UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
E.A.P. DE ODONTOLOGÍA

Efecto sobre la función plaquetaria, producido por rofecoxib, usado durante el tratamiento de procesos inflamatorios bucales.

TESIS: Para optar al título profesional de: **CIRUJANO-DENTISTA**
JAIME LUIS GUERRA SANGUINETTI
ASESOR: Dr. LUIS CISNEROS ZARATE
LIMA-PERÚ 2002

. . 1

RESUMEN . 3

I.-INTRODUCCIÓN . 5

II.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN. . 7

III.- MARCO TEÓRICO . 9

3.1.-ANTECEDENTES: . 9

3.2.- JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA. . 11

3.3.- FORMULACIÓN DE OBJETIVOS . 12

3.3.1.-OBJETIVO GENERAL . 12

3.3.2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS . . 13

3.4- BASES TEÓRICAS. . 13

3.4.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES. . 13

3.4.2 FUNCIÓN PLAQUETARIA Y HEMOSTASIA. . . 22

3.5.-DEFINICIÓN DE TÉRMINOS . 27

IV.-MATERIAL Y MÉTODOS . . 29

4.1.- TIPO DE ESTUDIO. . 29

4.2.-POBLACIÓN Y MUESTRA. . 29

4.2.1.-UNIVERSO. . . 30

4.2.2.-MUESTRA. . 30

4.3.-CLASIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES: . 31

4.4.-PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA. . . 32

4.4.1.-TRATAMIENTO DE PROCESO INFLAMATORIO BUCAL Y REALIZACIÓN PROCEDIMIENTO ODONTOLÓGICO. . 32

4.4.2.- FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO. . 32

4.4.3.- PROGRAMACIÓN DE LA TOMA DE MUESTRAS. . 33

4.4.4.-PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS UTILIZADAS. . . 33

V.-RESULTADOS . 35

VI.-DISCUSIÓN . 43

VII.- CONCLUSIONES . . 45

VIII.- RECOMENDACIONES . 47

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS . 49

ANEXOS . 53

Con mucho cariño a mis padres, y a todas las personas que hicieron posible la culminación de este trabajo.

"… cualquier descubrimiento por pequeño que sea, es algo ganado para la ciencia" Pierre Curie

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

RESUMEN

En odontología el uso de medicamentos antiinflamatorios y analgésicos está ampliamente difundido; siendo los antiinflamatorios no esteroides (AINES) tal vez los fármacos más utilizados.

Los AINES que pertenecen a un grupo farmacológico sumamente heterogéneo,pero que responden a un mismo mecanismo de acción, siendo el más aceptado elbloqueo de la secreción de prostaglandinas (PG) que se producen de la cascada del ácido araquidónico; esto mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), enzima que, además, presenta dos isoformas una COX-1 “constitutiva” principalmente sintetizada en el endotelio, mucosas, estómago así como riñón y que cumpliría funciones fisiológicas y de protección, y la otra isoenzima COX-2, la cual sería principalmente sintetizada por macrófagos y otras células inflamatorias, denominada “inducida” y que, aparentemente, es liberada exclusivamente en los procesos inflamatorios

Así los AINES han evolucionado en los últimos años debido a la búsqueda de la industria farmacéutica de conseguir AINES cada más efectivos en la inhibición de la isoforma COX-2 de la enzima ciclooxigenasa, con un mínimo efecto en COX-1. Así, se llega al desarrollo de los AINES selectivos de COX-2. Sin embargo, en la actualidad se conoce que la enzima COX-2 cumple funciones reguladoras importantes dentro del organismo. Además se ha asociado el uso de inhibidores de COX-2 con ciertos efectos colaterales no deseados entre los que se encuentra un atribuido efecto protrombótico de estas drogas, debido a una alteración de la función plaquetaria producto del desbalance que ocasionan estas drogas sobre las prostaglandinas que regulan esta función; la prostaciclina y el tromboxano.

El presente es un estudio comparativo, no aleatorio. Donde se evalúa el efectode rofecoxib, un inhibidor selectivo de COX-2, sobre el tiempo de sangría y agregación plaquetaria ***ex vivo*** (dependiente de colágeno y de ácido araquidónico), durante el tratamiento por 3 días de un proceso inflamatorio bucal. La muestra constó de un grupo de 60-pacientes, divididos en 2 subgrupos, uno control (30 pacientes) y otro para la administración de rofecoxib (30 pacientes; 25rng 1/día). Se tomaron muestras basales (día 0) y al tercer día. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de sangría o agregación plaquetaria ex vivo (dependiente de colágeno y de ácido araquidónico). Se concluye que la administración diaria de 25 mg de rofecoxib durante un periodo de tres días, no refleja ninguna alteración de la función plaquetaria mediante las pruebas de tiempo de sangría o agregación plaquetaria ***ex viv*** o.

