

Farmacología y uso clínico de la levobupivacaína. Un nuevo anestésico local.

Dr. Rubén Velázquez Suárez, Dr. Ricardo Plancarte Sánchez.

RESUMEN	ABSTRACT
<p>El etofenamato es un compuesto derivado del ácido flufenámico, que pertenece a los compuestos derivados del ácido antranílico. Éste se utilizó originalmente, como formulación para administración vía oral y, posteriormente, como crema o gel para administración tópica. Sin embargo, las características farmacológicas fueron mejoradas al hacer una combinación con triglicéridos de cadena media, generando un compuesto de administración intramuscular que mejoró el perfil terapéutico de este antiinflamatorio no esteroideo; destaca no sólo por inhibir la vía de las ciclooxigenasa sino que, en forma paralela, inhibe también la vía de la lipooxigenasa. Las características físico-químicas, farmacológicas y clínicas son revisadas en este artículo.</p> <p>Palabras clave. etofenamato, AINE, ciclooxigenasa, lipooxigenasa, dolor.</p>	<p>Etofenamate is a flufenamic acid-derived compound, belonging to the compounds derived from the anthranilic acid. This compound was originally used as a formulation for oral route administration, and later on as cream or gel for topical use. However, the pharmacological characteristics were improved by combining middle-chain triglycerides, leading to a compound for i.v. administration which improved the therapeutical profile of this non-steroidal antiinflammatory drug, being outstanding not only for inhibiting the cyclooxygenase route but, in a parallel way, for inhibiting also the lipooxygenase route. The physical - chemical, pharmacological and clinical characteristics are revised in this document.</p> <p>Key words. etofenamate, NSAID, cyclooxygenase, lipooxygenase, pain.</p>

FORMULA QUÍMICA DEL ETOFENAMATO.

El ácido flufenámico es el compuesto pionero del etofenamato, es un compuesto derivado del ácido N-arilantranílico, con potentes propiedades antiinflamatorias, pero con estrecho margen terapéutico; caracterizado por un perfil terapéutico elevado, pero cercano al margen de toxicidad. Esto llevó al desarrollo de un fármaco derivado del ácido flufenámico, **1** que ofreciera ventajas farmacológicas y toxicológicas, sobre el ácido flufenámico y creándose el etofenamato.

La fórmula química del etofenamato es:

2- (2-hidroxiethoxi) -ethyl-N- (a ,a ,a -trifluoro-m-tolil) antranilato, del tipo éter-alcohol-éster, altamente lipofílico. (Fig.1)
Fórmula empírica C 18 H 18 F 3 NO 4 .

Sus principales características físicas son:

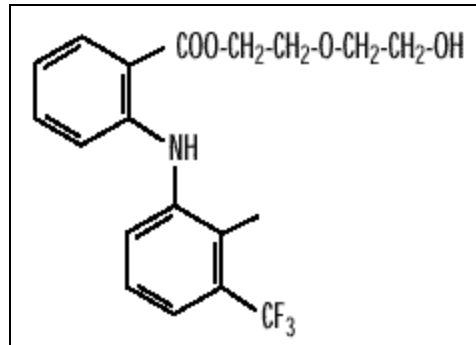
- Peso molecular 369.35
- Líquido viscoso
- Color amarillo
- Insoluble en alcohol, acetona, cloroformo, éter y benceno; pero sí es soluble en agua
- Altamente lipofílico y posee una hidrofiliidad residual

Se metaboliza, principalmente, por vía hepática (hidroxilación en las posiciones 5 y 4, y por conjugación con ácido glucurónico. El ácido flufenámico se metaboliza por esterólisis).

Se han detectado 5-HO,4-HO,5,4 - dihidroxiderivados del ácido flufenámico y del etofenamato. Los principales metabolitos son: ácido flufenámico, ácido 5-HO- flufenámico y ácido 4-hidroxiflufenámico. La eliminación renal de los metabolitos primarios (ácido flufenámico, ácido 5-HO- flufenámico y ácido 4- hidroxiflufenámico), es generalmente más pequeña que la de los metabolitos primarios (conjugados con ácido glucorónico) y no hay inducción enzimática.²

Después que el etofenamato se metaboliza quedan ciertas cantidades de ácido flufenámico y de etofenamato libre. Estas fracciones son metabolitos activos, que potencian el efecto antiinflamatorio y, por ello, se cuantifican y toman en cuenta en la actividad antiinflamatoria total del etofenamato. A la suma de ambos compuestos se les denomina compuestos fenámicos o fenamatos.

Figura 1



FARMACOCINÉTICA DEL ETOFENAMATO.

La farmacocinética de este compuesto se evaluó en animales en formulación para administración vía oral; posteriormente, en formulación de crema y gel para administración tópica. De los experimentos se observó:

a) después de la aplicación tópica, se recupera compuesto intacto en 82% del área inflamada y 44% en las áreas no inflamadas. En administración oral se recupera 51 y 57%, respectivamente; b) el etofenamato cruza la barrera placentaria, pero sólo a altas dosis y si es administrado hasta el parto; pero, no así cuando se administra por períodos breves de tiempo; c) la vida media de absorción fue de 0.5 a 1 h y la de eliminación 3.5 -4 h del área inflamada; d) la concentración en el área inflamada cuando se administró vía tópica fue 27.5 veces mayor que en el área no inflamada y 2.2 veces mayor que cuando se administró vía oral; e) la eliminación, en gran parte, ocurrió en el primer día en todas las especies (conejo, rata y cerdo).³ Al probar la preparación oleosa en ratas, mostró una mejor respuesta analgésica, inició en la primera hora y persistió por 3-4 días.⁴ Los estudios posteriores se realizaron en humanos y culminaron en la creación de una fórmula intramuscular. Los estudios que a continuación se comentan, se realizaron principalmente en humanos y algunos en animales.^{5,6}

En comparación con las formulaciones previas, la intramuscular tiene una base oleosa, lo cual modifica favorablemente el comportamiento farmacocinético del etofenamato. Al administrarlo vía oral, en el edema provocado con carragenina en la pata de la rata, éste se inhibe con una DE 50 de 6.1 mg/kg de peso. Cuando se administra vía intramuscular, hay una prolongación del efecto que dura hasta 4 días.

Hay un incremento del umbral del dolor (%) en relación al control; después de administrar la inyección de 15 mg/kg de etofenamato en solución oleosa a la primera hora, el umbral aumentó 64.3 %, a las 24 h 75.3 %, a las 48 h 46.6 %, a las 72 h 32.9% (Randall Selitto Test) y se acompañó de una prolongación en la eficacia analgésica.^{7,8} En la rata la vida media de eliminación desde el músculo fue de 1.29 días. Después de la administración intramuscular se logró triplicar este valor en comparación con la aplicación tópica, en la cual la eliminación se da en sólo 8.5 horas. Al igual que en los estudios previos el ácido flufenámico y el etofenamato fueron eliminados del plasma muy lentamente. En un período de 56-72 h después de la inyección, los niveles plasmáticos tienen una contribución por esta administración de menos del 10 % del

contenido en plasma. La eliminación también fue patente en el primer y segundo día posterior a la inyección.⁹

Se estudiaron en voluntarios sanos los niveles plasmáticos, el curso de los niveles plasmáticos de etofenamato, ácido flufenámico y fenamatos (suma de etofenamato + ácido flufenámico). Los sujetos se dividieron en 2 grupos, uno recibió 250 y 500 mg de etofenamato (dosis bajas), el otro 500 mg y 1 g de etofenamato (dosis altas).

Los resultados mostraron que los niveles máximos de etofenamato, ácido flufenámico y fenflumina, así como las áreas bajo la curva (ABC) de nivel / tiempo, después de 250 y 500 mg y 1 g de etofenamato, respectivamente, son proporcionales a las dosis. Los niveles máximos de fenamato se alcanzan después de 6.3, 6.2 y 5.4 h, respectivamente; los niveles máximos medios están presentes después de 2 horas. Las vidas medias de invasión (vida media dominante) fueron a las 8.8, 7.8 y 6.8 h y el tiempo de estancia promedio fue de 21.8, 18.8 y 15.8 h, respectivamente.

Las vidas medias de eliminación fueron de 2.1, 2.3 y 1.9 h, respectivamente y no se encontró ninguna diferencia relacionada con el sexo en parámetros dependientes o independientes de la dosis. Las vidas medias terminales fueron de 50.3, 63.7 y 35.4 h, respectivamente.

Dado que los niveles plasmáticos disminuyen un 2% del nivel máximo alcanzado después de una vida media, éstos no tienen importancia clínica para la duración de la actividad o para la acumulación.

Este comportamiento farmacocinético puede describirse mediante un modelo de 2 compartimentos, pues los valores obtenidos de diferentes dosis no son estadísticamente diferentes uno del otro; es decir, las curvas farmacocinéticas son lineales e independientes de la dosis administrada.

Su comportamiento se describe con un rápido incremento de los niveles plasmáticos, por la alta lipofilia de la molécula; al mismo tiempo, la liberación retardada evita que los niveles pico sean demasiado elevados.¹⁰ La vida media dominante está prolongada por un factor de 4 a 5 (en comparación a la vía oral) y es causada por una liberación gradual del fármaco, a partir del depósito oleoso y no por eliminación lenta.

La eliminación renal de los metabolitos primarios es más pequeña que la de los secundarios. El índice de eliminación de compuestos libres y conjugados es del orden de 1:10 a 1:25, respectivamente. La excreción de productos principales es proporcional a la dosis. El coeficiente de correlación para la eliminación renal de metabolitos (mg) y la dosis administrada (mg), tiene una relación ($r=0.9334$) muy cercana a 1, lo cual sugiere que hay una relación lineal y proporcional.

