

# El loxoprofeno en el tratamiento de la inflamación

Autor: Dr. José Luis Gutiérrez García

*Algólogo, subdirector del Centro Nacional de Capacitación en Terapia del Dolor.*

El reciente interés en otros campos de la medicina, como el estudio y tratamiento del dolor y los procesos inflamatorios, requieren no sólo de un fuerte propósito para justificar la existencia del médico o del cirujano dentista a través del alivio de uno de los síntomas más temidos por la humanidad, el dolor, sino que también se necesitan constantes logros en el terreno de la investigación farmacológica para obtener recursos nuevos que representen otra alternativa útil y segura en el tratamiento de los síndromes dolorosos.

Es indudable que en el ámbito de los analgésicos anti-inflamatorios (AINE) se han podido desarrollar nuevos fármacos que ahora ofrecen resultados iguales o superiores a los ya tradicionales debido a sus mecanismos de acción, por medio de los cuales bloquean preferencialmente enzimas específicas que participan en la fisiopatología de los procesos inflamatorios y, por lo tanto, su presencia es inducida secundaria al daño de los tejidos, dejando, por otro lado, con poca repercusión las enzimas constitutivas, que juegan un papel muy importante en ciertos procesos fisiológicos.<sup>1</sup>

Los denominados fármacos COX 2, por su preferente bloqueo de la enzima ciclooxigenasa 2, tienen características farmacológicas muy deseables para los médicos, los odontólogos y sus pacientes, es decir, alivian notablemente el dolor y todos los signos de inflamación que pueden estar agregados, con mínimos efectos sobre ciertas funciones, como la tasa de filtración glomerular, la perfusión renal, o bien, la producción de moco protector para la mucosa gástrica, todas ellas consideradas como responsabilidad de la ciclooxigenasa 1 o COX 1.

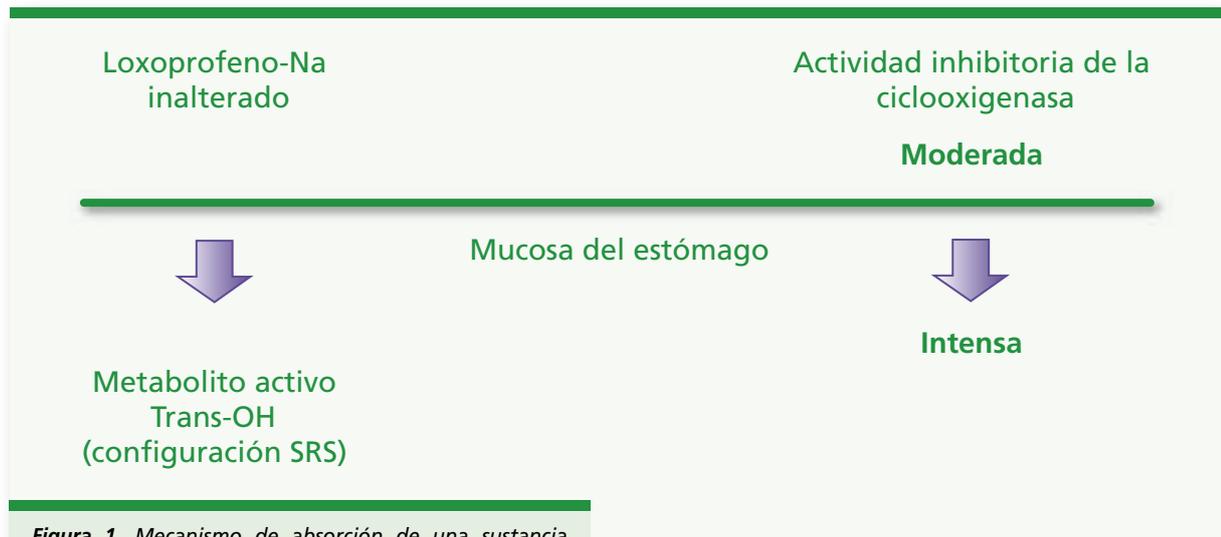
Actualmente, el uso de los AINE va aumentando en los procesos no reumatológicos, por ejemplo, en los dolores crónicos –aun los considerados como de causa neoplásica–, los cólicos renales y biliares, la dismenorrea y en el tratamiento coadyuvante de los procesos infecciosos. Dentro de los AINE,

aquellos que pertenecen al grupo de los derivados del ácido propiónico representan una alternativa útil, eficaz y bien tolerada, en especial los que por su peculiar mecanismo en el inicio de acción son considerados fármacos prodroga.<sup>2</sup>

