente de riesgo o HR: 0,69; IC95 0,57-0,83 $p < 0,00001$) aunque las tasas de eventos complicados fueron similares con ambos AINE (0,30 vs. 0,32). Sin embargo, las tasas de eventos en el tubo digestivo inferior, si bien menores, fueron iguales para ambas drogas (0,32 vs. 0,38 cada 100 pacientes-año; HR: 0,84; IC95: 0,63-1,13; ns). Ajustando las covariables se demuestra que la edad > 65 años y los antecedentes de lesión intestinal previa son factores de riesgo independientes para el desarrollo de estas manifestaciones. Esto refuerza el concepto que a largo plazo cualquier AINE puede causar daño intestinal.

El metaanálisis de Feng y colaboradores (33) sobre seguridad gastrointestinal a corto y largo plazo de etoricoxib incluyó unos 26000 pacientes con artrosis o artritis reumatoidea provenientes de 9 ensayos clínicos aleatorizados que compararon

etoricoxib contra placebo o algunos AINE. La duración usual de la mayoría fue de 3 meses, aunque en 3 de ellos el seguimiento fue de un año o más y en todos ellos los pacientes que lo necesitaban podían recibir aspirina a bajas dosis. Este metaanálisis se centró en la comparación de etoricoxib y placebo (riesgo relativo o RR: 0,99; IC95 0,75-1,31: ns), etoricoxib y diclofenac (RR: 0,67; IC95 0,59-0,76; $p < 0,00001$), y etoricoxib y naproxeno, (RR: 0,59; IC95 0,48-0,72; $p < 0,00001$). Según estos resultados, el riesgo de ocurrencia de manifestaciones gastrointestinales fue similar entre etoricoxib y el placebo, y significativamente menor para etoricoxib cuando se lo compara con los otros dos AINE.

En suma, aunque el etoricoxib exhibe una excelente tolerabilidad digestiva (sobre todo en el aparato digestivo superior y en tratamientos cortos), todo profesional tratante deberá estar advertido sobre los antecedentes y comorbilidades que presenten los pacientes, pues la patología ulcerosa previa, la infección por *H pylori*, el uso simultáneo de glucocorticoides, la edad de los pacientes superior a 65 años y el alcoholismo pueden potenciar la aparición de manifestaciones gastrointestinales severas y/o complicadas (34, 35).

Seguridad renal y cardiovascular

Ya hemos descripto en el artículo precedente (Serra HA, este número) que el consumo crónico de AINE tanto selectivos como no selectivos suele producir retención hídrica y edemas debido a la interferencia con el funcionalismo renal, pero también incrementar levemente la presión arterial y reducir la eficacia antihipertensiva de β bloqueantes, diuréticos o vasodilatadores directos (22,36). Aunque el aumento es leve, es también sostenido, lo que puede aumentar el riesgo de padecer fenómenos tromboembólicos o enfermedad isquémica. Debe recordarse los COXIB carecen de efectos antiagregantes por lo que pueden aumentar tal riesgo aún más, tal como informaron los metaanálisis de Kearney y McGettigan (37, 38). Sin embargo, específicamente para etoricoxib, estos metaanálisis no fueron concluyentes.

La razón por la cual los estudios clínicos con etoricoxib proporcionan datos limitados radica en que no fueron diseñados con el poder estadístico necesario para evaluar los potenciales riesgos cardiovasculares. Tal fue la conclusión del metaanálisis de Aldington y colaboradores (39) que analizó 2919 pacientes provenientes de 5 ensayos clínicos aleatorizados de por lo menos 6 semanas de duración que comparaban etoricoxib vs. placebo. Registraron 7 eventos tromboembólicos cardiovasculares en 1441 pacientes tratados con etoricoxib (0,5%) y solo uno en 906 pacientes que recibieron placebo (0,1%). El *odds ratio* u OR calculado para el riesgo de eventos cardiovasculares con etoricoxib fue 1,49; IC95: 0,42-5,31. Si bien este OR no es significativo, está mostrando una tendencia menos favorable para el COXIB ya que es mayor que 1 (estaría indicando que el riesgo de enfermedad isquémica es de 0,4 a 5 veces superior con él). La importancia de esta comparación es que permitió ver el riesgo cardiovascular puro del COXIB.