En el estudio de diferentes dosis (250, 500 mg y 1 g) se puede observar que el único metabolito que exhibe dificultad de eliminación proporcional a la dosis, es el ácido 5-hidroxi flufenámico. Con 1 g de etofenamato, la eliminación es subproporcional para el ácido flufenámico total y sobre proporcional del ácido 4-hidroxi flufenámico. Las vidas medias dominantes son de alrededor de 7 a 10 h para los 3 grupos de dosis y éstas concuerdan con las concentraciones plasmáticas y vidas medias.

La eliminación renal de los dos metabolitos hidroxilados es monofásica, con vidas medias de 15-24 h. Tanto para el ácido flufenámico total como para los 2 metabolitos hidroxilados, el índice de eliminación renal es ligeramente más alto en el grupo de dosis altas (1 g), en comparación con los otros dos grupos de menores dosis (250 y 500 mg). Esto sugiere que no hay excreción renal retardada, aún en los grupos que recibieron altas dosis del fármaco. El descubrimiento de valores proporcionales a las dosis en absorción (C_{max} y ABC) y eliminación (excreción de metabolitos en % de la dosis administrada), con una cinética independiente de la dosis (vida media de eliminación urinaria), muestra que el etofenamato es muy controlable desde el punto de vista farmacocinético.^{2,8}

Los resultados muestran que la administración intramuscular de solución oleosa de etofenamato da una cinética lineal independiente de la dosis, y las cantidades absorbidas y eliminadas van siendo proporcionales a la dosis. Estos resultados están de acuerdo con aquéllos obtenidos en la evaluación de las concentraciones plasmáticas. Finalmente, la inyección I.M. de etofenamato en solución oleosa no lleva a una eliminación retardada con dosis incrementadas y no llevan a acumulación.

Se evaluó la farmacocinética del etofenamato y del ácido flufenámico, se determinaron en plasma, líquido sinovial, membrana sinovial, hueso, tejido graso, cartílago y músculo en 62 pacientes con padecimientos de rodillas con indicación quirúrgica, quienes recibieron una dosis de etofenamato I.M. antes de la cirugía. Se observaron las concentraciones / tiempo de etofenamato y ácido flufenámico (con cromatografía), en los tejidos investigados; así como las curvas de los niveles plasmáticos medios. Las curvas del nivel plasmático medio de los pacientes (medición de puntos aislados) corresponden en un alto grado con los de los voluntarios (muestreo continuo, en diferentes estudios) entre 1.5 y 48 h.

En estudios farmacológicos, respecto a efectividad, se encontraron concentraciones de etofenamato y ácido flufenámico, en la matriz a la 1.5 h y tardaron al menos 3 h por inyección. Las curvas de concentración en los tejidos y el plasma contra los períodos de tiempo son las mismas, sólo difieren en valores absolutos. El ABC entre 1.5 a 48 h cubre más del 85% del ABC total (con excepción del ácido flufenámico, que cubrió sólo el 75% en cartílago).

La comparación de niveles promedio de los grupos de tiempo indicaron (por la prueba de Duncan - Multiple Range Test) niveles en estado inalterable entre 3 y 18 h o entre 6 y 18 h por inyección para etofenamato y ácido flufenámico, respectivamente en todos los compartimentos.

La farmacocinética del etofenamato y del ácido flufenámico se determina principalmente por la liberación del fármaco a partir del depósito oleoso.

La formulación oleosa determina la cinética tanto del etofenamato como del ácido flufenámico. Ésta se representa por una fase de aceleración corta. El etofenamato se libera desde la formulación farmacéutica con cinética de orden 0, en aproximadamente 15 h, seguido por una cinética de primer orden (fase terminal de liberación). Se observa que durante 12 a 15 h el etofenamato tiene una liberación con cinética de orden 0, comparable a una "infusión continua"; donde aproximadamente el 75% de la dosis se libera con un "índice de infusión" constante de aproximadamente 50 mg/h. Esos hallazgos correlacionan con el tiempo de acción y con el efecto de larga duración, observado en la clínica.^{13,14} Por ejemplo, los niveles plasmáticos de etofenamato en pacientes con poliartritis crónica, alcanzaron el estado estable rápidamente, con pocas fluctuaciones y sin evidencia de acumulación. Este estado se alcanzó con la segunda inyección.¹⁵

La farmacocinética también se ha evaluado en individuos de diferente sexo y edades. Para ello, se comparó en dos grupos uno de jóvenes y otro de adultos mayores. Se observó que la curva de niveles plasmáticos de etofenamato I.M., mostró un incremento rápido y una meseta subsecuente. El nivel plasmático medio perduró cerca de 24 h y fue similar en ambos grupos. Tampoco hubo diferencia significativa entre ambos grupos, en la magnitud y tiempo de los niveles plasmáticos máximos, o en la vida media dominante, tiempo promedio de estancia o biodisponibilidad. Ninguna diferencia clínicamente relevante o específica respecto al sexo fue encontrada en los parámetros farmacocinéticos.¹⁶

Se sabe que después de administrar 300 mg de etofenamato vía oral a mujeres en período de lactación, la excreción de etofenamato en la leche materna alcanza 11-14 (g) de ácido flufenámico, cantidad que carece de importancia clínica. Sin embargo, aún no se ha aprobado para su uso en mujeres lactantes aunque el riesgo parece ser bajo.¹⁷

La Tabla 1, muestra los parámetros resumidos de la farmacocinética del etofenamato.¹⁸

Tabla 1. Farmacocinética del etofenamato en seres humanos

Vida media dominante	7-9 horas
Vida media de eliminación	2 horas
Tiempo medio de retención	16 horas
Principales metabolitos	Ácido flufenámico Derivados hidroxilo y conjugados
Eliminación renal	Aproximadamente el 35% de la dosis, principalmente en forma conjugada
Vida media de eliminación renal	
Ácido flufenámico	7-9 horas (dependiendo de la dosis)
Derivados hidroxilo	15-24 horas (dependiendo de la dosis)

MECANISMO DE ACCIÓN.

La inflamación es un fenómeno de reacción tisular, que involucra una cascada de reacciones bioquímicas intra y extracelulares, resultantes de la acción de sustancias derivadas del ácido araquidónico. Las principales sustancias derivadas involucradas en la inflamación son: prostaglandinas y lipooxigenasas. La síntesis de prostaglandinas se realiza a través del complejo enzimático llamado vía de la ciclooxigenasa de la cual se conocen 2 vías específicas. La vía de la lipooxigenasa derivada del ácido araquidónico, realiza la síntesis de las lipooxigenasas, de manera independiente de la síntesis de prostaglandinas.

El mecanismo básico de acción del etofenamato, es la inhibición directa de la vía de la ciclooxigenasa, limitando la síntesis de las prostaglandinas, disminuyendo la reacción inflamatoria y limitando o eliminando la respuesta dolorosa que se produce durante el proceso inflamatorio.¹⁹ Su efecto antiinflamatorio se comparó a la de la cortisona; pero, se comprobó en animales adrenalectomizados que esta influencia no se basa en la estimulación de la síntesis o de la liberación de hormonas esteroideas.²⁰

Se conoce que la vía de la lipooxigenasa magnifica la respuesta tisular al daño, desencadenando reacciones que causan lesión mayor y perpetúan el estímulo de inflamación, como ocurre en las fases más crónicas de las enfermedades reumatológicas.^{21,22}

Los estudios en ratas mostraron inhibición de la liberación de las enzimas lisosomales. Posteriormente, se descubrió que la sustancia LTB4 es el metabolito bioactivo que media la liberación de estas enzimas e incrementa la permeabilidad vascular y la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN) hacia el sitio de reacción inflamatoria y dicha sustancia es producto final en la vía de la 5-lipooxigenasa. Todas las investigaciones al respecto, mostraron la potencia del etofenamato para inhibir la vía de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa. La biosíntesis del leucotrieno B4 (LTB4) en PMN se inhibió con un IC50 de $1.2 \times 10^{-5}M$, la liberación de PGE2 por macrófagos con un IC50 de $2.8 \times 10^{-7} M$. Los resultados ilustran efecto inhibitorio del etofenamato sobre la vía de la lipooxigenasa.²³

Al compararlo con un inhibidor de la lipooxigenasa, es el ácido nordihidroguayár ético. El etofenamato mostró efecto sobre la vía y fue capaz de inhibir la biosíntesis de LTB4. La inhibición que produce el etofenamato y el ácido flufenámico, es dosis dependiente.²⁴

Se conoce que los fenamatos son un subgrupo de los AINE, que inhiben varias funciones de los neutrófilos humanos in vitro mediante un mecanismo ahora descubierto. Éste se relaciona al Ca^{2+} intracelular. Todas las funciones de los PMN dependen en parte del aumento interno de la concentración de Ca^{2+} , pudiendo inhibirse por la remoción del Ca^{2+} intracelular, bloqueando este influjo, previniendo la liberación del Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares o antagonizando la calmodulina o la "proteín cinasa" de Ca^{2+} dependiente de calmodulina. La inhibición del influjo de Ca^{2+}

por los fenamatos, ocurrió al mismo rango de concentración y podría explicar los efectos tempranos reportados anteriormente sobre la función de los PMN; como degranulación, fagocitosis, migración, liberación de LTB₄, liberación de aniones superóxido y síntesis del factor activador plaquetario.

