

REVISIÓN

CLONIXINATO DE LISINA

EVIDENCIA FARMACOLOGICA

Sanchez Medina Alan Gonzalo

Jorge Luis Fernandez Orrego

RESIDENTES DE ANESTESIOLOGIA

SEDE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO - PERU

ROTACION: MEDICINA DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS

IINSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

“SALVADOR ZUBIRAN” (INCMNSZ)

MÉXICO – DISTRITO FEDERAL - 2013

INCMNSZ

Trujillo - Perú

wichomed@hotmail.com
gonzalount@gmail.com

Índice de contenidos

Contenido

| | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Introduccion _____ | ¡Error! Marcador no definido. |
| Clasificacion de los AINEs _____ | 2 |
| Estructura farmacologica _____ | 3 |
| Evidencia farmacologica _____ | 3 |
| Evidencia Clinica _____ | 5 |
| Conclusiones _____ | 6 |
| Bibliografia _____ | 6 |

INTRODUCCIÓN

Las drogas analgésicas antipiréticas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

Estas drogas comparten acciones farmacológicas y efectos adversos semejantes. La aspirina es el prototipo del grupo y es la droga con la cual los distintos agentes son comparados. Debido a esto también son llamadas drogas "tipo aspirina"; otra denominación común para este grupo de agentes es el de "AINEs" (antiinflamatorios no esteroideos) o drogas "anticiclooxigenasa" debido a que inhiben esta enzima, responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación.

Estos efectos son logrados en proporción variable por cada subgrupo e incluso por cada droga según el mecanismo de acción involucrado, ya que existen diferencias en la selectividad e incluso en los mecanismos de acción que aun hasta hoy son materia de investigación.

El clonixinato de lisina es un fármaco considerado dentro del grupo de los AINEs, aunque la evidencia científica actual le ha atribuido propiedades clínicas benéficas en comparación de los demás AINEs, que aunque en su mayoría son experimentales, lo convierte en uno de los fármacos más atractivos, dentro de este grupo, para su uso en determinadas condiciones clínicas donde se requiera buena potencia analgésica y anti inflamatoria, con el menor efecto lesivo.

La evidencia científica de este AINE en particular es muy escasa, además los estudios que se han realizado han sido generalmente experimentales in vitro en tejidos de animales y ratas; es por eso que nos hemos planteado como objetivo general hacer una revisión de la evidencia farmacológica para establecer puntos claros de su mecanismo de acción, efectos protectores orgánicos y aplicaciones clínicas en las que han demostrado ser superiores estadísticamente a otros AINEs.

CLASIFICACIÓN DE LOS AINES**SALICILATOS**

- Ácido acetilsalicílico
- Ácido salicílico
- Sulfazalacina o salicilazo sulfapiridina

PIRAZOLONAS

- Diprofona
- Fenilbutazona

PARAMINOFENOL

- Fenacetina
- Acetaminofeno o paracetamol

INDOLES

- Indometacina
- Benzidamina
- Sulindac
- Acemetacina
- Proglumetacina
- Talmetacina

DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO**1) ARILACÉTICOS o FENILACÉTICOS**

- Diclofenac sódico
- Diclofenac potásico
- Aceclofenac
- Ácido metiazinico
- Fenclofenac

2) PIRROLACÉTICO

- Ketorolac
- Tolmetina

3) PIRANOACÉTICO

- Etodolac

4) OTROS

- Clometacina

OXICAMES

- Piroxicam
- Tenoxicam
- Sudoxicam
- Isoxicam
- Meloxicam

FENAMATOS O ARILANTRANILICOS

- Ácido mefenámico
- Flufenamico
- Niflúmico
- Flufenamato de aluminio
- Talniflumato
- Floctafenina (Idarac)
- Glafenina (Glifanan)
- Meclofenamato
- Ácido tolfenámico
- Ácido meclofenámico
- Tolfenámico