El metaanálisis de Chen y colaboradores (26) señaló que la seguridad cardiovascular del etoricoxib fue similar al naproxeno y que el RR para padecer infarto de miocardio al compararlo con diclofenac fue 1,58; IC95 0,06-38,66. En este caso también el RR no es significativo y muestra la tendencia menos favorable para el COXIB. Aquí resulta interesante comparar los

valores de riesgo cardiovascular obtenidos en este (RR: 1,58) y en el anterior (OR: 1,49) metaanálisis puesto que pareciera que frente al etoricoxib, el diclofenac sería similar al placebo (es decir, pareciera que carece de riesgo cardiovascular, cosa que los metaanálisis de Kearney y McGettigan no mostraron).

El programa MEDAL (31) mostró resultados un poco más benignos; durante el tratamiento a 18 meses, 320 pacientes del grupo etoricoxib y 323 del grupo diclofenac padecieron efectos adversos trombóticos, las tasas correspondientes fueron prácticamente iguales (1,24 y 1,30 por 100 pacientes-año respectivamente; así su HR: 0,95; IC95 0,81-1,11; fue no significativo). Este estudio calculó la diferencia absoluta en las tasas de eventos entre tratamientos (-0,07 eventos por 100 pacientes-año; IC95: -0,26 a 0,13) lo que permitió estimar mejor el riesgo de daño: sobre la base de su IC95 el etoricoxib podría asociarse con una disminución neta de 1,3 eventos por cada 1000 pacientes tratados durante un año en comparación con diclofenac.

En suma, por todo lo indicado, el médico tratante no debería temer la posibilidad de mayor riesgo cardiovascular con etoricoxib en pacientes sin comorbilidades y haciendo una correcta prescripción; pero debe evitar su uso crónico en pacientes de riesgo como los que presentan insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial moderada a severa, pues cualquier AINE puede causar retención hídrica y al hacerlo agravar estos cuadros. Debe considerar también que la población anciana es un grupo de riesgo de padecer insuficiencia renal funcional por consumo de AINE, pues pueden estar padeciendo varias comorbilidades que afectan al riñón a la vez que se deshidratan fácilmente (en estos casos convendría elegir un AINE de $t_{1/2}$ inferior a 4 h -que no es el caso del etoricoxib- y rehidratar siempre). Finalmente, debe considerar que los AINE ácidos pueden causar hiperuricemia o bien uricosuria por lo que el exceso de urato en orinas ácidas puede precipitar y causar nefropatía obstructiva.

Efectos adversos reportados en la información para la prescripción

Este es un resumen de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) o efectos adversos aparecidos durante el uso de etoricoxib (22). Esta información deriva de los ensayos clínicos realizados durante las etapas de investigación clínica, de los estudios post comercialización de fase IV y de los reportes de farmacovigilancia. El figurar en el folleto interior de envase indica que están reconocidos por las agencias regulatorias y es obligatoria su actualización.

El efecto adverso reportado más frecuente ($\geq 10\%$) fue dolor abdominal; le siguieron los frecuentes (de $< 10\%$ a $\geq 1\%$) constipación o diarrea, epigastralgias, ardor de estómago, reflujo, náuseas, vómitos, edemas de miembro inferior, hipertensión, palpitaciones, equimosis, cefalea, mareos, as-tenia, broncoespasmo, síndrome pseudogripal y elevación de las transaminasas; los poco frecuentes (de $< 1\%$ a $\geq 0,1\%$) reacciones alérgicas, vértigo, acúfenos, ansiedad, calambres, insuficiencia renal y anemia por sangrado gastrointestinal, y los raros o infrecuentes ($< 0,1\%$) anafilaxia, reacciones cutáneas tipo Stevens Johnson y discrasias sanguíneas.

Se reportaron casos de sobredosificación aguda (dosis superiores a 500 mg/vez) con sintomatología gastrointestinal inespecífica sin repercusión clínica evidente.

Interacciones medicamentosas

Antiácidos (22): Las sales de aluminio o magnesio no afectan significativamente la farmacocinética del etoricoxib.

Anticoagulantes orales cumarínicos (ACO) (22, 40): La administración de 120 mg diarios de etoricoxib a pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina produjo a un aumento del RIN con el consiguiente mayor riesgo de hemorragia. Esta interacción se produce por un aumento brusco de la fracción libre del ACO al ser desplazado masivamente de la albúmina por cualquier AINE ácido (incluido el etoricoxib). Por lo tanto, debe ajustarse la dosis del ACO y supervisar estrechamente el RIN si se emplease etoricoxib en estos pacientes, especialmente al iniciar su tratamiento o al modificar su dosis.