Este efecto también se observó en un estudio que comparó los fenamatos, ketoprofeno, nifedipino y SK&F 96365 (un inhibidor de la entrada de calcio mediada por receptor) en el metabolismo del Ca²⁺ y del Mn²⁺. Los dos fenamatos inhibieron el incremento de la concentración del calcio libre intracelular y esta inhibición es secundaria al bloqueo del influjo del catión, como se evidenció mediante la medición del influjo de Mn²⁺ y el influjo de calcio radiactivo. Las acciones del ácido flufenámico y tolfenámico fueron similares a aquellos de un inhibidor experimental de la entrada de calcio, mediado por receptor. Los otros dos compuestos control, un antagonista de los canales de calcio dependientes de voltaje (nifedipino) y un inhibidor de síntesis de prostanoídes (ketoprofeno) fueron inefectivos. La inhibición del influjo de calcio no se llevó a cabo por otros inhibidores de prostanoídes, como el ketoprofeno o la indometacina; por lo que se concluye que el efecto inhibitorio del etofenamato se ejerce directamente sobre el influjo de calcio y que éste es independiente de su efecto sobre los prostanoídes.²⁵ Un estudio similar fue llevado a cabo con neutrófilos y los resultados fueron parecidos.²⁶

Para comprobar la hipótesis de que estos efectos pueden explicarse al través de un mecanismo efector común, los efectos de los dos fenamatos (ácido flufenámico y ácido tolfenámico) se estudiaron en el metabolismo del calcio en linfocitos.

Un estudio análogo al anterior se llevó al cabo para establecer el efecto sobre el calcio, pero ahora en la activación de linfocitos en sangre periférica. Los ácidos flufenámico y tolfenámico (10-100 mM) inhibieron la incorporación Concavalina A y Tapsirgin +MFA- inducido (3H) timidina, de una manera dosis dependiente. Al mismo rango de concentración, los dos fenamatos inhibieron el incremento del influjo del calcio intracelular, mientras que la liberación del calcio de los depósitos intracelulares quedó sin alteración. Los efectos inhibitorios de los fenamatos en la proliferación de los CsmNSP y en el influjo de calcio fueron cualitativamente similares a los efectos del SK-F (un conocido inhibidor temprano de la entrada de calcio mediado por receptor). En este caso el ketoprofen, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, no mostró ningún efecto supresivo sobre los CsmNSP.

Estos hallazgos sugieren que el ácido flufenámico y el tolfenámico suprimen la proliferación de los linfocitos periféricos en sangre humana, gracias a un mecanismo que involucra la inhibición del influjo de calcio, sin estar relacionado a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.²⁷

Dentro del complejo mecanismo de la inflamación, existen otras sustancias que se liberan y preservan el proceso inflamatorio, dichas sustancias también se influyen por la acción del etofenamato.

Hay disminución en la liberación de hialuronidasa. Ésta afecta al ácido hialurónico tisular, facilita la alteración del mismo y, consecuentemente, promueve destrucción tisular, acción limitada por el etofenamato. También disminuye la liberación de histamina desde los macrófagos. Su papel en los cambios vasculares le confieren importancia en los procesos inflamatorios agudos.

Al bloquear la vía de la lipooxigenasa y la liberación del factor LTB₄, se evita en parte la cascada de fenómenos sobre las enzimas lisosomales, la permeabilidad vascular y la quimiotaxis; siendo ésta una forma alterna de controlar el proceso inflamatorio.^{25,27} Se considera que al afectar estas sustancias es posible obtener una mejor respuesta clínica, aunque no se estima que sea un mecanismo único para el manejo de la inflamación; sin embargo, se considera que al inhibir la vía de la lipooxigenasa, los requerimientos de otros compuestos auxiliares en el manejo de las condiciones inflamatorias son menores.

EVALUACIÓN CLÍNICA.

Las característica primordial de cualquier fármaco radica en el balance que existe entre eficacia y seguridad. Para lo cual se han evaluado las características químicas, farmacocinéticas y su mecanismo de acción comprobando su valor terapéutico en diversos estudios clínicos que demuestran eficacia y seguridad, descubriéndose características clínicas interesantes acerca de su farmacocinética.²⁸

Un estudio clínico sobre eficacia, se realizó en aproximadamente 3000 pacientes que sufrían de enfermedades reumáticas agudas, como lumbalgia, isquialgia y trauma cerrado, administrándoseles 1 g de etofenamato. Como resultado se encontró que aproximadamente 1 h después un buen número de los pacientes ya no tenían dolor, que el efecto duró al menos 24 h, y después de 1 o 2 inyecciones, la respuesta clínica mejoró de forma significativa y no fue necesario ningún tratamiento adicional.

La tolerabilidad local en el tejido fue excelente, algunos pacientes presentaron eritema menor en el sitio de la inyección.**29**

A pacientes con poliartritis crónica, se les administró de 1 g I.M. de etofenamato y se midieron los niveles plasmáticos. Alcanzándose estado estable con la segunda inyección; existieron pocas fluctuaciones en los niveles plasmáticos medidos y no hubo evidencia de acumulación. En cuanto a seguridad se incrementaron los niveles de CPK en un paciente y después de la tercera inyección, al contrario de otros compuestos acuosos que sí aumentaron los niveles de CPK desde el inicio, lo cual sugiere daño muscular. En este estudio tampoco hubo evidencia de acumulación.**15**

El mecanismo de acción del etofenamato permitió que se evaluara en otro tipo de padecimientos. Se empleó en la sinovectomía química con "morrhuate" sódico en pacientes con artritis reumatoide, este procedimiento causa una intensa reacción inflamatoria en las primeras 24 h, se presenta intenso dolor y edema. Los resultados tanto de la sinovectomía, el manejo del edema y el dolor con etofenamato fueron buenos, lo que permite usar este tratamiento al menos por un año.**30**

La formulación I.M. se evaluó en 3505 pacientes con padecimientos inflamatorios agudos: osteoartritis (n=105), artritis por ácido úrico (n=146), síndromes espinales (n=833), tenosinovitis (n=149), espondilitis anquilosante (n=20), artrosis (n=315), lumbalgia (n=806), periartropatía (n=236); en un estudio abierto y multicéntrico, donde se administró etofenamato 1 g en solución oleosa.

En 1392 pacientes (39.7%) se requirió sólo una inyección, 2113 pacientes (60.3%) recibieron 2 a 3 inyecciones en los siguientes días. El dolor se evaluó en una escala de 0 a 10 ("sin dolor" hasta "dolor severo"). Los resultados muestran que prácticamente el 40 % de los pacientes obtuvieron un beneficio palpable, con la aplicación de una sola ampula de etofenamato. Clínicamente, lo que se obtuvo fue una importante mejoría del dolor en las siguientes categorías: dolor espontáneo, dolor al movimiento y dolor a la presión. El dolor al movimiento mostró la mejor respuesta 3332 pacientes mejoraron (94.8%), el dolor espontáneo mejoró en 3298 (94.1%) y el dolor a la presión 3217 (91.8%).

También hubo efectos indeseables locales, que se presentaron en sólo el 7.6% de los pacientes y desaparecieron en días subsecuentes.**29**

En 1996 se utilizó etofenamato en enfermedades reumáticas con eventos dolorosos agudos. Fue un estudio abierto multicéntrico, que incluyó 974 pacientes que tenían alguna condición médica con duración promedio de 10 días. Los datos demográficos son: pacientes masculinos 390, edad promedio 49.6 años (min 16, max 84), pacientes femeninos 584, edad promedio 54.8 (min 17 max 89).

Las condiciones incluidas fueron: síndromes vertebrales lumbar, cervical y torácico, dolor lumbar no vertebral. Se incluyeron pacientes con osteoartrosis, espondilitis aguda, espondilitis anquilosante y artritis reumatoide o secundarias, como la gota. También se estudiaron condiciones aisladas, como periartropatía humero - escapular, síndrome hombro - mano, bursitis, tenosinovitis, tendinitis, ligamentosis, contusiones y se utilizó en una condición poco estudiada como es el manejo del dolor postquirúrgico. Los diagnósticos pueden verse en la Tabla 2.

Tabla2. Diagnósticos más frecuentemente evaluados

PADECIMIENTO	No. PACIENTES	%
- Lumbago/ciática	251	25.77
- Síndromes lumbo/sacros	125	12.83
- Osteoartritis	125	12.83
- Sx vertebral cervical, torticollis	115	11.80
- Periartritis humeroescapular/Sx hombro/mano	112	11.49
- Bursitis, tendosinovitis, tendinitis y ligamentosis	44	4.51
- Dolor y edema postquirúrgico	33	3.38
- Artritis reumatoide	32	3.28
- Sx vertebrales torácicos	31	3.18
- Espondilosis aguda	28	2.87
- Contusiones	22	2.25
- Artritis gotosa	18	1.84
- Equinoces	14	1.43
- Espondilitis anquilosante	11	1.29
- Otras indicaciones	13	1.33

Se trataron con inyecciones de etofenamato 1 g en solución oleosa cada 24 h, por tres días. Habiendo recibido, según sus requerimientos, las siguientes dosis totales: a) 806 pacientes recibieron 3 inyecciones (82.7%), b) 129 pacientes recibieron 2 inyecciones (13.2%) y c) 40 pacientes recibieron sólo una inyección.

La población requirió en promedio 2.8 ámpulas para resolver el cuadro doloroso y mejorar la condición inflamatoria, esto equivale a 2.8 gramos de etofenamato en total.