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIONICO

- Ibuprofeno
- Ketoprofeno
- Naproxeno
- Indoprofeno
- Procetofeno
- Fenbufen
- Piroprofeno
- Suprofeno
- Flurbiprofeno
- Fenilpropionato de lisina
- Fenoprofeno
- Ácido tiaprofénico

DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

- **Clonixinato de lisina**

- Isonixina

DERIVADOS DE LA NAFTILALCANONAS

- Nabumetona **DERIVADOS DE ÁCIDOS**

HETEROCÍCLICOS

- Oxaprozin

DERIVADOS DE LA SULFONANILIDA

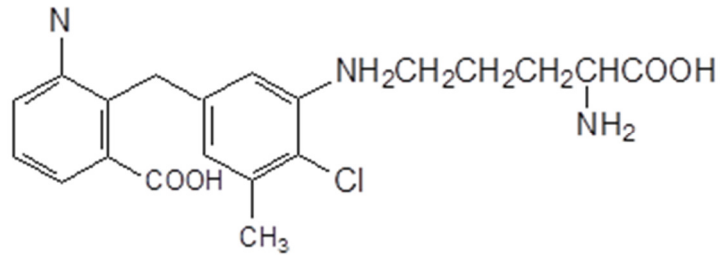
- Nimesulida

DERIVADOS DE LAS BENZOAZOCINAS

- Nefopam

CLONIXINATO DE LISINA (Estructura farmacologica)

El clonixinato de lisina (CL) cuya formula desarrollada es:



Es un AINE derivado del ácido nicotínico, cuya principal acción terapéutica es la analgésica con acciones complementarias antiinflamatoria y antipirética. Aunque se sugiere que comparte el mecanismo de acción con todos los aines, es decir inhibe la actividad de la ciclooxigenasa (COX), también se ha demostrado acción inhibitoria de la síntesis de leucotrienos y otros mediadores inflamatorios, así como su interacción con otros mecanismos de la nocicepción tanto periféricos como centrales que lo diferenciaría de la diversidad de fármacos que conforman este grupo.

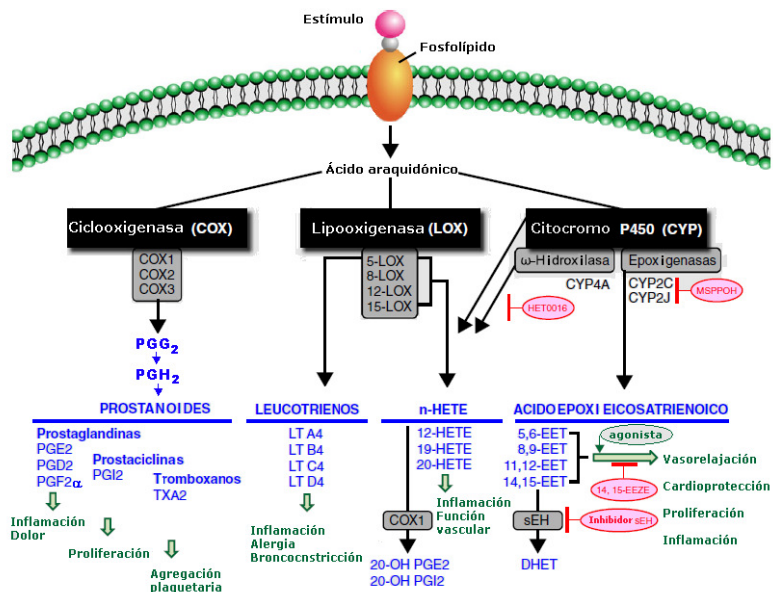


Figura 1. Vías del ácido araquidónico

Evidencia Farmacologica

La importancia clínica y farmacológica con el uso de los AINEs está relacionada a los efectos de los mismos en las vías de degradación enzimática del ácido araquidónico: como la producción de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, nHETE y otros metabolitos intermedios (1).