Anticonceptivos orales y terapia de reemplazo estrogénica (TRE) (22, 41): La administración simultánea de 60 mg de etoricoxib y un anticonceptivo oral (conteniendo 35 µg de etinilestradiol y 0,5-1 mg de noretisterona) durante 21 días aumentó el área bajo la curva en estado estacionario (AUC) del estrógeno un 37%. Asimismo, la administración de 120 mg de etoricoxib y el mismo anticonceptivo en forma simultánea o separados por 12 h aumentó el AUC del etinilestradiol un 50-60%. Por otra parte, la administración de 120 mg de etoricoxib junto con estrógenos conjugados (0,625 mg) durante 28 días aumentó el AUC de sus componentes (17-β-estradiol un 22%, estrona un 41% y equilina un 76%). Esta interacción se debe a que el etoricoxib inhibe la actividad de las sulfotransferasas (en especial la *SULT1E1*) responsables del metabolismo de los estrógenos. Debe tenerse en muy cuenta este fenómeno y evitar el empleo de anticonceptivos orales conteniendo etinilestradiol junto con etoricoxib (o viceversa) ya que un aumento de la exposición estrogénica puede aumentar la incidencia de tromboembolismo venoso, generar migraña y causar retención hídrica, y adicionalmente, estas manifestaciones pueden agravarse por el tratamiento crónico con etoricoxib. Tampoco debería usarse etoricoxib en pacientes bajo TRE a fin de evitar los acontecimientos adversos relatados.

Aspirina y otros AINE (22, 33): El etoricoxib puede utilizarse simultáneamente con aspirina a dosis antiagregantes (80-100 mg/día), de hecho, en los ensayos clínicos sobre seguridad y eficacia de etoricoxib se permitía en aquellos pacientes en la que era necesaria la terapia antiagregante. No obstante, el médico debe saber que este uso conjunto puede favorecer la aparición de daño gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales que usualmente no se observan si se emplea etoricoxib solo. Por ello, no se recomienda la administración simultánea de etoricoxib con otros AINE o con aspirina a dosis mayores que las antiagregantes.

Ciclosporina y tacrolimus (22): A pesar de que esta interacción no fue comprobada con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de estos inmunosupresores. Cuando se administre de forma conjunta etoricoxib (sobre todo en forma crónica) y alguno de estos fármacos, se debe supervisar estrictamente la función renal de estos pacientes, y de ser necesario, no usar el COXIB.

Diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de la angiotensina II (ARA2) (22, 36): Los AINE pueden reducir el efecto de estos agentes antihipertensivos. Asimismo, en individuos con función renal

menoscabada, adultos mayores (70 años o más) o deshidratados la administración conjunta de IECA o ARA2 con AINE puede provocar mayor deterioro de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda) que suele ser reversible. Lo dicho debe tomarse en consideración a fin de evitar el uso crónico de etoricoxib en estas personas; de no ser posible, evaluar la función renal al inicio de tratamiento y en forma periódica durante este, y tener al individuo hidratado y bajo estricta supervisión médica.

Litio (18, 22): Todo AINE disminuye la excreción renal de litio y aumenta la litemia (con riesgo de intoxicación aguda por litio); por ello, debe evitarse el uso de etoricoxib en pacientes que están recibiendo el catión. En caso de empleo necesario, se debe supervisar estrechamente la litemia (y ajustar correspondientemente la dosis de litio) durante la duración del tratamiento conjunto.

Metotrexato (22, 42): Dos estudios investigaron los efectos de las dosis de 60, 90 o 120 mg de etoricoxib, administradas una vez al día durante siete días, en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo adicionalmente una dosis semanal de 7,5-20 mg de metotrexato. Las dosis de 60 y 90 mg de etoricoxib no mostraron ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de antifólico o sobre su eliminación renal. Pero en un estudio con dosis de 120 mg se vio un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato y una reducción de su clearance renal (28 y 13% respectivamente). Por consiguiente, cuando se administre de forma simultánea metotrexato y etoricoxib, especialmente a dosis más altas, se recomienda supervisar adecuadamente al paciente en busca de toxicidad relacionada con metotrexato.