La resolución en el 70% de los individuos ocurrió en tres horas. El tiempo promedio de respuesta fue de 83 minutos. En la segunda dosis 70 % de los pacientes tuvieron efecto terapéutico en las tres primeras horas; sin embargo, el tiempo promedio de efecto disminuyó a 63 minutos (reducción en el 25% del tiempo).

Se estableció que el efecto terapéutico global de una inyección es de aproximadamente 8.2 h. Los valores promedio de los parámetros de dolor disminuyeron de forma continua durante el tratamiento de tres días e incluso al cuarto día hubo una reducción adicional del dolor.

En 674 pacientes (69.5%) no se requirió de terapia adicional y sólo hubo 297 pacientes (30.5%) que continuaron tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos vía oral o tópica.

El efecto terapéutico de etofenamato I.M., se evaluó por el médico como "muy bueno" y "bueno" en 75.5% de los pacientes. Sólo 17.6% de los pacientes mejoraron "moderadamente" y 6.9% de los pacientes no mostraron alguna mejoría.

Un estudio revisó exhaustivamente las reacciones adversas. Éstas se dividieron en locales y sistémicas. Las locales se muestran en la Tabla 3. La tolerabilidad en el sitio de aplicación fue buena. Las reacciones locales fueron raras, ligeras a moderadas y cesaron al suspender el tratamiento y revirtieron completamente en los dos días siguientes (eritema y dolor).

Tabla 3. Reacciones adversas locales (sitio de la inyección)

REACCIONES ADVERSAS	No. PACIENTES	%
- Sensación de presión	40	4.1
- Dolor	30	3.1
- Eritema	15	1.5
- Sensación de calor	14	1.4
- Prurito	2	0.2

Los porcentajes de frecuencia de las reacciones adversas sistémicas son bajos, predominando las reacciones adversas locales. (Tabla 4)

Tabla 4. Reacciones adversas sistemáticas

REACCIONES ADVERSAS SISTEMÁTICAS	No. PACIENTES	%
- Malestar gastrointestinal	7	0.7
- Diarrea	4	0.4
- Náusea	7	0.7
- Vómito	2	0.2
- Boca seca	3	0.3
- Cefalea	8	0.8
- Lasitud	9	0.9
- Bochornos	2	0.2
- Edema	2	0.2
- Prurito	3	0.3
- Dolor muscular	2	0.2
- Otras (de ocurrencia única)	14	1.4

Después de evaluar a 974 pacientes y analizar los resultados, se pudo concluir que el etofenamato tiene una elevada eficacia clínica frente al dolor y la inflamación; además fue bien tolerado y ninguno de los eventos adversos puso en serio riesgo a ninguno de los participantes.³¹

Cinco pacientes de sexo femenino quienes sufrían específicamente de artritis reumatoide y que además, cursaban con derrame bilateral o unilateral de rodilla, se trataron con etofenamato I.M. cada 24 h, por tres días consecutivos. Se obtuvieron muestras sanguíneas 16 h después de la segunda y tercera inyección. Los niveles plasmáticos de fenamatos, determinados por cromatografía, después de la segunda y tercera inyección, fueron 4.0 y 4.4/L, respectivamente (92% de esas concentraciones fueron de ácido flufenámico).

Las concentraciones de fenamatos en líquido sinovial fueron de 3.2 mg/L, la proporción de ácido flufenámico fue cercana al 99.4%. Estas concentraciones fueron suficientemente altas y de valor terapéutico. Se consideró la eficacia clínica como "excelente" en 4 como "moderada" en la paciente restante. Además, se consideró que la tolerabilidad fue excelente en las cinco pacientes, y al no presentarse reacción adversa local o sistémica.³²

Las enfermedades reumáticas son de carácter crónico, aunque es común que presenten exacerbaciones agudas y episódicas, que se manifiestan por inflamación y dolor.

En este contexto, el etofenamato se probó para establecer la eficacia y la tolerabilidad en 3505 pacientes en el tratamiento agudo de sinovitis, bursitis, osteoartritis activa, enfermedades de tejidos blandos, cefálica, lumbalgia, esguínces, torceduras y traumas contusos.

Se administró etofenamato 1 g I.M., 1256 pacientes (35.8%) necesitaron una inyección y 2113 pacientes (60.5%) dos inyecciones. 1803 pacientes (51.5%) no requirieron tratamiento adicional y 1702 pacientes (48.5%) continuaron con un tratamiento complementario (antiinflamatorios / analgésicos o fisioterapia).

Al reducir más del 50% la necesidad de requerir tratamiento subsecuente, se aminora tiempo de tratamiento y uso de fármacos adicionales.

En 3312 pacientes que se quejaban de dolor espontáneo, 3303 manifestaron de dolor al movimiento y 3295 a la palpación. Un día después de la última inyección, los resultados fueron los siguientes:

- De los 3312 con dolor espontáneo, 648 pacientes el dolor desapareció, 2466 mostraron mejoría significativa y 198 no tuvieron cambios.
- De los 3303 con dolor al movimiento, en 270 pacientes se resolvió completamente, 2935 presentaron mejoría relevante y en 178 no hubo mejoría.
- De los 3295 con dolor a la palpación, en 499 pacientes se alivió totalmente el dolor, 2527 presentaron mejoría significativa y en 269 no hubo mejoría.

En los padecimientos de etiología degenerativa o funcional (cervicalgia, lumbalgia, lumbalgia aguda –lumbago – y reumatismo extra - articular del hombro), se obtuvieron buenos resultados terapéuticos. El etofenamato se consideró útil tanto en el tratamiento de procesos reumáticos inflamatorios agudos, como en el apoyo a corto plazo de padecimientos crónicos. En enfermedades crónicas el dolor provocado mecánicamente es más frecuente e importante que dolor espontáneo o el dolor a la presión. Por esta razón, se considera que la administración de un tratamiento a corto plazo con etofenamato en los episodios agudos de dolor en enfermedades crónicas (osteoartritis activa y artritis reumatoide), es un adyuvante útil; pero no es conveniente mantener el tratamiento por períodos prolongados, dado el riesgo de mayores complicaciones que beneficios. **33**

Una entidad muy frecuente y de etiología variada, es el dolor lumbar. Un estudio abierto para investigar la eficacia de etofenamato a dosis de 1 g vía I.M., por 3 días consecutivos; administrado a 20 pacientes con síndrome lumbar (8 mujeres, 9 hombres, de edades entre 33 y 53 años, con promedio de 44). Cada paciente fue tratado, además, con un programa habitual de fisioterapia.

Se evaluó dolor espontáneo al movimiento, hipersensibilidad (sensibilidad a la presión), con la siguiente escala: 0 = sin dolor; 1 = dolor leve; 2 = dolor moderado; y 3 = dolor intenso. Así como la distancia al piso. Los cambios en la restricción del movimiento y en el grado de deterioro de la realización de las actividades diarias también se revisaron, durante el período de tratamiento.

Se encontró una mejoría significativa en los parámetros clínicos, incluyendo recuperación del movimiento y mejoría de las actividades diarias (Tabla 5); donde puede observarse que prácticamente todos los parámetros del dolor mostraron mejoría, lo cual significa cuando menos, recuperación de la calidad de vida previa al evento agudo.

De una manera más gráfica, se muestran los resultados en la Figura 2.

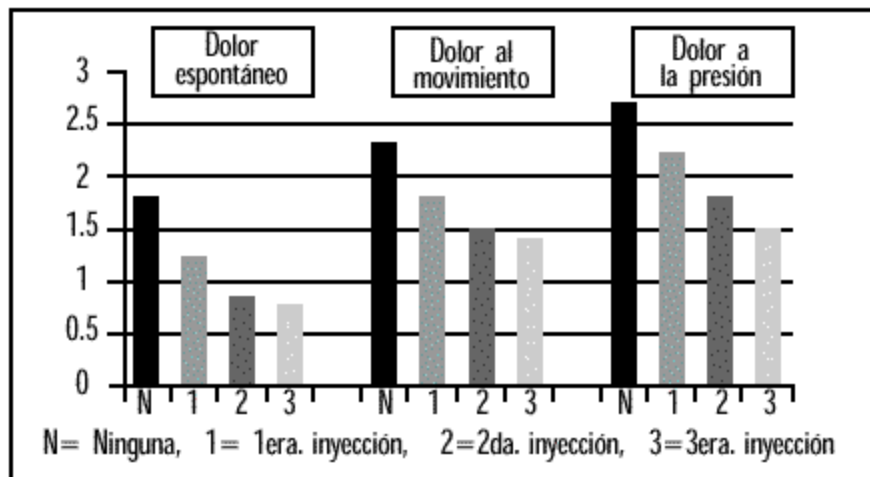


Figura 2. Dolor espontáneo Dolor al movimiento Dolor a la presión

Una reducción relevante del dolor fue perceptible después de la primera dosis de etofenamato, con una mejoraría adicional después de la segunda y tercera inyección.

En cuanto a la capacidad de movimiento y realización de actividades diarias, la respuesta fue notable, aunque no mostró una clara diferencia estadística; sin embargo, esa recuperación fue calificada como clínicamente buena.³⁴

ESTUDIOS COMPARATIVOS.

Estos estudios compararon los efectos terapéuticos del etofenamato, buscando una respuesta al menos igual o más eficaz, con menos eventos adversos en relación a los fármacos de referencia.