El mecanismo de acción íntimo común a todo el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), correlato de la actividad antiinflamatoria y base de su efectividad clínica es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Como consecuencia se inhibe la formación de prostaglandinas (particularmente PGE2 y PGI2) a partir del ácido araquidónico de la membrana de distintos tipos celulares (2).

Se sabe que existen tres tipos de ciclooxigenasa (COX-1, COX-2 y COX-3). Tanto la COX-1 como la COX-2 son las más relevantes, tienen similar estructura proteica pero con diferentes efectos fisiológicos. La diferencia más importante entre ambas desde el punto de vista farmacológico estriba en que la COX-1 se expresa constitucionalmente, es decir, es una enzima constitutiva en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas; así, es responsable de proteger el epitelio gástrico, de proteger el funcionalismo renal y de condicionar la adecuada agregación plaquetaria. La COX-2, por el contrario, parece expresarse en algunas células bajo el efecto inductor de determinados estímulos como algunos mediadores químicos de la inflamación; por tanto, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de inflamación. La COX-2 también es constitutiva en ciertos tejidos, pero ante la existencia de diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces mientras que la de la COX-1 se mantiene o incrementa levemente (1,3).

Los estudios experimentales han demostrado que el clonixinato de lisina tiene selectividad inhibitoria sobre la COX2 en comparación a otros AINEs como indometacina, ketorolaco y naproxeno, tanto en tejidos humanos como en órganos de rata, encontrando básicamente que en dosis terapéuticas solo el clonixinato de lisina no disminuye la producción de PGE2 en comparación a los AINEs antes mencionados. Participando por lo tanto como un mecanismo de anti inflamación manteniendo la homeostasis y el efecto protector derivado del efecto mínimo que se ejerce sobre la COX-1 (1,2,4).

Cuando se compara el efecto inhibitorio de la ciclooxigenasa en determinados órganos, se encuentra que ketorolaco tiene una potencia inhibitoria de la COX 37 veces mayor que el clonixinato de lisina y en el riñón esta capacidad inhibitoria es de 200 a 400 veces más alto. Por otra parte, la diferencia de

potencia fue menor en el cerebro lo que sugiere que la inhibición de la biosíntesis de prostanoïdes central podría contribuir a la inhibición rápida y eficaz del dolor por ambos medicamentos (5,6).

Debido a la selectividad inhibitoria de la COX-2, no causarí­a alteraciones de la agregación plaquetaria ya que la acción del clonixinato de lisina sobre la formación de tromboxanos (derivados prostanoïdes) no se verí­a afectada por su reducida acción en la inhibición de la COX-1, demostrada experimentalmente. Se investigó el efecto de potenciación de la anticoagulación en pacientes con uso de fenprocumon al adicionar clonixinato de lisina a dicho tratamiento para lo que se usó la medida del tiempo de protrombina; concluyendo que no existe un efecto potenciador del clonixinato con el uso de este anticoagulante (7).

Las lesiones de la mucosa y ulceraciones inducidas por los AINEs en el tracto gastrointestinal están posiblemente asociados con la reducción de la síntesis prostaglandinas; aunque también se ha demostrado que los productos derivados del ácido araquidónico (5-HETE y leucotrienos) por la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LO) son agentes ulcerogénicos, esta vía sería estimulada por el incremento de ácido araquidónico producto de la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa por los AINEs. Experimentalmente se demostró que el clonixinato de lisina inhibió drásticamente la producción de 5-HETE, lo que no se logró con dosis terapéuticas de su comparativo indometacina, contribuyendo con un mecanismo adicional de protección gástrica (2,3,4).