Prednisona/prednisolona y otros glucocorticoides (43): El riesgo de aparición de manifestaciones gastrointestinales aumenta 2,5 a 3 veces si se usan AINE y glucocorticoides simultáneamente que si se usan solos. Por consiguiente, si bien el etoricoxib exhibe menores efectos agudos a nivel gastrointestinal superior, su uso con glucocorticoides debe ser estrictamente supervisado por si aparecen tales manifestaciones.

Interacciones a nivel del metabolismo del etoricoxib (22, 25): La vía metabólica principal del etoricoxib es su oxidación por el CYP3A4 y en menor medida por los CYP2D6, 2C9, 2C19 y 1A2 (aunque la contribución de cada uno no se estudió cuantitativamente *in vivo*). Así, los azoles antifúngicos (ketoconazol, voriconazol y miconazol) potentes inhibidores CYP, incrementan el AUC de etoricoxib, interacción que carece de importancia clínica. Por otro lado, la rifampicina, gran inductor CYP, produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas del COXIB un 65%, interacción que es relevante porque obliga a aumentar la dosis de etoricoxib para obtener un efecto terapéutico aceptable. El efecto de otros inhibidores o inductores CYP sobre la farmacocinética del etoricoxib no ha sido estudiado. Estudios *in vitro* mostraron que el etoricoxib no inhibe los CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, y un estudio realizado en voluntarios sanos señaló que la administración diaria de 120 mg de etoricoxib no modifica la actividad hepática del CYP3A4. De todo lo antedicho surge como recomendación no usar el etoricoxib junto a inductores CYP como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan so pena de perder efecto antiinflamatorio y/o analgésico.

Uso clínico del etoricoxib, como prescribirlo racionalmente y como sugieren su uso las agencias regulatorias

Indicaciones y dosis

Por prospecto (*on label*) (22) es la forma en que las agencias regulatorias del medicamento en los distintos países aceptan y avalan la prescripción y uso de un fármaco contenido en una especialidad medicinal. En general, hay una armonización internacional para la prescripción de los productos farmacéuticos entre los países del primer mundo y que son aceptados por la mayoría de los demás. Fuera de prospecto (*off label*) son usos empíricos de un fármaco contenido en una especialidad medicinal no aceptados totalmente por las autoridades sanitarias de los países.

On label, el etoricoxib se indica en adultos y adolescentes a partir de 16 años para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante solo o asociados a otras medidas terapéuticas de rigor. También se indica el dolor e inflamación asociados a la artritis gotosa aguda y el dolor moderado asociado a cirugía dental.

Para la artrosis la dosis usual es de 30-60 mg en una única toma diaria. Para la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante la dosis usual es de 60-90 mg en una única toma diaria. En estos casos la duración del tratamiento no tiene un límite preciso, aunque el tiempo máximo de los ensayos fue 18 meses. Si con las dosis máximas mencionadas no se logra el beneficio esperado, deberá considerarse otra opción terapéutica puesto que el riesgo cardiovascular puede aumentar con la duración del tratamiento.

En la artritis gotosa aguda (crisis gotosa aguda) la dosis recomendada es 120 mg en una toma diaria por 7-8 días junto con otras medidas de rigor. En el dolor postoperatorio odontológico la dosis recomendada es 90 mg en una toma diaria durante no más de 3 días, aunque algunos pacientes podrían necesitar adicionalmente otro analgésico durante este tiempo. En otras situaciones de dolor agudo, únicamente debe utilizarse etoricoxib a demanda durante el episodio.

Las dosis superiores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado una eficacia adicional o no han sido lo suficientemente estudiadas. Por lo tanto, nunca deberá prescribirse el etoricoxib en dosis mayores a las máximas recomendadas.

Off label, el etoricoxib suele emplearse para el control del dolor agudo nociceptivo originado en lesiones deportivas, traumatológicas y quirúrgicas, en dosis de 30-90 mg en una única toma diaria sea a demanda o por períodos de 7 días.