Un estudio de este tipo evaluó la eficacia y tolerabilidad del etofenamato I.M., en comparación con diclofenaco I.M., en un estudio multicéntrico, aleatorizado y simple ciego.

El tiempo de inicio y duración de la acción fueron dos parámetros de importancia para la evaluación clínica.

Ochenta pacientes quienes padecían artrosis activa, periartropatías, síndromes vertebrales, lumbalgia, ciática o traumas cerrados, se trataron con etofenamato o diclofenaco inyectable.

Se evaluó alivio del dolor, al inicio y cada 15 minutos durante las primeras horas, después de la cuarta hora se realizaron a intervalos de 30 minutos; posteriormente, en intervalos de una hora, hasta las 24 h posteriores a la inyección. Los resultados fueron:

- El promedio de inicio de la actividad terapéutica se observó entre 1 – 1.5 h, después de etofenamato y aproximadamente a las 2.5 h después del diclofenaco.
- La actividad total promedio se estimó en 26 h, para etofenamato y 13 h para diclofenaco.
- Los valores promedio de dolor e inflamación disminuyeron con etofenamato significativamente más rápido y en mayor magnitud comparado con diclofenaco.
- La respuesta terapéutica con etofenamato se juzgó como mejor por los médicos tratantes, en comparación con diclofenaco.
- En conclusión, el inicio y duración de acción en términos de alivio del dolor con etofenamato I.M., es superior a la preparación parenteral de diclofenaco.
- Se considera que la liberación continua y lenta de etofenamato, a partir de una solución oleosa vegetal, es la responsable del perfil de acción y excelente tolerabilidad. **35**

En un estudio ciego, multicéntrico, controlado, se investigó la eficacia relativa y la tolerabilidad de las preparaciones I.M. de etofenamato y diclofenaco, en 96 pacientes (47 hombres y 49 mujeres, edades entre 16 y 78 años) que sufrían de lumbalgia aguda.

El tratamiento dió como resultado una mejoría de la función y reducción del dolor, no hubo diferencia estadísticamente significativa en eficacia entre ambos medicamentos. Los resultados terapéuticos se consideraron muy buenos en 43% de los pacientes tratados con etofenamato y sólo en 27% de los que recibieron diclofenaco.

En el grupo tratado con etofenamato I.M., los pacientes no tuvieron ningún efecto adverso y en ningún caso se suspendió el tratamiento. En cambio, en dos pacientes que recibieron diclofenaco, reportaron reacciones adversas: exantema alérgico y prurito con una sensación de calor local. Además un paciente no presentó mejoría después de la primera inyección y suspendió el tratamiento. **36**

Un estudio controlado, simple ciego, investigó la eficacia y tolerabilidad de 1 g de etofenamato en solución oleosa I.M., en comparación con 75 mg de diclofenaco en solución acuosa, en pacientes con dolor lumbar.

Incluyó 60 pacientes, (32 mujeres y 28 hombres) con edad promedio de 53.1 años. Sin diferencia estadística significativa entre los grupos.

Se evaluó la restricción del movimiento de la columna lumbar con la prueba de Schober, el grado de restricción funcional, dolor espontáneo, al movimiento y a la presión. Además, se evaluaron los efectos adversos y al final el investigador otorgó una calificación sobre el resultado terapéutico global, con rangos que fueron de "fracaso" a "muy bueno".

Tabla 5. Análisis estadístico de los parámetros evaluados

PARÁMETRO	INYECCIÓN DE ETOFENAMATO	CALIFICACIÓN (X ± S)	SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA
- Dolor espontáneo	Ninguna	1.80 ± 0.77	—*
	Después de 1	1.25 ± 0.72	p<0.05
	Después de 2	0.83 ± 0.67	p<0.001
	Después de 3	0.75 ± 0.64	p<0.0001
- Dolor al movimiento	Ninguna	2.30 ± 0.73	—
	Después de 1	1.80 ± 0.59	p<0.05
	Después de 2	1.50 ± 0.83	p<0.01
	Después de 3	1.40 ± 0.75	p<0.001
- Dolor a la presión	Ninguna	2.70 ± 0.57	—
	Después de 1	2.20 ± 0.77	p<0.05
	Después de 2	1.80 ± 0.89	p<0.001
	Después de 3	1.50 ± 0.83	p<0.0001
- Limitación del movimiento	Ninguna	1.95 ± 0.51	—
	Después de 1	1.80 ± 0.52	n.s.**
	Después de 2	1.45 ± 0.69	p<0.02
	Después de 3	1.30 ± 0.73	p<0.01
- Deterioro de las actividades diarias	Ninguna	1.65 ± 0.93	—
	Después de 1	1.30 ± 0.92	n.s.
	Después de 2	0.95 ± 0.69	p<0.02
	Después de 3	0.85 ± 0.67	p<0.01
- Distancia dedo-piso	Ninguna	27.90 ± 14.51	—
	Después de 1	25.80 ± 15.28	n.s.
	Después de 2	24.00 ± 17.14	n.s.
	Después de 3	22.45 ± 16.45	n.s.

La evaluación estadística se realizó con la prueba "t" de Student y Prueba de Wilcoxon

* - = no evaluable **n.s. = no significante

La mejoría fue significativa en los parámetros de función y dolor en ambos grupos (p <0.001) durante el tratamiento.

En promedio la remisión del dolor y mejoría en la distancia de Schober fue mayor en el grupo de etofenamato que con el compuesto de comparación, sin embargo, estas diferencias no fueron estadística mente relevantes.

De acuerdo con la evaluación final del médico, el resultado del tratamiento se evaluó como "muy bueno", en prácticamente

el 27% de los casos con etofenamato y sólo en 17% de los casos con diclofenaco. Las dosis requeridas por grupo de tratamiento fueron: 1 dosis; 11 vs 14, 2 dosis; 3 vs 1,3 dosis; 1 vs 0 de etofenamato y diclofenaco respectivamente.

Con las dosis habituales de etofenamato el resultado fue bueno. Casi un tercio de los pacientes tuvieron el efecto terapéutico deseado con una inyección y no necesitaron otros analgésicos adicionales. Con diclofenaco, los pacientes aparentemente requirieron menos dosis, pero la respuesta no fue óptima.³⁷

También se ha utilizado etofenamato en situaciones especiales como es en el tratamiento del cólico renal. El uso de antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento del cólico renal se basa en la influencia que ejercen las prostaglandinas durante un episodio de obstrucción. Hay un incremento de la presión intrapiélica, que a su vez estimula la síntesis y secreción de prostaglandinas a nivel del riñón, especialmente del tipo E₂, éstas estimulan la acción diurética por vasodilatación de las arterias aferentes y aumentan la presión intra piélica, el edema y la inflamación locales provocados por las prostaglandinas, finalmente contribuyen a la obstrucción ureteral. El dolor provocado por aumento de presión intraureteral e intrapiélica se agrava por estimulación de contractilidad del músculo liso del uréter, desencadenada también por las prostaglandinas liberadas. Estos efectos generan ondas peristálticas cada vez más amplias y frecuentes, aumentando la presión intrapiélica, generándose así un círculo vicioso. La presencia de estos eventos son el origen principal del dolor en el cólico renal, siendo ésta la razón para utilizar fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Un estudio evaluó la eficacia del etofenamato I.M. en el tratamiento del cólico renal. Se evaluó el dolor, su duración, los antecedentes de litiasis renal, la ingesta anterior de otros medicamentos, el tiempo transcurrido tras la toma de éstos; se cuantificó del dolor inicial utilizando una escala verbal para el dolor. También se efectuó estudio radiológico a veintinueve de los treinta pacientes, con objeto de establecer la presencia de cálculos en la pelvis renal, en el uréter o en otro sitio.

Se administró etofenamato 1 g I.M. Se registró el tiempo transcurrido hasta la obtención de una mejoría subjetiva y se cuantificó el dolor a los diez, veinte y treinta minutos después de la inyección, utilizando una escala verbal análoga de dolor, que clasificó al dolor en cinco grados: grado 0 = sin dolor; grado 1 = dolor ligero; grado 2 = dolor moderado; grado 3 = dolor intenso; grado 4 = dolor insoportable y también una escala visual análoga (con dolor máximo y ausencia de dolor). Se evaluó la necesidad de repetición del tratamiento y el tiempo que transcurrió entre los dos tratamientos. Todos los pacientes se interrogaron en lo que respecta a la presencia o ausencia de efectos colaterales. Médico y paciente dieron una apreciación global del tratamiento, utilizándose la siguiente clasificación: "Muy Bueno", "Bueno", "Razonable" e "Insatisfactorio".

Los resultados mostraron una población de veintiún pacientes de sexo femenino y nueve de sexo masculino.

En todos estuvo presente el típico dolor del cólico renal, siendo clasificado como grado 4 en veintinueve pacientes y de grado 3 en un solo paciente. El dolor tuvo una duración superior a dos horas en siete pacientes, entre una y dos horas en quince pacientes y superior a media hora, pero inferior a una hora en ocho pacientes.

Seis de los pacientes habían recibido tratamiento con otros fármacos: dos pacientes con tramadol, tres horas y una hora antes, respectivamente; dos con indometacina, dos horas y cuarenta y cinco minutos antes, respectivamente; y dos con escopolamina, dos horas y noventa minutos antes, respectivamente. En los seis pacientes persistió el dolor intenso.