El óxido nítrico (NO) ha demostrado ser un mediador intra y extracelular de las funciones celulares. El NO producido por la óxido nítrico sintasa (NOS) es un regulador clave de la homeostasis, mientras que la producción de NO por la NOS inducible (iNOS) juega un papel importante en la inflamación, respuesta del huésped defensa y reparación de tejidos. Un aumento en la actividad de iNOS implica un incremento en la producción de NO, y también pueden implicar un aumento de la generación de superóxido. La generación de peroxinitrito subsiguiente en realidad puede ser más perjudicial que NO y superóxido por separado. Los efectos tóxicos celulares derivados del NO del iNOS y el peroxinitrito pueden contribuir a los efectos perjudiciales de la endotoxina sobre las funciones del tejido. Se ha demostrado que algunos AINE inhibe la expresión de iNOS en macrófagos alveolares de rata activados con lipopolisacridos (LPS). Algunos estudios (Aeberhard, 1995 ; Stratman, 1997) demostraron que el ibuprofeno reduce la actividad de iNOS, el nivel de proteína iNOS y los niveles de iNOS mRNA en células gliales primarios cerebelares. También se ha demostrado que clonixinato de lisina, pero no la indometacina (indometacina), inhibe la expresión de iNOS inducida por LPS en pulmón de rata (Franchi, 2001), contribuyendo con fortalecer el efecto anti inflamatoria logrado con la inhibición del COX2 (8,9).

Además de los efectos en la periferia a través de la inhibición de las vías del ácido araquidónico ya descritas, varias líneas de evidencia sugieren que los AINEs actúan en el sistema nervioso central, no solo dependientes de la inhibición de la liberación de PGE2 en el asta dorsal disminuyendo la sensibilización de las vías nociceptivas sino un efecto en estructuras supratentoriales. La posibilidad de la acción central de los AINEs implicaría la regulación de los receptores opioides por lo que se investigó por autorradiografía cuantitativa de mu, delta y kappa sitios etiquetados de cerebro de rata. El aumento de receptores marcados mu se observó en los núcleos del tálamo, la circunvolución dentada, y las capas de la corteza parietal de ratas tratadas durante 10 días con clonixinato de lisina; asimismo el número de receptores marcados delta fue menor en el septum lateral, y los receptores marcados kappa disminuyeron en los núcleos talámicos. Estos efectos no fueron mediados a través de la interacción directa con sitios de unión a opiáceos, ya que la unión a estos receptores en ensayos utilizando membranas de cerebro de rata, confirmaron que clonixinato no inhibe la unión específica de mu, delta y kappa. Por lo tanto los efectos centrales de los AINEs podrían implicar la interacción con el sistema receptor opioide a través de mecanismos indirectos (10).

Cabe destacar también que en muchos de los estudios clínicos y experimentales se hace referencia a la reversibilidad de los efectos analgésico alcanzados con clonixinato de lisina usando naloxona, basados en un estudio realizado por Sierralta F. hace algunas décadas, motivo por el cual se podría inferir una acción directa en los receptores opioides, no encontrándose en la bibliografía actual otros estudios que respalden esta teoría (11).

Evidencia clínica

El clonixinato de lisina está indicado para el alivio de cefaleas, dolores musculares, articulaciones, algias neuríticas, odontalgias, otalgia, dismenorrea, dolores postraumáticos o post-quirúrgicos. La evidencia científica ha demostrado diferencias estadísticas significativas, en comparación de otros AINEs, en manejo del dolor en patologías odontológicas (12), migrañas moderadas a severas (13,14,15,16), dismenorrea (17,18), dolor post traumático y en dolor agudo postquirúrgico (19).