I.-INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos antiinflamatorios y analgésicos en odontología es ampliamente difundido, siendo los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), tal vez los fármacos de más frecuente uso.

Los AINEs se presentan como un grupo farmacológico sumamente heterogéneo en lo que a estructuras químicas se refiere. Sin embargo todos ellos comparten un principio de acción fundamental, el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Principio teórico que fue postulado por primera vez en 1971 [48] por Sir Jhon Vane y modificado en 1990 por Needleman y col. quienes descubrieron que la enzima COX posee dos isoformas. La primera COX-1, denominada constitutiva a la cual se le atribuyeron propiedades fisiológicas importantes, especialmente en la función gástrica; y la segunda, COX-2, denominada inducida; a la se le indicó como la vía responsable en la síntesis de prostaglandinas relacionadas con el dolor, fiebre y la inflamación [28]. La mayoría de los antiinflamatorios no esteroides utilizados hoy en día poseen la capacidad de inhibir las actividades de la COX-1 y COX-2, y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Pero la inhibición simultanea de COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular, los que culminan en ulceras gástricas [9, 50, 51].

Así la industria farmacéutica se aboco en conseguir AINEs cada vez más efectivos en la inhibición de COX-2 con un mínimo efecto en COX-1. Hasta llegar al desarrollo de los AINEs selectivos de COX-2, los cuales actúan inhibiendo la isoforma COX-2, sin tener efecto detectable sobre COX-1, dentro del rango de dosis usadas clínicamente. Estos

fármacos representan un importante avance dentro del campo de la farmacología, común conocido beneficio a nivel gastrointestinal al disminuir los efectos tóxicos que se presentan a este nivel en relación al uso de AINEs tradicionales.

Sin embargo en la actualidad se conoce que la enzima COX-2 cumple funciones reguladoras importantes en diferentes órganos y sistemas, como el sistema reproductor femenino, a nivel renal y en el sistema cardiovascular, siendo en este último donde tal vez se encuentran las mayores controversias. Ya que de los grandes estudios realizados para estos fármacos, como el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) [2], los cuales tuvieron el fin demostrar los beneficios a nivel gastrointestinal de estas nuevas drogas; surgió un hallazgo importante que saco a la luz el probable riesgo cardiovascular que estaría relacionado al consumo de AINEs selectivos de COX-2 [32]

En Octubre del año 2001, un comunicado de la FDA norteamericana levanta una voz de alerta, identificando un posible riesgo en el uso de un nuevo inhibidor selectivo de COX-2, rofecoxib (Vioxx) [20], ya que se ha encontrado que el uso prolongado de este nuevo fármaco, estaría en relación a una mayor incidencia de accidentes cardiovasculares [32]. Esto atribuido a un probable efecto protrombótico, debido a la inhibición de prostaciclina I2 [29], principal antiagregante plaquetario sintetizado en el organismo. Esta nueva información y llamada de alerta, es motivo para que se realicen estudios sobre el atribuido efecto protrombótico de estos fármacos, durante periodos no prolongados en el tratamiento del dolor agudo, como los de origen dental. Sobre todo en pacientes de riesgo como son las personas de edad avanzada y pacientes que requieren tratamiento antiagregante plaquetario, que acuden para tratamientos odontológicos, donde el uso de estos nuevos AINES-selectivos podría estar contraindicado.

Es el objetivo del presente trabajo evaluar el efecto sobre la función plaquetaria, producido por rofecoxib, durante el tratamiento de procesos inflamatorios bucales. Para lo cual el fármaco es prescrito por un periodo de tres días. Finalmente la función plaquetaria se evalúa mediante las pruebas de laboratorio de tiempo de sangría y agregación plaquetaria *ex vivo*.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

II.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el efecto sobre la función plaquetaria, producido por rofecoxib (Vioxx), usado durante el tratamiento de procesos inflamatorios bucales?