En quince pacientes (once mujeres y cuatro hombres) se constató antecedente de litiasis. No fue evidente un antecedente así en los otros quince pacientes (diez mujeres y cinco hombres). Se verificó la presencia de cálculos en el uréter (18 pacientes) y en los cálculos en veintidós pacientes (17 mujeres y cinco hombres). En siete pacientes (tres mujeres y cuatro hombres) no se visualizó ningún cálculo (algunos pacientes mostraron cálculos en dos sitios a la vez).

Hubo mejoría clínica visible y rápida, en 17 pacientes se verificó una mejoría transcurridos 10 minutos, en 9 pacientes transcurridos 20 minutos y en 4 pacientes transcurridos 30 minutos. La buena respuesta obtenida con el tratamiento se confirmó por la cuantificación del dolor efectuado a los 10, 20 y 30 minutos después de la inyección, por medio de la Escala Verbal de Dolor y por la Escala Visual Análoga.

En 5 (16.66%) de los 30 pacientes fue necesario repetir el tratamiento, siendo administrada una segunda ampolla de etofenamato 12 horas después de la primera.

La apreciación global final efectuada por el paciente y médico, dio como resultados predominantemente, de "Muy Bueno" (53.3%) y "Bueno" (33.3%), razonable en 13.33% e insatisfecho en 0%.

Ningún paciente refirió efectos adversos con el tratamiento. Este estudio mostró la eficacia del etofenamato en el tratamiento del cólico renal. Se sugiere que el efecto principal es a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, esto facilita la progresión del cálculo y la resolución del episodio doloroso, que ocurre aún cuando el cálculo no progrese rápidamente o incluso permanezca en el lugar. Se observó un rápido inicio del efecto con mejoría clínica al cabo de diez minutos en 17 pacientes, en veinte minutos en nueve y en treinta minutos en cuatro. **38**

Debido a su efecto analgésico y antiinflamatorio el etofenamato también se ha utilizado en procedimientos quirúrgicos.

Un estudio clínico controlado, no aleatorizado, unicéntrico, cuyo parámetro principal de evaluación es la necesidad de tratamiento analgésico postquirúrgico, evaluó 100 pacientes sometidos a cirugía ortopédica (reemplazo total de cadera). Evaluó 100 pacientes, 21 hombres y 29 mujeres, edad 63 + 13 años y peso de 70 + 13 kg en el grupo de etofenamato y 20 hombres, 30 mujeres, edad 64 + 13, peso 71 + 12 kg, en el grupo control.

Se formaron dos subgrupos de 50 pacientes cada uno. Al primer grupo se le administró 1 g de etofenamato y el grupo control recibió diclofenaco, ambos grupos recibieron su dosis una hora antes de la cirugía. Ambos grupos se sometieron a las mismas condiciones anestésicas, previo a la cirugía, recibieron flunitrazepam y postquirúrgicamente, se trataron con analgésicos centrales como piritramida, petidina o tramadol, y/o analgésicos periféricos (diclofenaco) a las dosis requeridas para asegurar un adecuado control del dolor. El período de observación fue de 24 horas. No hubo grandes diferencias en cuanto al procedimiento quirúrgico.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 80 minutos y el tiempo anestésico promedio de 125 minutos. Los resultados mostraron que cerca de 75% de los pacientes tratados con etofenamato requirieron como máximo 3 dosis de un analgésico en el período postquirúrgico; en cambio, en el grupo de diclofenaco requirieron de 4 a 6 dosis. En total el uso de analgésicos en el grupo de etofenamato fue de cerca del 25% menor que el utilizado en el grupo comparador.

Como se observa la figura 3, podemos establecer que el porcentaje acumulativo de pacientes que recibieron etofenamato, que requirieron solamente entre 0-3 dosis de analgésicos, fue aproximadamente del 75%; en contraposición, los pacientes que se trataron con diclofenaco y que requirieron entre 1-6 dosis de analgésicos fue del 80%.

En cuanto a la seguridad, se observó que el grupo tratado con etofenamato tuvo menos eventos adversos que el tratado con diclofenaco. Eventos en etofenamato, fueron 9 en 6 pacientes, (náusea 4, hipotensión 4 y vértigo en 1), en el grupo control fueron 17 en 11 pacientes (náusea 10, hipotensión 7 y vértigo 0).

La medición de las concentraciones plasmáticas, mostraron que la concentración meseta del ingrediente activo se alcanza dentro de las 6 horas posteriores a una sola dosis de 1 g y ese nivel se mantiene arriba de 12 horas. Aunque la concentración disminuye paulatinamente, cerca de un tercio de la concentración pico puede encontrarse en los tejidos blanco (líquido y membrana sinoviales, tejido muscular, hueso y matriz cartilaginosa), donde alcanza una concentración máxima entre 9 a 12 h después de la inyección y desaparecieron después de 24 horas. **39,40,41**

Otro estudio evaluó esta indicación, pero ahora comparando etofenamato con un derivado morfínico, como la pentazocina. Este estudio tuvo un diseño doble ciego, comparativo, aleatorizado, de 40 pacientes, los cuales se trataron de dolor e inflamación secundario a un procedimiento quirúrgico.

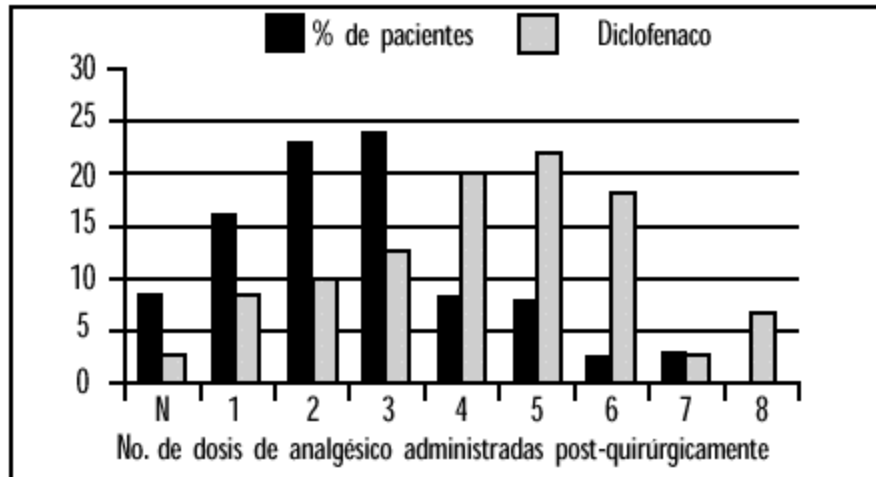
A los pacientes se les aplicó etofenamato 1 g o pentazocina 30 mg, ambos por vía intramuscular, se aplicó con una dosis máxima 3 inyecciones en intervalos de 16 a 24 horas; de esta forma, el tratamiento duró máximo 3 días, la primera dosis se

administró inmediatamente después de la cirugía. Se evaluó la temperatura corporal, el grado de inflamación, así como dolor espontáneo y al movimiento, con una escala de 0=ausencia de dolor, a 10=grado máximo de dolor. Las evaluaciones se realizaron antes de la primera inyección y después cada 24 horas.

También se registraron los eventos adversos y una evaluación del tratamiento por parte del investigador. La investigación muestra los siguientes hallazgos en la población:

Los diagnósticos fueron principalmente de tipo traumatológico, donde se incluyeron diferentes fracturas (fractura miembro torácico 19, miembro pélvico 17 y cadera 2).

Figura 3



Se administró etofenamato en 20 pacientes y pentazocina los 20 restantes. Las dosis requeridas para cada grupo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Requerimiento de tratamiento inyectable

No. DE INYECCIONES ADMINISTRADAS	ETOFENAMATO (%)	PENTAZOCINA (%)
1	9 (47)	7 (37)
2	6 (31)	8 (42)
3	3 (16)	4 (21)
4	1 (5)	0 (0)

Globalmente, la respuesta para etofenamato fue muy buena, el 47% de los pacientes requirió sólo una dosis en comparación con pentazocina sólo el 37% presentó la misma mejoría. Con las siguientes dosis, se observa una disminución progresiva en el número de individuos que requieren una dosis subsecuente en el grupo con etofenamato; al contrario de lo ocurrido con pentazocina, donde los porcentajes de individuos que requieren una segunda o tercera dosis son mayores que quienes recibieron etofenamato. Sólo un paciente con etofenamato requirió 4 dosis. Los resultados en cuanto a la evolución de las puntuaciones obtenidas de dolor se muestran en las figuras 4,5 y 6.

Figura 4 Etofenamato Pentazocina.

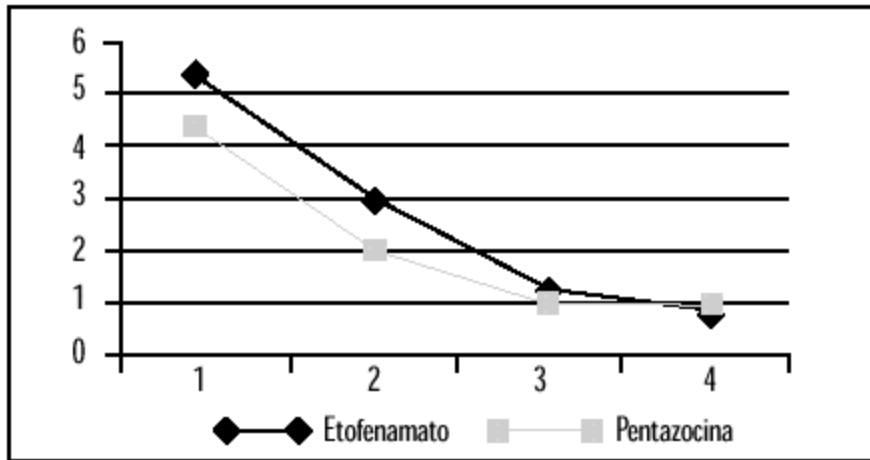


Figura 5 Etofenamato Pentazocina.