Bibliografía

1. Franchi AM, Di Girolamo G, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MA. Effects of lysine clonixinate on cyclooxygenase I and II in rat lung and stomach preparations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1998 Jun;58(6):421-4.
2. Franchi A, Di Girolamo G, Farina M, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MA. [Differential action of non-steroidal antiinflammatory drugs on human gallbladder cyclooxygenase and lipoxigenase]. *Medicina (B Aires)*. 2000;60(5 Pt 1):580-6.
3. Di Girolamo G, Franchi A, De Los Santos AR, Martí ML, Farina M, Fernández de Gimeno MA. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on colonic lipoxigenase and cyclooxygenase activities from patients with colonic neoplasia]. *Medicina (B Aires)*. 2001;61(5 Pt 1):566-72.
4. Franchi A, Di Girolamo G, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MA. Effect of lysine clonixinate and indomethacin on lipoxigenase and cyclooxygenase activity in colon isolated from cancer patients. *Medicina (B Aires)*. 1998;58(3):291-4.
5. Pallapies D, A Salinger, Meyer zum Gottesberge A, Atkins DJ, Rohleder G, P Nagyiványi, Peskar BA. Effects of lysineclonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organs incubated ex vivo. *Life Sci.* 1995; 57 (2) :83-9.
6. Brian JE Jr, Moore SA, Faraci FM. Expression and vascular effects of cyclooxygenase-2 in brain. *Stroke*. 1998 Dec;29(12):2600-6.
7. Russmann S, Dilger K, Trenk D, Nagyivanyi P, Jähnchen E. Effect of lysine clonixinate on the pharmacokinetics and anticoagulant activity of phenprocoumon. *Arzneimittelforschung*. 2001 Nov;51(11):891-5.
8. G DiGirolamo, M Farina, ML Riberio, D Ogando, J Aisemberg, AR de los Santos, ML Martí, AM Franchi. Effects of cyclooxygenase inhibitor pretreatment on nitric oxide production, nNOS and iNOS expression in rat cerebellum *Br J Pharmacol*. 2003 July; 139(6): 1164–1170.
9. Franchi AM, Di Girolamo G, Farina M, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MA. In vivo and in vitro effects of lysine clonixinate on nitric oxide synthase in LPS-treated and untreated rat lung preparations. *Nitric Oxide*. 2001 Apr;5(2):150-7.
10. Ortí E, Coirini H, Pico JC. Site-specific effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lysine clonixinate on rat brain opioid receptors. *Pharmacology*. 1999 Apr;58(4):190-9.
11. Sierralta F. Clonixinato de lisina: interacciones com el sistema serotoninérgico y naloxona. *Proc 9th Latinoamerican Congress of Pharmacology and Therapeutics, Abstracts*. Santiago;1982:64
12. Noronha VR, Gurgel GD, Alves LC, Noman-Ferreira LC, Mendonça LL, Aguiar EG, Abdo EN. Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyrone in lower third molar extraction: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Aug 1;14(8):e411-5.
13. Krymchantowski AV, Carneiro H, Barbosa J, Jevoux C. Lysine clonixinate versus dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Jun;66(2A):216-20.

14. Krymchantowski AV, Peixoto P, Higashi R, Silva A Jr, Schutz V. Lysine clonixinate vs naproxen sodium for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. *MedGenMed*. 2005 Dec 14;7(4):69.
15. Krymchantowski AV, Barbosa J. [Intravenous lysine clonixinate for the treatment of migraine: an open pilot study]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999 Sep;57(3A):606-9.
16. Krymchantowski AV, Barbosa JS, Cheim C, LA Alves. Oral lysineclonixinate in the acute treatment of migraine: a double-blind placebo-controlled. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2001 Mar; 59(1):46-9
17. de los Santos AR, Zmijanovich R, Pérez Macri S, Martí ML, Di Girolamo G. Antispasmodic/analgesic associations in primary dysmenorrhea double-blind crossover placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2001;21(1):21-9.
18. Di Girolamo G, Gimeno MA, Faletti A, de los Santos AR, Martí ML, Zmijanovich R. Menstrual prostaglandin and dysmenorrhea: modulation by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(3):259-64.
19. De los Santos AR, Di Girolamo G, Martí ML. Efficacy and tolerance of lysine clonixinate versus paracetamol/codeine following inguinal hernioplasty. *Int J Tissue React*. 1998;20(2):71-81.