Aparte de los usos anteriores, el etoricoxib fue estudiado como analgésico en dismenorrea comparándolo con naproxeno, ibuprofeno y ácido mefenámico. Estos AINE de venta libre resultan el tratamiento clásico, pero deben ser administrados 3 a 4 veces por día. Han sido efectuados varios ensayos clínicos aleatorizados comparativos con bajo número de pacientes y algunos de calidad dudosa (44-47); sin embargo, parece que todavía no fueron suficientes para avalar esta indicación *on label*. La dosis de etoricoxib empleada fue 120 mg una vez por día y la duración de los tratamientos osciló entre 3 días y 2 meses según los protocolos. Los resultados mostraron la

superioridad del COXIB en el control de los síntomas (analgesia más sostenida) seguridad (mejor tolerancia digestiva) y adherencia al tratamiento (mayor comodidad al recibir una única toma diaria). Si se indica etoricoxib para dismenorrea el profesional prescriptor deberá advertir a las pacientes que no consuman concomitantemente medicamentos con estrógenos (ver interacciones medicamentosas).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al etoricoxib. Úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal activas. Asma o alergia a la aspirina. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática grave (puntuación ≥ 10 en la escala de Child-Pugh). Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min). Menores de 16 años. Enteropatía inflamatoria. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase II a IV según la NYHA). Hipertensión persistente mayor a 140/90 mm Hg o no controlada. Cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular activas.

Uso en poblaciones especiales según prospecto

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética en la población de edad avanzada (65 años y mayores) es similar a la de adultos jóvenes, por lo que no es necesario ajustar las dosis de etoricoxib en estos pacientes. Sin embargo, se deben tener presente las comorbilidades y el estado de hidratación de esta población al decidir usar etoricoxib.

Sexo: La farmacocinética del etoricoxib es similar en varones y en mujeres; por lo tanto, no es necesario ajustar las dosis de etoricoxib.

Insuficiencia hepática (48): Los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación de 5-6 en la escala de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib presentaron un AUC aproximadamente un 16 % superior a la de los voluntarios sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de 7-9 en la escala de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib cada dos días presentaron un AUC semejante a la de los voluntarios a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día. No se ha estudiado la dosis de 30 mg de etoricoxib una vez al día en pacientes con disfunción hepática moderada. No se dispone de datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de ≥ 10 en la escala de Child-Pugh). En estos casos se recomienda, si la insuficiencia es leve, no ajustar la dosis; si la insuficiencia es moderada, aumentar el intervalo entre dosis al doble; pero si la insuficiencia es grave, su uso está contraindicado.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no difirió significativamente de la de voluntarios sanos, por lo que no es necesario ajustar las dosis de etoricoxib en estos enfermos. El etoricoxib no se elimina por hemodiálisis por lo tanto está contraindicado en pacientes anúricos.

Embarazo: No existen datos clínicos sobre la exposición de etoricoxib durante el embarazo por lo que se desconocen los riesgos potenciales para el ser humano durante el mismo. Los estudios en animales de experimentación han mostrado toxicidad reproductiva y cambios de la fertilidad. El etoricoxib, al igual que otros AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas,

puede causar inercia uterina y oclusión prematura del conducto arterioso durante el último trimestre de embarazo. Por ello, el etoricoxib está contraindicado durante el embarazo; si una mujer queda embarazada bajo tratamiento con este fármaco, debe interrumpir inmediatamente dicho tratamiento.

Lactancia: Se desconoce si el etoricoxib se excreta por leche materna, pero sí lo hace en animales de experimentación en lactancia. Por este desconocimiento, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con etoricoxib.

Población pediátrica: No se han estudiado la farmacocinética, la seguridad o la eficacia del etoricoxib en pacientes menores de 12 años. Por esta falta de información, el uso de etoricoxib está contraindicado en esta población.

Conclusiones

En este artículo hemos revisado los rasgos farmacológicos y clínico-terapéuticos salientes del AINE etoricoxib, un inhibidor altamente selectivo de la COX-2 o COXIB. Su CI₅₀ y sus dosis lo colocan entre los AINE potentes. Como inhibidor COX-2, al ser empleado en tratamientos cortos resulta un muy buen antiinflamatorio y analgésico con excelente tolerabilidad digestiva.

Sin embargo, al ser usado en tratamientos prolongados puede propiciar la aparición de enteropatía ulcerosa y de fenómenos tromboembólicos, especialmente en pacientes con comorbilidades particulares y otros factores de riesgo. Por ello, la decisión de prescribir y aconsejar este u otro COXIB deberá basarse siempre en la valoración profesional de todos aquellos

riesgos inherentes al paciente que ha de recibirlo en concordancia con las advertencias y contraindicaciones que vienen sosteniéndose a lo largo de esta revisión respetando las dosis máximas definidas.