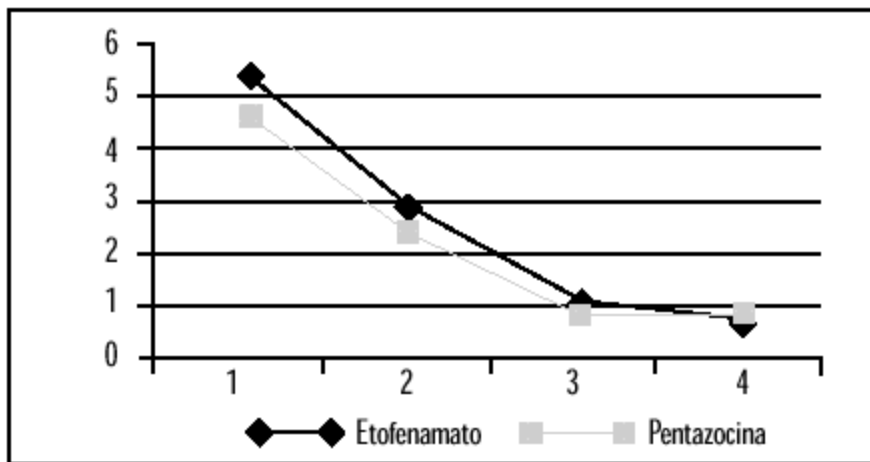
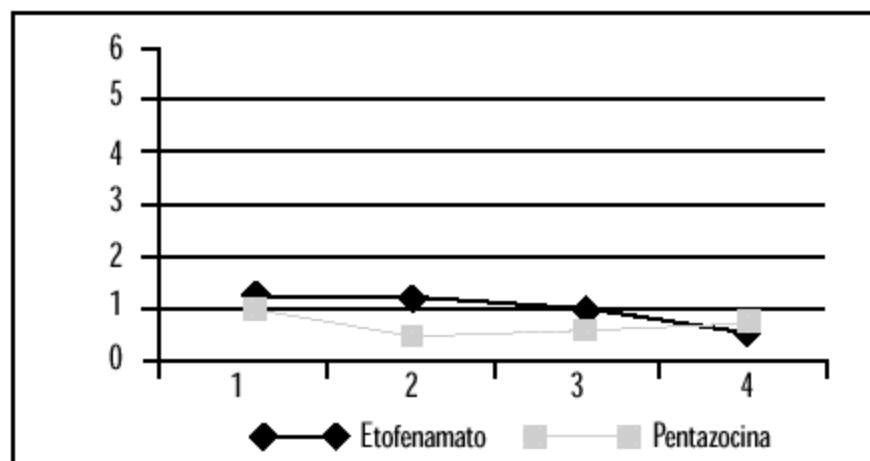


Figura 6 Etofenamato Pentazocina.



El dolor espontáneo y el dolor al movimiento, que al inicio fueron semejantes entre ambos grupos, disminuyeron rápidamente, sin haber diferencia entre los grupos en cuanto a la disminución del dolor. La inflamación se observó hasta el tercer día, sin observarse ninguna diferencia estadística entre los ambos grupos. En la evaluación por el médico en el grupo tratado con etofenamato, el 62% de los casos el tratamiento se calificó como "Muy bueno", mientras que esta calificación la recibió sólo el 35% de los casos tratados con pentazocina.

Lo reportado respecto a la tolerabilidad y continuidad del tratamiento, se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Eventos adversos e interrupción del tratamiento

EVENTO	ETOFENAMATO	PENTAZOCINA
Eritema local	1	Ninguno
"Sensación desagradable"	Ninguna	1 paciente
Interrupción del tratamiento	Ninguno	2 pacientes
Falla del tratamiento	---	1 paciente

El eritema reportado en pacientes tratados con etofenamato fue ligero y desapareció después de la segunda inyección. El paciente que tuvo la "sensación desagradable" la presentó después de la primera y de la segunda inyección de pentazocina; además, suspendió la terapia debido a falla en la mejoría del dolor. Otros dos pacientes tratados con pentazocina suspendieron el tratamiento después de la primera y de la tercera inyección.

Los resultados muestran ligera superioridad del etofenamato en cuanto a disminución de inflamación postoperatoria, no estadísticamente significativa. En cuanto al dolor, mostró una eficacia estadísticamente similar a la pentazocina, aunque clínicamente parece ser superior a ésta; sin embargo, esta superioridad es importante dado que la pentazocina es de los analgésicos de acción central más potentes.

En cuanto a los eventos adversos y las fallas al tratamiento, el etofenamato fue mejor tolerado y no tuvo fallas al tratamiento en comparación con pentazocina.⁴²

CONCLUSIONES.

Con la adición de triglicéridos de cadena media al etofenamato, a través de una técnica de viscoleo, se ha conseguido crear un compuesto de una sola aplicación al día, con una liberación gradual, propiedad que permite alcanzar niveles terapéuticos constantes y por largo tiempo, evitando las concentraciones elevadas del compuesto en corto tiempo, que causan algunos de los efectos adversos comunes de los AINE. Esta característica oleosa le ha conferido una gran tolerabilidad en la administración intramuscular, con efecto terapéutico intenso y prolongado.

Al tener el etofenamato efecto en las dos principales vías metabólicas del ácido araquidónico, posibilita un mejor efecto terapéutico con una mejor respuesta clínica. La duda de que el etofenamato causa un mayor número de eventos adversos, por afectar la vía de las prostaglandinas en un punto muy temprano o por afectar la vía de la ciclooxigenasa, se aclaró en los estudios clínicos reportados, al no encontrarse ningún dato que apoye que el etofenamato causa más eventos adversos que los compuestos comparadores.^{43,44}

El etofenamato en solución oleosa tiene ciertas ventajas en comparación a las presentaciones acuosas.

Por ejemplo: la liberación lenta, la dosis I.M., tres veces mayor que la vía oral; sin embargo, la c_{max} es similar, pero el t_{max} (6 h comparado a 1 h), la vida media (6.8-8.8 h comparado a 1.6 h) y la duración media (20.5 h comparado con 13 h), son mayores.

Al aplicar estas ventajas farmacocinéticas en la clínica, observamos que: 1) permiten una dosificación más alta de manera segura; 2) evita los innecesarios y dañinos niveles elevados de inicio; 3) proveen mayor duración de acción; 4) las concentraciones locales son mejor toleradas.

Los efectos adversos de las formulaciones oleosas son raros, sin embargo, pueden ser serios (daño a nervios, necrosis grasa, infección bacteriana, daño muscular); pero son principalmente causadas por una técnica de administración inadecuada, misma que puede modificarse mejorando la destreza en su administración, haciendo que estos eventos se reduzcan o incluso desaparezcan. Se sabe que las soluciones oleosas pueden causar mayor estrés mecánico en la fibra muscular y deben inyectarse más lentamente; además las soluciones oleosas deben inyectarse mediante aguja larga y evitarse la inyección en el tejido adiposo en pacientes obesos.

Otra posibilidad de daño a tejido es secundaria al fármaco; sin embargo, el etofenamato por si mismo no causa lesión.

Las soluciones acuosas presentan ciertas características no ventajosas, por ejemplo: el t max de los AINE acuosos es más corto que cuando se administran por vía oral, y en algunos casos la c max es mayor. Esto clínicamente produce: 1) tiempos de acción y efecto más cortos; 2) presencia de niveles elevados del fármaco después de la administración; 3) riesgo de toxicidad aguda.

Existen factores que hacen más frecuente el daño tisular con soluciones acuosas, debido a que éstas tienen un alto contenido de sales hiperosmolares y excipientes y también a que tienen una rápida y amplia diseminación de las soluciones acuosas lo largo de las fibras musculares.⁴⁵ Las evaluaciones clínicas realizadas, muestran que el resultado terapéutico en padecimientos tanto crónicos y degenerativos (reumatismo extra - articular del hombro, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y osteoartritis), como en los agudos (cervicalgia, lumbalgia, lumbalgia aguda), son muy buenos. Se ha mencionado, en estos casos el etofenamato es un fármaco de apoyo; pero no se recomienda como terapéutica de tiempo prolongado, dado el riesgo de eventos adversos. Por esta razón, el etofenamato es apropiado no sólo en el tratamiento de los procesos reumáticos o traumáticos agudos, sino en el tratamiento de apoyo a corto plazo los padecimientos crónicos.

En situaciones especiales (cólico renal) se pudo observar que su eficacia es elevada. De hecho, se sugiere que fue superior a los opioides y antiespasmódicos en esta condición. Al utilizarlo en el manejo del dolor post - quirúrgico y haber obtenido buenos resultados, deja la posibilidad abierta de usar etofenamato en otras situaciones donde haya dolor e inflamación.

REFERENCIAS.