## Conceptos

Los procesos dolorosos son señales naturales que nos advierten que algo se encuentra funcionando de manera anormal en nuestro organismo, ante lo que la definición fisiológica del dolor bien podría ser: una experiencia destinada a la protección cuyas características son susceptibles de un control superior. A través de la historia del ser humano y de los animales podemos observar que para lograr la supervivencia, cada organismo debe ser capaz de ajustarse rápidamente a los cambios de su ambiente, lo que es posible solamente cuando un estímulo permite una respuesta de adaptación. La nocicepción es un término neurofisiológico que se refiere a los mecanismos por los cuales se detecta un estímulo nocivo. A pesar de que los umbrales nociceptivos tal y como se miden en el laboratorio son constantes entre distintas personas, la experiencia del dolor y la capacidad para tolerarlo varían considerablemente de un individuo a otro y de acuerdo a la circunstancia.

Iniciado el estímulo nocivo se produce un enrojecimiento debido a una mayor afluencia de sangre (hipe-



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

remia). Poco después, la zona comienza a hincharse y aparece el dolor. Desde la microcirculación empieza a salir líquido con proteínas y algunas células: el exudado, que forma el edema inflamatorio. Al aumentar la presión que provoca el edema, y también por unas sustancias liberadas durante la inflamación llamadas quininas, se estimulan las terminaciones nerviosas de la zona y se advierte dolor. Las células implicadas en el proceso inflamatorio son: los leucocitos, especialmente los granulocitos, los monocitos e histiocitos (denominados fagocitos), los plasmocitos y mastocitos.

Así pues y bajo el razonamiento de que el dolor y la inflamación son dos procesos indicativos de alteración fisiológica de alguna parte del organismo y el inicio de una lucha frontal para controlar dicho proceso anormal, también para el tratante de la salud es el fuerte indicio clínico (anatomopatológico) que debe ser reconocido de inmediato para tratar la sintomatología e identificar y tratar el origen real del problema.

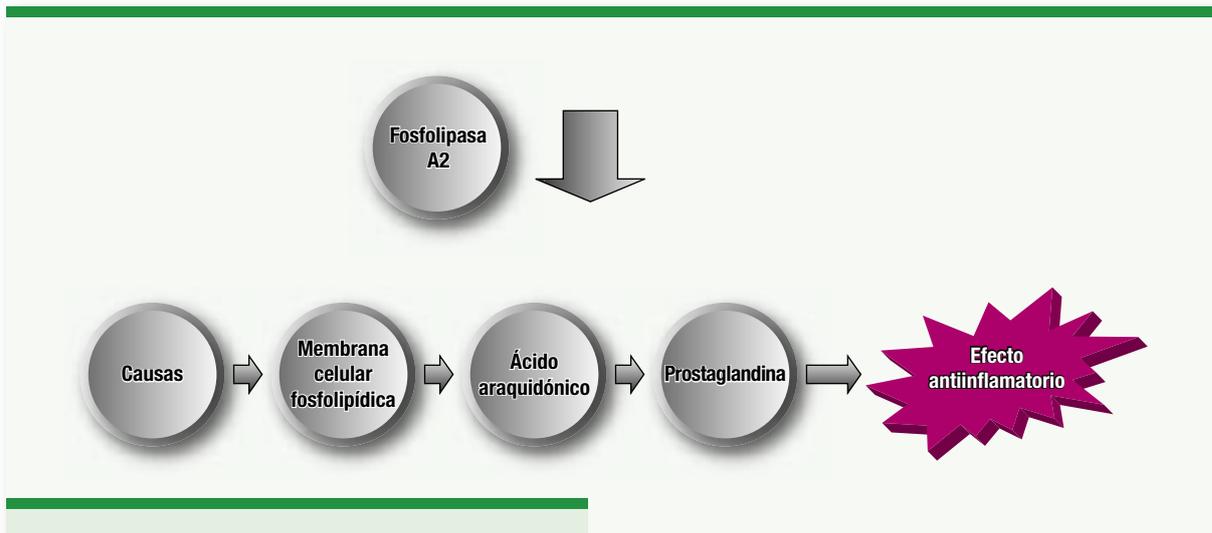
### Farmacología

La oportunidad de elegir medicamentos atendiendo a su mecanismo de acción permite ser más específicos e indudablemente beneficia al paciente, tal es el caso de los fármacos que tienen la propiedad de ser preferenciales, o

bien, aquellos considerados selectivos, dependiendo del tipo y grado de bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas. Otro punto importante es el tipo de droga, ya sea activa o inactiva, esta última llamada prodroga puesto que comienza a actuar una vez que ha sido absorbida a través de la mucosa gástrica. Es precisamente esta cualidad la que determina un gran porcentaje de seguridad en el uso a largo plazo,<sup>3</sup> pues, como se sabe, la mayoría de los pacientes que requiere el empleo de medicamentos antiinflamatorios debe usarlos por tiempos prolongados, a lo que temen los médicos y odontólogos dado el gran índice de complicaciones, principalmente gástricas.<sup>3</sup>