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

III.- MARCO TEÓRICO

3.1.-ANTECEDENTES:

FITZGERALD, GA. y col. [30] Realizan un estudio comparativo para examinar la selectividad de un inhibidor de COX-2, celecoxib, e ibuprofeno un inhibidor no selectivo. Se trabajo con 37 voluntarios que recibieron dosis de 100, 400 u 800 mg de celecoxib y 800mg de ibuprofeno. Se obtuvo con ibuprofeno una inhibición importante de los niveles séricos de TxB_2 (-70±2% vs. -6,9±4,2%; p<0,001), así como de la excreción urinaria del principal metabolito del tromboxano (11, dehidro TxB_2) cuando fue comparado con placebo. Contrariamente celecoxib produjo una pobre pero sin embargo estadísticamente significativa de los niveles séricos de TxB_2. Tanto ibuprofeno como celecoxib suprimieron de manera comparable al indicador bioquímico de la actividad de COX-2 (endotoxina inducida PGE_2). La excreción urinaria del principal metabolito de metabolito de la prostaciclina $PGF_{1\alpha}$, fue suprimida tanto por celecoxib como por ibuprofeno. Estos resultados son concluyentes en determinar que el uso de inhibidores selectivos de COX-2 suprimen la síntesis de prostaciclina, sin alterar de igual forma los niveles de tromboxanos. Así como concluye que la principal fuente de biosíntesis sistémica se da por parte de COX-2. Esta inhibición dela síntesis de prostaciclina sin causar mayores efectos sobre la síntesis de tromboxanos podría representar un riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular.

MUKHERJEE, D. Y col. [32] Realiza un meta-análisis en los principales trabajos de investigación realizados para los AINES selectivos de COX-2. Siendo dos los principales ensayos tomados en cuenta para este análisis. El estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) con 8076 pacientes y el estudio CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) con 8059 pacientes; así como dos estudios mas de aproximadamente 1000 pacientes cada uno. Los resultados del estudio VIGOR arrojaron que el riesgo relativo de desarrolar un accidente cardiovascular (infarto al miocardio, angin inestable, accidentes isquémicos transitorios así como muerte repentina de causa desconocida) durante el tratamiento con rofecoxib comparado con naproxeno de 2,38 (con un intervalo de confianza del 95%, p=0,002). No se encontró diferencia significativa entre los eventos cardiovasculares adversos durante el tratamiento con celecoxib comparado con otro antiinflamatorio no selectivo en el estudio CLASS. El autor del estudo levanta una voz de alerta del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos durante el tratamiento con inhibidores selectivos de COX-2.

FITZGERALD, G y col. [6] Estudio realizado en modelos de experimentación animal, en este estudio se encontraría que la respuesta de la actividad plaquetaria, a la injuria vascular, se vería aumentada en ratones genéticamente modificados con deficiencia de receptores de PGI2 y contrariamente se vería deprimida en ratones con deficiencia de receptores de TxA2. A su vez esta respuesta aumentada a la injuria vascular no se encontraría en ratones con deficiencia de ambos receptores. La conclusión de este estudio nos indica que la PGI2 regula las interacciones vasculares y plaquetarias *in vivo* y específicamente limita la respuesta al TxA2. Esta interacción podría ayudar a explicar los efectos cardiovasculares adversos asociados con el uso de inhibidores selectivos de COX-2.

MARBET, GA y col. [27] Estudio aleatorio, doble ciego. Se evaluo el efecto de nimesulida sobre el tiempo de sangría, coagulación sanguínea, factor de von Willebrand y agregación plaquetaria *ex vivo*, durante el tratamiento por 7 días, la muestra fue un grupo de 20 mujeres, divididas en dos subgrupos, para la administración de placebo y nimesulida (200mg 1/día) respectivamente, se tomaron muestras basales (día 0), a las 3 horas, al primer día y al sétimo día, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de sangría, agregación plaquetaria ex vivo, ni en ninguno de los otros parámetros utilizados. Se concluye que la administración diaria de 200mg de nimesulida por 7 días no prolongo el tiempo de sangría, no produjo ninguna diferencia significativa sobre la agregación plaquetaria, ni sobre ninguno de las otras pruebas de hemostasia.