- 1.DELL HD.,FIELDLER J.,JACOBI H.,WAESCHE B.-On biochemistry and pharmacokinetics of etofenamato/Studies in man. -Arzneim-Forsch/Drug Res 1977;27 (1),6b:1322-5.
- 2.DELL HD.,BECKERMANN B.,FIEDLER J.,AND KAMP R..-Renal elimination and metabolism of etofenamato after intramuscular administration of different doses to volunteers.-Arzneim-Forsch/ Drug Res 1990;40 (3):311-6.
- 3.DELL HD.,JACOBI H.,WAESCHE B.-Biochemical studies on etofenamato.Experimental tests in animals.-Arzneim-Forsch/Drug Res 1977;27 (6b):1316-21.
- 4.PELSTER B.,DELL HD.-Antiphlogistic and analgesic activity of etofenamato in laboratory animals after intramuscular administration.-Arzneim-Forsch/Drug Res 1990;40 (3):297-300.
- 5.JACOBI H.,BREIER P.,DELL HD.,AND LORENZ D.- Pharmacology and toxicology of etofenamato 1 st communication. -Arzneim-Forsch/Drug Res 1977;27 (1)6b:1326-33.
- 6.JACOBI H.,DELL HD.,AND LORENZ D.-Pharmacology and toxicology of etofenamato 2nd communication.-Arzneim-Forsch/ Drug Res 1977;27(1) 6b:1333-40.
- 7.Prolongation of the antiphlogistic/analgesic efficacy by intramuscularly injected etofenamato.-2 nd world conference on inflammation antirheumatics,analgesics,inmunomodulators.Monte Carlo March 19-22 1986:A-115
- 8.DELL HD.,BECKERMANN B.,KAMP R.-Pharmacokinetics and tolerability of etofenamato I.M.compared with I.M.NSAIDS in aqueous solutions. -2 nd world conference on inflammation antirheumatics,analgesics,inmunomodulators.Monte Carlo March 19-22 1986:A-186.
- 9.DELL HD.,BRONS J.,FIEDLER J.,KAMP R.,PELSTER B.-Animal experimental evidence of long-lasting liberation of etofenamato by half-life prolongation after intramuscular application.-Arzneim- Forsch/Drug Res 1990;40 (3):300-5.
- 10.BECKERMANN B.,BOCK E.,KAMP R.,DELL HD.-Plasma level studies on volunteers after intramuscular application of different doses of etofenamato in oily solution.-Arzneim-Forsch/Drug Res 1990;40(3):305-11.
- 11.GUYON B.,ORY JP.,DELACOUR JL.,WAGSCHAL G.,DAOUDAL P.-Renal Complications of Non-Steroid Anti-Inflammatory drugs. - Rev.Med.Interne 1983;4 (2):189-198

12. BECKERMANN B., DELL HD., KAMP R. -Pharmacokinetics of etofenamate in oily solution, a new delivery system for I.M. application with prolonged drug liberation.-2 nd world conference on inflammation antirheumatics, analgesics, immunomodulators. Monte Carlo March 19-22 1986; A-185
13. KOEHLER G., TRESSEL W., DELL HD., LANGER M., WIRZBACH E. -Plasma, synovia, and tissue pharmacokinetics of etofenamate/ flufenamic acid in patients with rheumatoid arthritis after single administration of Rheumon I.M.-Hungarian Rheumatology 1991; 32(Suppl):P4-311. (Abstract of the XIIth European Congress of Rheumatology June 30 – July 6).
14. KOEHLER G., TRESSEL W., DELL HD., DOERSING M., et al. - Pharmacokinetic of etofenamate and flufenamic acid in plasma, synovia and tissues of patients with chronic polyarthritis after application of oily etofenamate solution. -Arzneim-Forsch/Drug Res 1992;42(12):1487-1491.
15. KOEHLER G., DELL HD. -Pharmacokinetics and biochemical characteristics of etofenamate I.M. in patients with chronic polyarthritis.-Z Rheumatol 1986;45(4):185.
16. BECKERMANN B., BOCK E., DELL HD., KOEHLER G., SEITZ I. - Study of the age and sex dependence of the pharmacokinetics of I.M. administered etofenamate. -Rheuma Schmerz Entzündung 1991;11(2):3 –14.
17. DELL HD., FIEDLER J. -Elimination of etofenamate into milk. - Arch Pharm 1983;316 (9):746-751.
18. NIETSCH P. -Therapy with etofenamate I.M. -Kassernartz Verlag 1991.
19. KRETZCHMAR A. -Acemetacin and etofenamate. Drugs to keep your patients on the move. -A Satellite Symposium carried out on the occasion of the XIX th ILAR Congress of Rheumatology organized by Troponwerke, Cologne, Germany in Singapore on June 9, 1997; 1-9.
20. JACOBI H., BREIER P., DELL HD. -Pharmacology and Toxicology of Etofenamate 3 rd Communication. -Arzneim-Forsch/Drug Res 1977;27 (6b):1340 –1349.
21. ROBERT AL., FRANK KA., SOBERMAN RJ. -Leukotrienes and other products of the lipoxygenase pathway. -N Eng J Med 1990; 323(10):645-55.
22. BRAY MA. -Leukotrienes in Inflammation. -Agents Actions 1986; 19(1-2):87 –89.
23. FRUCHTMANN R., KRUPKA U., PELSTER B. -Inhibition of lipoxygenase and cyclooxygenase pathway of the arachidonic acid metabolism by etofenamate. -Akt Rheumatol 1984;9:165-68.
24. FRUCHTMANN R., KRUPKA U., PELSTER B. -Effects of anti-inflammatory drugs on the arachidonic acid metabolism. -III. Intern. Congress of Inflammation, Paris 1984; 3-7. Sept.
25. KANKAANRANTA H., MOILANEN E. -Flufenamic and tolfenamic acids inhibit calcium influx in human polymorphonuclear leukocytes. -Molecular Pharmacology 1995;47(5):1006-13.
26. KANKAANRANTA H., MOILANEN E. -Fenamates inhibit calcium entry in human neutrophils. -Scand J Rheumatol 1995 24 (3): 191Molecular Pharmacology 1995;47(5):1006-13.
27. KANKAANRANTA H., LUOMALA M., KOSONEN O., MOILANEN E. Inhibition by fenamates of calcium influx and proliferation of human lymphocytes. -British Journal of Pharmacology 1996;119:487-494.
28. OHLROGGE R., PELSTER B., BERNARD I. -Efficacy and tissue- tolerability of etofenamate after I.M. injection. -Hungarian Rheumatology 1991;32 (Suppl):4 –312. (Abstract of the XIIth European Congress of Rheumatology June 30 – July 6).
29. PELSTER B. -Etofenamate in oily solution: new facilities for treatment of severe inflammation pain. -Br J Rheumatol;1992; 31(Suppl 2):157.
30. FRICKE R., TAGHAWINEJAD M. -Nonsteroidal Antirheumatic drugs I.M. for treatment of secondary inflammatory reactions after chemical synovectomy with sodium morhulat. -EULAR Symposium Wien. 1985 9-12. Oct.
31. PELSTER B. -Treatment of rheumatic diseases with etofenamate I.M., an injectable depot NSAID. -Rheumatol Eur 1996;25(Suppl 1):128.
32. LEEB B., DELL HD. -Plasma and synovial fluid concentrations of etofenamate and flufenamic acid after multiple intramuscular injection of Rheumon R Depot in patients with rheumatoid arthritis. -Hungarian Rheumatology 1991;32(Suppl):P4-310. (Abstract of the XIIth European Congress of Rheumatology June 30 – July 6).
33. PELSTER B. -Acute treatment of rheumatic diseases. Etofenamate I.M. as a short-term therapy. -Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1993;69(16):440 –4.
34. FROMME K., KULLICH W., KLEIN G. -Parenteral use of etofenamate in lumbar syndromes. -Therapiewoche 1989;4(6):549 –51
35. MEYER-OVEN M., BENEKE M., BLUMBERGER W. -Onset of action and efficacy of etofenamate and diclofenac injectable solutions. -Hungarian Rheumatology 1991;32(Suppl):P4-314. (Abstract of the XIIth European Congress of Rheumatology June 30 – July 6).
36. STRATZ TH. -A comparison of etofenamate I.M. and diclofenac sodium I.M. in the treatment of acute lumbago. -Fortschr Med 1990;108(13):66 –70.
37. MIELKHE K. -Injection treatment of acute lumbar syndrome: comparison of etofenamate to diclofenac. -Therapiewoche 1990;40(7):462 –5.
38. SOUSA-MARQUEZ MJ. -Etofenamate in the treatment of renal colic. -Acta Urol Port 1996;13(1 –4):43 –6.
39. PELSTER B., KOEHLER G., TRESSEL W. -Postoperative pain control by preoperative I.M. injection of etofenamate. -Poster XIII European Congress of Rheumatology, 18 – 23 June, 1995, Amsterdam, The Netherlands: 1995.
40. PELSTER B., KOEHLER G., TRESSEL W. -Postoperative pain control by preoperative I.M. injection of etofenamate. -Rheumatol Europe 1995;24 (Suppl 3)A-D235 :287.
41. PELSTER B., KOEHLER G., TRESSEL W. -Postoperative pain control by preoperative I.M. injection of etofenamate. -Topics Arthritis Rheum 1995; (2)1-4.
42. HOLZGREVE., STEDTFELD HW. -Postoperative therapy for pain and swelling :A double-blind study of I.M. etofenamate in comparison with a morphine derivate. -Medizinische Welt 1990; 41(2):198 –201.
43. NIETSCH P. -Side effects and interactions during therapy with non-steroidal antirheumatic agents. -Medizinische Welt 1986; 37(4):18 –21.
44. LEWIS JH. -Hepatic Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. -Clin Pharm 1984;3 (2):128-138
45. DELL HD., BECKERMANN B., SEITZ J. -The advantages of oil-based intramuscular preparations of NSAIDs. -Therapiewoche 1991;41(43):2798 –2803.