Una muy buena historia clínica farmacológica ayudará a interpretar los riesgos y cual puede ser la medicación concomitante que pueda recibir o no el enfermo. La Tabla 2 muestra los rasgos farmacocinéticos salientes de varios AINE y su interpretación clínica para un mejor uso comparativo de todos los incluidos en esta revisión; allí se muestra que el etoricoxib puede ser la mejor opción para tratamientos cortos, superior a los otros AINE disponibles, por tolerabilidad, rapidez, eficacia y adherencia.

Y qué le depara el futuro al etoricoxib. La respuesta a esta pregunta es la ampliación de sus indicaciones a otros cuadros inflamatorios y la dismenorrea. Pero ojo, ya que el otro COXIB, el celecoxib, se emplea en patología tumoral y en algunas enfermedades neuropsiquiátricas donde la COX-2 está sobreexpresada (51-53) y el propio etoricoxib está siendo estudiado en modelos tumorales (54, 55) creemos esta es su línea principal futura.

En definitiva, el etoricoxib es un excelente AINE para las indicaciones aprobadas y tal vez su rasgo más saliente es la comodidad posológica ya que se administra una vez por día. No es de venta libre y ello es una desventaja frente a otros AINE muy conocidos, fácilmente conseguibles por la población en general y a la vez consolidados en la práctica por tiempo y costumbre.

Tabla 2

Algunos datos farmacocinéticos de los AINE mencionados en este artículo y su interpretación farmacoclinica (refs. 49 y 50).

AINE	Bd oral (%)	t _{max} (h)	U proteica (%)	Vd (L/kg)	t _{1/2} (hs)	Metabolismo hepático por	% orina droga activa
Etoricoxib	80-100	1	92	1,7	22	CYP3A4→UGT	Nula
Acido mefenámico	90	2-4	90	1,1	2-3	CYP2C9→UGT	5
<i>Aspirina</i> → <i>Salicilato</i> *	70	0,4-1	50-70→80	0,15→0,5	0,25→2-4	GlyT, SULT	(1,5) 2-30
Celecoxib	22-40	3	97	6	11	CYP2C9→UGT	3
Diclofenac	54	2,5	99,5	0,17	1	CYP2C9→UGT	< 1
Ibuprofeno**	> 80	1,6	99	0,15	2	CYP2C9→UGT	< 1
Indometacina	98	1,3	90	0,29	2,5	CYP2C9→UGT	10-20
<u>Ketorolac</u>	100	0,7	99	0,2	5	CYP2C9→UGT	5-10
Meloxicam	89	7-8	99,5	0,2	15-20	CYP2C9→UGT	Nula
<i>Naproxeno</i> ***	99	2-4	99,7	0,16	14	UGT	5-6
<u>Paracetamol</u>	90	0,4	< 20	0,9	2	UGT, SULT	2
Piroxicam	40-80	3-5	99	0,1-0,2	50	CYP2C9→UGT	5-10

Referencias: *La aspirina se convierte rápidamente en salicilato (en 30 min queda un 25-30% de la dosis), las moléculas remanentes absorbidas retienen su actividad e incluso siguen acetilando otras proteínas además de las COX. ** El ibuprofeno es una mezcla racémica (50% de S-ibuprofeno activo y 50% de R-ibuprofeno inactivo). Un 50-60% del isómero R se activa pues sufre la isomerización al S por acción de racemasas hepáticas. *** El naproxeno se comercializa como 100% isómero S activo.

En negrita: AINE de una sola toma diaria por presentar t_{1/2} > 10 h. Subrayados: AINE con comienzo de efecto rápido. En cursiva: AINE de solo conjugación. CYP, citocromo P450; GlyT, glicil transferasa; SULT, sulfo transferasa; UGT, glucuronil transferasa.

Todos los AINE, excepto el paracetamol, tienen alta unión proteica por lo que pueden desplazar de la albúmina a anticoagulantes orales cumarínicos, sulfonilureas hipoglucemiantes y benzodiazepinas entre otros fármacos de alta unión. Existe polimorfismo del CYP2C9 en la población, pero su real dimensión en la seguridad ante el uso crónico de los AINE no está del todo establecida; por ello, debería considerarse que un 15% de los pacientes que consumen AINE metabolizados por el CYP2C9 (todos excepto etoricoxib) podrían estar sobreexpuestos a estos fármacos. Los metabolitos de varios AINE (ej., indometacina, etoricoxib, meloxicam) también se excretan por vía biliar.