LEESE, PT y col. [24] Estudio de tipo aleatorio, doble ciego, placebo controlado; se utilizo un grupo de 24 adultos sanos, divididos en 3 subgrupos, a los que se les administró por un periodo de 10 días, celecoxib (600 mg/día), naproxeno (500 mg/día) y placebo respectivamente. Se evaluó tiempo de sangría, agregación plaquetaria (en respuesta al colágeno, ácido araquidónico o U46619), y niveles séricos de tromboxano B2. No encontrándose diferencia significativa entre placebo y celecoxib, pero si en el grupo de naproxeno, que inhibió la agregación plaquetaria y extendió el tiempo de sangría comparado con placebo.

JENNINGS, MB y col. [19] Estudio doble ciego, placebo controlado, de tipo ensayo clínico. Donde se evaluó la acción sobre la hemostasia de nabumetona (1000 mg/día)

comparado con placebo en un grupo de pacientes que serían sometidos a cirugía de pie. Se tomaron 30 pacientes divididos en 2 subgrupos, placebo y nabumetona respectivamente. Se evaluó, tiempo de sangría, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de protrombina. Se tomó un basal y tres controles más en cada grupo, durante las 2, 3 y 4 citas posteriores a la cirugía. No se encontró diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados entre nimesulida y el grupo control.

RINDER, HM Y col. E.[41] Estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado, llevado a cabo en 75 adultos jóvenes, con el fin de comparar los efectos de una dosis terapéutica 1 vez al día (7,5mg, 15mg) y una dosis supra-terapéutica (30mg) de meloxicam comprado con una dosis de Indomethacina (75mg/día); sobre el tiempo de sangría, formación de TxB_2, agregación plaquetaria dependiente del colágeno y ácido araquidónico, además de realizaron pruebas de coagulación (TP y TPT). Todas las pruebas se realizaron a las 3 y 6 horas así como a los 8 días de la administración del fármaco. Meloxicam disminuyo significativamente la producción de TxB_2, dependientemente de la dosis, al ser comparado con placebo. El pico máximo de inhibición se dio a las 6 horas de la administración de 30mg de meloxicam con un 77% de inhibición, con indomethacina el pico de inhibición también fue a las 6 horas con un 96%. Sin embargo ni con las dosis iniciales ni a los 8 días de administración de meloxicam a ninguna dosis se produjo un incremento significativo del tiempo de sangrí o de la agregación plaquetaria comparado con placebo. En contraste indomethacina indomethacina si incremento significativamente el tiempo de sangría así como inhibio la agregación plaquetaria dependiente del ácido araquidónico desde las 6 horas después de su administración. Estos datos que el inhibidor preferente de COX-2 meloxicam, inhibe en cierto nivel la formación de TxA_2, pero que no se ve reflejados en la fúnción plaquetaria *in vivo.*

LEESE, PT y col.[23] Estudio aleatorio, placebo controlado. Se evaluó tiempo de sangría, niveles séricos de tromboxano B_2 y agregación plaquetaria (en respuesta al ácido araquidónico, ADP y colágeno) ex vivo en un grupo de 62 adultos jóvenes, los que fueron divididos en cuatro grupos para la administración de dosis supra-terapéuticas valdecoxib (40mg 2/día); naproxeno (500mg 2/día), diclofenaco (75mg 2/día) y placebo. Tiempo de sangría y agregación plaquetaria (respuesta a ácido araquidónico, colágeno y ADP), fueron evaluados con una prueba basal, al día 1 y día 8 de la prueba. Dando como resultado un tiempo de sangría prolongado en el grupo de naproxeno, así como una disminución de la agregación plaquetaria de los grupos de naproxeno y diclofenaco. Además de una disminución de los niveles séricos de tromboxano B_2 en el grupo de naproxeno comparado con placebo. En el grupo de valdecoxib no se encontró cambios significativos en ninguno de los parámetros evaluados.

3.2.- JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

La voz de alerta, pronunciada por la FDA (Food and Drugs Administrtation), organismo norteamericano encargado de normar la venta de fármacos y drogas dentro de este país; es una de las principales razones para la realización del presente estudio. Ya que en

Octubre del año 2001 se emite un comunicado de la FDA acusando a Merck de tener conocimiento del riesgo cardiovascular asociado a rofecoxib (nuevo antiinflamatorio que ellos representan), además de minimizarlo en diferentes presentaciones y materiales promocionales [20].