Una vez que se administra el medicamento, es una sustancia no activa, por lo que no tiene efecto sobre la mucosa gástrica, evitando así el fenómeno de retrodifusión del ácido gástrico,<sup>3</sup> frecuentemente observado con otros medicamentos antiinflamatorios; de este modo se evita el daño directo a la mucosa del estómago. Por otro lado, al verse poco afectada la producción de moco protector, los daños se minimizan. Asimismo, al rebasar la barrera de la mucosa, la sustancia se convierte en una sustancia activa, siendo entonces absorbida (Figura 1).

En lo que respecta al mecanismo de acción del loxoprofeno, dicho fármaco se ubica dentro del grupo de bloqueadores preferenciales de la enzima *cox 2* dado que el bloqueo ▶



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

que ocasionan no es específico de esta enzima, afectando en un grado menor a la enzima COX 1, efecto observado con el uso de todos los AINE, pues se considera que hasta ahora no existen medicamentos altamente específicos que sólo inhiban a la enzima inducida COX 2 (Figura 2).

Autores como Michel y Evans<sup>7</sup> han concluido que la COX 2 puede producir mediadores inflamatorios que determinan los mismos efectos benéficos de la COX 1 y que los inhibidores altamente selectivos de la COX 2 pueden causar importantes efectos colaterales en los sistemas cardiovascular y digestivo, por lo que los fármacos con selectividad moderada representan una alternativa más segura para los pacientes, principalmente aquellos con problemas cardíacos previos. Después de su administración oral, el loxoprofeno es absorbido rápidamente y alcanza niveles sanguíneos máximos en 30 minutos a una hora, lo que indica la absorción uniforme del fármaco en el tracto gastrointestinal. Este fármaco, al igual que otros AINE, se liga intensamente a las proteínas plasmáticas, más precisamente a la albúmina. La distribución del fármaco a nivel tisular es rápida y generalizada, destacando riñón, hígado, plasma, pulmón, corazón –en los que fue encontrada una concentración mayor– y cerebro –con la menor concentración–, lo que refleja una baja transferencia del loxoprofeno a través de

la barrera hematoencefálica, con lo cual disminuyen los posibles efectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Tras aumentar la permeabilidad capilar en los sitios locales de la inflamación, el loxoprofeno ligado a la albúmina es rápidamente distribuido a dichos sitios; esta concentración fue suficiente para suprimir la producción de prostaglandinas en el exudado.

En cuanto a la acción del loxoprofeno, una vez que es absorbido se metaboliza en el hígado, donde es convertido por la carbonil-reductasa en trans-OH (forma activa) y cis-OH (forma inactiva).<sup>4,5</sup> Posteriormente, es eliminado básicamente después de ser metabolizado (la principal vía de eliminación es la renal). Una parte del fármaco es excretado en forma inalterada. Los metabolitos urinarios fueron en orden decreciente: loxoprofeno sódico > trans-OH > cis-OH. La excreción urinaria está casi completa a las 12 horas después de administrada la dosis, por lo que se concluye que dicha eliminación ocurre de manera rápida en el ser humano.<sup>6,7</sup>

Tras estudiar exhaustivamente la toxicidad y seguridad del loxoprofeno se ha establecido que cuenta con índices de seguridad amplios, especialmente si se compara con analgésicos como el ketoprofeno. De ahí que diversos autores consideran que el loxoprofeno resulta ser una droga segura en evaluaciones a corto y largo plazo.

Todo lo hasta aquí comentado puede ser de gran interés para el médico clínico, sin embargo, quedaría incompleto si no hacemos referencia a las tres principales cualidades farmacológicas de los AINE, con énfasis en la sustancia que por ahora nos ocupa. La actividad analgésica es, quizás, lo más importante a destacar, pues se ha demostrado que el loxoprofeno es 10 a 20 veces más potente que otros AINE convencionales, como el naproxeno, ketoprofeno e indometacina.

La actividad antiinflamatoria del fármaco también fue evaluada en diversos estudios de inflamación crónica y aguda, demostrando una acción similar al de AINE clásicos como naproxeno y ketoprofeno. Por último, la actividad antipirética del loxoprofeno demostró ampliamente ser superior, incluso cuando se le comparó con indometacina, y fue semejante cuando se le comparó con otros derivados propiónicos tales como ibuprofeno, keroprofeno y naproxeno.