Referencias bibliográficas

- Gatti D, Adami S. Coxibs: A significant therapeutic opportunity. *Acta Biomed* 2010; 81: 217-24.
- Ozleyen A, Yilmaz YB, Donmez S, Atalay HN, Antika G, Tumer TB. Looking at NSAIDs from a historical perspective and their current status in drug repurposing for cancer treatment and prevention. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 2095-113. doi: 10.1007/s00432-022-04187-8.
- Buer JK. Origins and impact of the term "NSAID." *Inflammopharmacology* 2014; 22: 263-7. doi: 10.1007/s10787-014-0211-2.
- atton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2006(1): CD004257. doi: 10.1002/14651858.CD004257.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Day RO, Pinheiro MB, Ferreira ML. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1269-78. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210597.
- Caiazzo E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol* 2019; 848: 105-11. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
- Talley JJ. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Prog Med Chem* 1999; 36: 201-34. doi: 10.1016/s0079-6468(08)70048-1.
- Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 3: 179-91. doi:10.1038/nrd1034.
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69:145-82. doi: 10.1146/annurev.biochem.69.1.145.
- Riendeau D, Percival MD, Bricaud C, Charleson S, Dubé D, Ethier D, et al. Etoricoxib (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558-66.
- Matsumoto AK, Cavanaugh PF Jr. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 395-414.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 123619, Etoricoxib. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etoricoxib>. Accessed June 30, 2024.
- Rayar AM, Lagarde N, Ferroud C, Zagury JF, Montes M, Sylla-Iyareta Veitia M. Update on COX-2 selective inhibitors: Chemical classification, side effects and their use in cancers and neuronal diseases. *Curr Top Med Chem* 2017; 17: 2935-56. doi: 10.2174/1568026617666170821124947.
- Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 1994; 367(6460): 243-9. doi: 10.1038/367243a0.
- Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996; 384(6610): 644-8. doi: 10.1038/384644a0. Erratum in: *Nature* 1997; 385(6616): 555.
- Gierse JK, Koboldt CM, Walker MC, Seibert K, Isakson PC. Kinetic basis for selective inhibition of cyclooxygenases. *Biochem J* 1999; 339: 607-14.
- Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J Med Chem* 2007; 50: 1425-41. doi: 10.1021/jm0613166.
- Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. Capítulo 42: Farmacoterapia de la inflamación, fiebre, dolor y gota. En: Brunton LL, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 14 ed. México DF: McGraw Hill Education 2023.
- Christie MJ, Vaughan CW, Ingram SL. Opioids, NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. *Inflamm Res* 1999; 48:1-4. doi: 10.1007/s000110050367.
- Tegeder I, Feilschifter J, Gierse JK. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J* 2001; 15: 2057-72. doi: 10.1096/fj.01-0390rev.
- Puhl AC, Milton FA, Cvorio A, Sieglaff DH, Campos JC, Bernardes A, et al. Mechanisms of peroxisome proliferator activated receptor γ regulation by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nucl Recept Signal* 2015; 13: e004. doi: 10.1621/nrs.13004.
- MK0663-AUS-2017-015150 Australian Product Information: ARCOXIA®(etoricoxib). In: <https://e-lactan-cia.org/media/papers/Etoricoxib-DS-MSD2017.pdf>. Accessed June 30, 2024.
- Mastbergen SC, Jansen NW, Bijlsma JW, Lafeber FP. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: An in vitro study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R2. doi: 10.1186/ar1846.
- Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, Rose MJ, Woolf EJ, Musser BJ, Dynder AL, Mazina KE, Lasseter KC, Hunt TL, Schwartz JI, McCrea JB, Gottesdiener KM. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 268-76. doi: 10.1177/0091270003251122.
- Takemoto JK, Reynolds JK, Remsburg CM, Vega-Villa KR, Davies NM. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 703-20. doi: 10.2165/00003088-200847110-00002.
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12: 1-278, iii. doi: 10.3310/hta12110.
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartley L, Wandel S, Jüni P, Trella S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet* 2017; 390: e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
- da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, Bobos P, Gao L, Kiyomoto HD, Montezuma T, Almeida MO, Cheng PS, Hincapié CA, Hari R, Sutton AJ, Tugwell P, Hawker GA, Jüni P. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: Network meta-analysis. *Br Med J* 2021; 375: n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
- Zhang S, Zhang Y, Liu P, Zhang W, Ma JL, Wang J. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: A systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 151-8. doi: 10.1007/s10067-015-2991-1.