Este atribuido riesgo cardiovascular fue dado a conocer a partir del meta-análisis realizado en base a los grandes estudios llevados a cabo con el fin de demostrar las ventajas terapeúticas a nivel gastrointestinal de los AINES inhibidores selectivos de COX-2 [32]; Tales como el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes)[2] y el estudio CLASS (Celecoxib Long-Term Artritis Safety Study) [45]. Este meta-análisis realizado por el cardiólogo Eric Topol y colaboradores, demostró que los pacientes que consumieron rofecoxib, tuvieron un riesgo relativo más elevado de desarrollar efectos cardiovasculares adversos, tales como infarto al miocardio y angina inestable, comparado con los pacientes que utilizaron naproxeno (riesgo relativo 2.38, p=0,002)[32] dentro de lo encontrado en el estudio VIGOR.

Sin embargo ya anteriormente ya se había advertido de este riesgo cardiovascular, debido al probable efecto protrombótico que se le atribuye a los AINES inhibidores selectivos de COX-2. El cual esta en relación a un desbalance entre las prostaglandinas encargadas de regular la función plaquetaria [30] y que son producto de la vía de la degradación del ácido araquidónico por la enzima ciclooxigenasa. Sabiendo que la isoforma ciclooxigenasa-1 es la responsable de la formación de tromboxano A_2, prostaglandina que es la mayor sustancia proagregante plaquetaria encontrada en el organismo. Mientras que la isoforma COX-2 sería la vía para la formación de prostaciclina I_2, prostaglandina que es el mayor producto de la vía de la COX en el endotelio macro-vascular y el más potente antiagregante plaquetario biosintetizado en nuestro cuerpo.

Así el desbalance producido por un inhibidor selectivo de COX-2; que actuaría a su vez inhibiendo la síntesis de PGI_2, sin alterar la vía de COX-1 ni la síntesis de tromboxanos. Es el principio teórico que explicaría el riesgo cardiovascular de estas drogas debido a un efecto protrombótico sobre la función de las plaquetas [6].

El conocimiento de toda esta información y la llamada de alerta de la FDA, son los motivos por lo que se decide llevar a cabo el presente estudio

3.3.- FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

3.3.1.-OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto sobre la función plaquetaria producido por Rofecoxib (Vioxx) en un grupo de pacientes de 40 a 60 años, durante el tratamiento de procesos inflamatorios bucales

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

3.3.2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Encontrar el efecto sobre la agregación plaquetaria producido por Rofecoxib (Vioxx) en un grupo de pacientes de, 40 a 60 años, durante el tratamiento de procesos inflamatorios bucales.

2.- Determinar el efecto sobre el tiempo de sangría producido por Rofecoxib (Vioxx), en un grupo de pacientes de, 40 a 60 años, durante el tratamiento de procesos inflamatorios bucales.

3.4- BASES TEÓRICAS.

3.4.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.

En 1897 la aspirina fue introducida como el primer fármaco con propiedades antiinflamatorias y analgésicas efectivas, droga que es conocida como el compuesto prototípico de los antiinflamotorios no esteroides (AINEs). Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de los AINES son la base actual del manejo farmacológico de la artritis, lesiones articulares y músculo-esqueléticas y del dolor e inflamación postoperatorio. Estas drogas son también ampliamente utilizadas por sus efectos antitrombóticos en la prevención de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, así como por sus propiedades antipiréticas. Todos estos beneficios terapéuticos hacen de los AINES una de las drogas mas utilizadas y prescritas a nivel mundial.

3.4.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.

El mecanismo de acción más aceptado de los antiinflamatorios no esteroides, aunque se han descrito otros, es el bloqueo de la secreción de prostaglandinas (PG) que se producen de la cascada del ácido araquidónico; esto mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Esta hipótesis fue postulada por primera vez en 1971, por Vane y colaboradores, así por primera vez se explico el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides (AINES), por la capacidad que tienen para inhibir a la enzima COX [48]. Además Vane sostuvo, que la acción analgésica de estos productos, era consecuencia también de esta inhibición. En esa fecha, se tenían algunas pruebas de que las prostaglandinas participaban en la patogenia de la inflamación y la fiebre, y ello reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de dichos autacoides podría explicar diversasacciones clínicas de esos medicamentos.

En 1990 Phillip Needleman y colaboradores, así como otros investigadores, describieron que la enzima COX tenía dos isoformas, una COX.1 “constitutiva” que era principalmente sintetizada en el endotelio, mucosas,estómago así como riñón y que

cumplía funciones fisiológicas y de protección, y la otra isoenzima que era el COX-2, la cual era principalmente sintetizada por macrófagos y otras células inflamatorias al ser estimulada por los lipopolisacáridos bacterianos, denominada "inducida", y que aparentemente es liberada exclusivamente en los procesos inflamatorios [28].