En términos generales, los efectos secundarios con el uso del loxoprofeno pueden describirse como los habituales para la mayoría de los AINE, es decir, efectos gástricos, que se presentaron cuando las dosis fueron elevadas y por tiempos prolongados. También se registró vómito y erosión de la mucosa gástrica, los cuales fueron revertidos en un lapso promedio de tres meses con la suspensión del medicamento. Dicha alteración no fue significativa cuando las dosis estuvieron dentro del rango promedio recomendado.

Se realizaron estudios con voluntarios, a dosis de 240 mg de loxoprofeno, por periodos de cinco días, y no se detectaron alteraciones en las funciones hematopoyéticas, hepáticas y renales; el único efecto importante fue una disminución leve y transitoria del volumen urinario (30%) en un periodo de 0 a 6 horas, observada únicamente después de la dosis inicial. Una vez comprobado que la acción del loxoprofeno no deteriora la función renal, puede ser considerado como un AINE adecuado para la administración a pacientes de edad avanzada con una función renal dañada.

La dosis empleada en el tratamiento de diversos síndromes dolorosos en el adulto fue en un rango de 180 mg en tres tomas al día y en los casos de administración única fue de 60-120 mg. A ciertos pacientes con padecimientos dolorosos de origen oncológico se les administraron dosis máximas de 360 mg divididos en tres tomas. En algunas otras enfermedades dolorosas de causas más comunes, como osteoartrosis, lumbalgias, artritis reumatoide, periar-

tritis de hombros, espondilitis cervical, dolor posoperatorio y por trauma, se emplearon dosis entre 120 y 180 mg por periodos que variaron entre 2 y 6 semanas, encontrando un adecuado balance entre eficacia y seguridad. En ancianos, la dosis de 60 mg tres veces al día fue eficaz, con una incidencia de efectos secundarios muy baja comparada con la de otros AINE.

De acuerdo a lo anterior, podemos mencionar que los médicos clínicos, odontólogos y especialistas y todos los que de alguna u otra forma nos dedicamos al cuidado de la salud requerimos fármacos que no sólo ofrezcan mecanismos de acción específicos o altamente selectivos, sino que brinden márgenes de seguridad amplios y con rangos altos de eficacia, que puedan ser utilizados en padecimientos diversos, en pacientes con enfermedades previas, en personas de edad avanzada en quienes podamos suponer deterioros fisiológicos, secundarios al paso del tiempo, o en tratamientos a corto y largo plazo. Por ello, la alternativa del uso de una prodroga tiene ventajas claras sobre una larga lista de medicamentos, sin olvidar que es necesario un análisis minucioso de nuestros pacientes, pero, sobre todo, de las opciones de tratamiento que en su momento ponemos a su alcance.

## Conclusiones

Continuamente los investigadores realizan un sinnúmero de procedimientos en el laboratorio para encontrar el fármaco ideal que hipotéticamente se traduciría en ejercer 99% de beneficios y 1% de baja seguridad. Hoy en día no existe tal medicamento, pero mientras la búsqueda continúa es necesario estudiar a fondo las sustancias con las que contamos para elegir correctamente la droga a administrar y que ésta sea lo más compatible posible con nuestros pacientes. ∞

---

## Referencias bibliográficas

1. Seibert K, et al. *Adv Exp Med Bio* 1997; 400:167-170.
2. Nobenaga T (ed.) *Clinical Aspects of NSAIs*. Union Ace, 1987.
3. Cryer B, Feldman M. *Am J Med* 1998;104 (5): 413-421.
4. Matsuda K, et al. *Biochem Pharmacol* 1984;33: 2473-2478.
5. \_\_\_\_\_. *Japanese Journal of Inflammation* 1982; 2:263-266.
6. Tanaka Y, et al. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 1984;32:1040-1048.
7. \_\_\_\_\_. *Japanese Journal of Inflammation* (Ensho) 1983;3:151-155.
8. Kawai S. *Inflamm Res* 1998; 47 (suppl 2): S102-S106.
9. Harada Y, et al. *J Clin therap Med* 1992;85(5):1205.
10. Lizuka Y, et al. *Jpn Pharmacol Ther* 14(8).
11. Misaka, et al. *Pharmacometrics* 1981; 21(5):753-771.
12. Mitchell JA, Evans TW. *Inflamm res* 1998; 47 (suppl 2):S88-S92.
13. Yamagushi T, et al. *Jpn J Inflamm* 1983;3:63-67.