- Wallace JL, Granger DN. Pathogenesis of NSAID gastropathy: Are neutrophils the culprits? *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 129-30. doi: 10.1016/0165-6147(92)90046-9.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L; MEDAL Steering Committee. 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. *Lancet* 2006; 368: 1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)96666-9.
- Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008; 135: 1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
- Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798.
- Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: The example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 2004; 329: 31-4. doi: 10.1136/bmj.329.7456.31.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99. doi: 10.1056/NEJM199906173402407.
- Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98. doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03743.x.
- Kearny PM, Baigent C, Godwin J, Emberson H, Halls JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2006; 332:1302-5. doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-44. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60011.
- Adlington S, Shirlcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *N Z Med J* 2005; 118: U1684.
- Iannantuono R, Serra HA, Zieher LM. Capítulo 1 Farmacocinética I: Absorción, distribución y metabolismo de fármacos. En: Zieher LM, Iannantuono RF, Serra HA, eds. *Farmacología General y de la Neurotransmisión* 3ra ed. Buenos Aires: Ursino 2003; pp 1-24.
- Rodrigues D, Niosi M, Eng H, Healy C, Lazzaro S, Yang Q, Cerny MA. Attempting to unmask the inhibition of sulfotransferase 1E1 in 17 α -ethinyl estradiol drug interactions. *J Clin Pharmacol* 2023; 63: 875-9. doi: 10.1002/jcph.2235.
- Patanè M, Ciriaco M, Chimiri S, Ursini F, Naty S, Grembiale RD, Gallelli L, De Sarro G, Russo E. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Pharmacol Sci* 2013; 2013:313858. doi: 10.1155/2013/313858.
- Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LF. Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 158-70.
- Ranong CN, Sukcharoen N. Analgesic effect of etoricoxib in secondary dysmenorrhea: A randomized, double-blind, crossover, controlled trial. *J Reprod Med* 2007; 52: 1023-9.
- Yu Q, Zhu X, Zhang X, Zhang Y, Li X, Hua Q, Chang Q, Zou Q, Di W, Yao Y, Yu W, Liu J, Mehta A, Yan L. Etoricoxib in the treatment of primary dysmenorrhea in Chinese patients: A randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1863-70. doi: 10.1185/03007995.2014.925437.
- Nor Azlin MI, Maryasalwati I, Norzilawati MN, Mahdy ZA, Jamil MA, Zainul Rashid MR. The efficacy of etoricoxib vs mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea: A randomized comparative trial. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 424-6. doi: 10.1080/01443610802150051.
- Malmstrom K, Kotey P, Cichanowitz N, Daniels S, Desjardins PJ. Analgesic efficacy of etoricoxib in primary dysmenorrhea: Results of a randomized, controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 65-9. doi: 10.1159/000072735.
- Agrawal NG, Rose MJ, Matthews CZ, Woolf EJ, Porras AG, Geer LA, Larson PJ, Cote J, Dilzer SC, Lasseter KC, Alam I, Petty KJ, Gottesdiener KM. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1136-48. doi: 10.1177/0091270003257219.
- Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: Are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 1567-75. doi: 10.1124/dmd.105.006452.
- Antiinflamatorios no esteroides y específicos. En: Litter M. *Farmacología Experimental y Clínica* 7ma ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo 1986; pp 1303-36.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B, Godio L, Patterson S, Rodriguez-Bigas MA, Jester SL, King KL, Schumacher M, Abbruzzese J, DuBois RN, Hittelman WN, Zimmerman S, Sherman JW, Kelloff G. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-52. doi: 10.1056/NEJM200006293422603.
- Veetil SK, Nathisuwan S, Ching SM, Jinatongthai P, Lim KG, Kew ST, Chaiyakunapruk N. Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 561-71. doi: 10.2147/CMAR.S180261.
- Sethi R, Gómez-Coronado N, Walker AJ, Robertson OD, Agustini B, Berk M, Dodd S. Neurobiology and Therapeutic Potential of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors for Inflammation in Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry* 2019; 10: 605. doi: 10.3389/fpsy.2019.00605.
- Tanwar L, Piplani H, Sanyal S. Anti-proliferative and apoptotic effects of etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor, on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1329-33.
- Jain S, Ghanghas P, Rana C, Sanyal SN. Role of GSK-3 β in regulation of canonical Wnt/ β -catenin signaling and PI3-K/Akt oncogenic pathway in colon cancer. *Cancer Invest* 2017; 350: 473-83. doi: 10.1080/07357907.2017.1337783.