Esta modificación de la hipótesis de Vane, sirvió de base para pensar que ya se había logrado por lo menos teóricamente, resolver el problema de los efectos adversos de los AINES. Esta presunción se generalizó y se vislumbró como uno de los "grandes avances en la comprensión del mecanismo de acción de los AINES", sin embargo persisten las diferencias de opinión en cuanto a si los antiinflamatorios no esteroides pueden tener otras acciones que contribuyan a sus efectos terapéuticos.

3.4.1.2 ACCIÓN DE LOS AINES EN LA INFLAMACIÓN.

Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos: 1) una fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar; 2) una fase subaguda tardía que se identifica más bien por infiltración de leucocitos y fagocitos; y 3) una fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis titulares. En el proceso global, intervienen muchos mecanismos e interactúan una amplia gama de mediadores de la inflamación, algunos de ellos derivados de los leucocitos, y otro de los tejidos. Así tenemos a mediadores como la histamina, la bradicinina, las interleucinas y los metabolitos del ácido araquidónico, entre otros.

Al hablar sobre el mecanismo de los AINES en los procesos inflamatorios, se tiene que la teoría más aceptada se basa en el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima COX. Ya que por ejemplo se ha determinado que los efectos producidos por las inyecciones intradérmicas, intravenosas o intraarteriales de cantidades pequeñas de prostaglandinas remedan fuertemente el cuadro inflamatorio. La prostaglandina E_2 (PGE_2) y la prostaciclina (PGI_2) ocasionan eritema e incremento de la corriente sanguínea local.

Sin embargo el proceso inflamatorio es muy complejo, e intervienen de manera esencial diversos tipos de leucocitos .Ya en algunos estudios clásicos se ha destacado la intensificación de la migración de células y su salida de los vasos finos, pero estudios más recientes han explorado la participación de células endoteliales y de las moléculas de adherencia celular que incluye las selectinas E, P y L, la molécula 1 de adherencia intracelular (ICAM-1), la molécula 1 de adherencia de células vasculares (VCAM-1) y las integrinas leucocíticas en la adherencia de leucocitos, plaquetas y células del endotelio en lossitios de inflamación. Las células endoteliales activadas intervienen en forma fundamental para "precondicionar" y orientar a las células circulantes hacia sitios de inflamación. Los antiinflamatorios no esteroides pueden inhibir la expresión o actividad de algunas de estas moléculas de adherencia celular, aunque es poco lo que se sabe sobre este punto.

3.4.1.2.1 UTILIZACIÓN DE AINES EN EL TRATAMIENTO DE PROCESOS INFLAMATORIOS BUCALES.

Dentro del campo odontológico los AINES son muy frecuentemente utilizados, siendo las aplicaciones más comunes el manejo del dolor de origen dental, así como el alivio del dolor e inflamación postoperatorio en cirugía oral. También lo AINES pueden llegar a ser prescritos por periodos de tiempo prolongados como terapia adjunta en desordenes temporomandibulares con componente inflamatorio.

Existe además un cuadro inflamatorio bucal con características especiales; la periodontitis, catalogado como un proceso inflamatorio crónico que degenera las estructuras de soporte de las piezas dentarias, como son el ligamento periodontal y el hueso alveolar. La enfermedad periodontal tiene como principal desencadenante al acúmulo de placa bacteriana a nivel gingival, lo que origina un complejo de interacciones bacteria-hospedero, que trae como consecuencia la degeneración del tejido conectivo circundante, así como del hueso alveolar, lo que termina con la perdida final de la pieza dentaria.

La respuesta del hospedero ante la agresión de las endotoxinas bacterianas, se da mediante la producción de mediadores pro-inflamatorios, producto de la estimulación de células presentes en los tejidos periodontales. Entre lo mediadores de la inflamación encontrados tenemos a la interleucina-1, al factor de necrosis tumoral α y a la prostaglandina E2 (PGE2). Es esta acción local de las citocinas y las prostaglandinas, la que juega un papel en el proceso inflamatorio periodontal.

Desde los primeros años de la década de los 70, La prostaglandina E2 ha sido utilizada como un marcador bioquímico de la periodontitis, ya que los tejidos periodontales inflamados poseen muy altos niveles de prostaglandina E2 [34]. La PGE2 produce vasodilatación y un incremento en la permeabilidad vascular, dando paso al enrojecimiento y edema de los tejidos. Además la PGE2 induce la síntesis de una matriz de metaloproteinasas (MMPs) por parte de células infiltradas y residentes, tales como monocitos y fibroblastos respectivamente. La MMPs provoca la degradación del tejido conectivo así como la destrucción osteoclastica del hueso alveolar, ambas características propias de la enfermedad periodontal [35]. Conociendo los altos niveles de expresión de PGE2 y sus efectos dañinos sobre el periodonto, existente varios modelos experimentales tanto en animales como en humanos que evalúan la efectividad de algunos inhibidores de la ciclooxigenasa en la enfermedad periodontal. La supresión de la síntesis de PGE2 mediante estas drogas disminuye de gran manera la perdida de tejido conectivo periodontal [36,34]. Así estos datos no solo nos indican una correlación entre enfermedad periodontal y niveles de PGE2, si no que la eliminación de esta permitiria una consiguiente reducción en la progresión de la enfermedad periodontal [43].

3.4.1.3 OTROS NIVELES DE ACCIÓN DE LOS AINES.

3.4.1.3.1 ACCIÓN DE LOS AINES SOBRE EL DOLOR.

El dolor que acompaña a la inflamación y lesión tisular quizás es consecuencia de la estimulación local de las fibras del dolor y mayor sensibilidad a él (hiperalgesia).

En el desencadenamiento del dolor por inflamación, la bradicinina liberadaapartir de fibrinógeno plasmático y de citocinas como TNF□, IL-1 e IL-8, al parecer tiene particular

importancia; dichos agentes liberan prostaglandinas y tal vez otros mediadores que estimulan la hiperalgesia En términos generales, los antiinflamatorios no esteroides no modifican la hiperalgesia ni el dolor causado por acción directa de las prostaglandinas, lo cual es congruente con la idea de que los efectos analgésicos de tales fármacos provienen de inhibición de la síntesis de prostaglandina. Sin embargo, algunos datos han sugerido de que la analgesia generada por dichos compuestos tal vez ocurra por mecanismos diferentes de la inhibición de la síntesis de prostaglandina, incluidos efectos antinociceptivos en neuronas periféricas o centrales.

3.4.1.3.2 AINES Y SU ACCIÓN SOBRE LA FIEBRE.

La regulación de la temperatura corporal necesita un equilibrio finísimo entre la producción y pérdida de calor; el hipotálamo regula el punto “prefijado” en que se conserva la temperatura del cuerpo. En la fiebre, el nivel de este punto “termorregulador” aumenta y los antiinflamatorios no esteroides intervienen en su normalización. Los fármacos en cuestión no influyen en la temperatura corporal si aumenta por factores como ejercicio o incremento de la temperatura ambiental.

La fiebre puede ser consecuencia de infección o secuela de lesión tisular, inflamación, rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos. Un signo común de dichos cuadros es la mayor formación de citocinas, IL-1□, L-6, interferones alfa y beta y TNF□. Las citocinas incrementan la síntesis de PGE_2, en órganos periventriculares cerebrales, en el área hipotalámica preóptica o muy cerca de ella, y PGE_2, al aumentar la cantidad de AMPc, estimula al hipotálamo para elevar la temperatura corporal, lo cual genera incrementos en la generación de calor y disminuciones en la pérdida del mismo. Los AINES suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE_2. Las pruebas de tales fenómenos incluyen la propiedad de las prostaglandinas, y en especial PGE_2, de producir fiebre cuando se introduce un goteo a los ventrículos cerebrales o se inyectan en el hipotálamo.

3.4.1.3.3 ACCIÓN DE LOS AINES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Se desconoce en gran medida la patogenia de la artritis reumatoide, pero al parecer se trata de una enfermedad autoinmunitaria que depende más bien de la activación de linfocitos T, con lo cual se producen citocinas derivadas de ellos como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral. Son evidentes también la activación de los linfocitos B y la respuesta humoral. Es difícil atribuir los efectos antirreumatoideos de fármacos similares a aspirina únicamente a la supresión de la síntesis de prostaglandina. Se ha propuesto que los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroides inhiben de manera directa la activación y función de los neutrófilos, quizá por bloqueo de procesos propios de la membrana, independientemente de su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandina

3.4.1.4 DESARROLLO DE AINES INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2.

La teoría que propone a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a través de la ciclooxigenasa como el principal mecanismo de acción de los AINES Teoría que además atribuye únicamente a la isoforma COX-2 la responsabilidad de la formación de estas

prostaglandinas “patológicas” o desencadenantes de la inflamación, fiebre y dolor. Es la razón de la búsqueda y desarrollo de AINES que inhiban únicamente la vía de la COX-2.

Actualmente la mayoría de los AINES existentes tienen un efecto predominante sobre COX-1. De los AINES “tradicionales” tan solo el diclofenaco posee un efecto casi equivalente sobre las formas COX-1 y COX-2 de la ciclooxigenasa.

Son varias las clasificaciones que existen sobre antiinflamatorios no esteroides. El desarrollo de AINEs selectivos ha motivado la aparición de nuevas clasificaciones de acuerdo a la selectividad de los fármacos. Es así que los AINEs que presentan una mayor actividad sobre la isoforma COX-2 de la enzima ciclooxigenasa han sido clasificados en inhibidores preferentes e inhibidores selectivos de la enzima COX-2.

INHIBIDORES PREFERENTES DE COX-2: tenemos entonces que en primer lugar se logro el desarrollo de AINES que tienen una acción relativamente mayor sobre COX-2. Dentro de estas drogas mencionaremos las siguientes:

Meloxicam: una enolcarboxamida, relacionada al piroxicam. Ha demostrado en diferentes ensayos una selectividad hacia COX-2, la cual se estima es de 2 veces respecto a COX-1[40,31]. Esta selectividad limitada del meloxicam hace que sea catalogado como un inhibidor preferente de COX-2 [14]

Etodolac: Se ha encontrado que esta droga posee una selectividad hacia COX-2 de aproximadamente 2,4 veces respecto a COX-1 [40,31].

Existen otros AINES, *nimesulida y nabumetona*, que también son considerados inhibidores preferentes de COX-2; en el caso de la nimesulida, los estudios clínicos han demostrado las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas de esta droga. Sin embargo su gastrotoxicidad no deja de ser similar a la de otros AINES “tradicionales” (14).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2: Estas nuevas drogas han sido desarrolladas con una selectividad mucho más alta, y a diferencia de las anteriores, esta selectividad no se pierde a dosis elevadas. Entonces tenemos que el termino inhibidores selectivos de COX-2 ha sido propuesto para describir a aquellos agentes que actúan inhibiendo COX-2, pero que no tienen efecto sobre COX-1 en todo el rango de dosis utilizadas clínicamente.

Celecoxib: droga aprobada por la FDA el 31 de Diciembre de 1998, ha demostrado tener una selectividad 7,6 veces mayor hacia COX-2 [40], basado en ensayos con enzima recombinante purificada. Celecoxib a dosis de 600mg tomado dos veces al día (dosis 50% mas alta que la recomendada) no ha demostrado acción sobre el tromboxano sérico, principal indicador de la acción de COX-1 [14].

Rofecoxib: fue aprobada por la FDA en Mayo e 1999. En los diferentes ensayos realizados con esta droga la selectividad se ha estimado de 35 veces mayor hacia COX-2 (40), encontrándose que incluso con la utilización de dosis superiores a los 1000mg no se ha encontrado actividad alguna sobre COX-1. La dosis máxima recomendada de esta droga es de 50mg al día [14].

Parecoxib y Valdecoxib: Parecoxib será el primer coxib disponible para administración parenteral, fármaco que aun se encuentra en fase de estudio antes de ser

lanzado al mercado, y que además es una pro-droga del compuesto Valdecoxib (que es de administración vía oral), el cual presenta una selectividad 30 veces mayor hacia COX-2[40]. En los estudios iniciales realizados con parecoxib, para el tratamiento del dolor agudo posquirúrgico, se le compara con Ketorolaco, el único AINE vía parenteral utilizado para el control del dolor agudo de moderado a severo [17].

Etoricoxib: Es un compuesto, aún en fase de investigación preliminar, denominado por algunos como coxib de segunda generación. Debido a la altísima selectividad que ha reportado para COX-2, la selectividad de este compuesto llega a ser de 106 veces más selectivo de COX respecto a COX-1, comparado con una selectividad de 35, 30 y 7.6 que es la asignada para rofecoxib, valdecoxib y celecoxib respectivamente [31,40].

De estas drogas, AINES selectivos de COX-2, se encuentran actualmente disponibles en nuestro mercado 2 celecoxib y rofecoxib; teniendo como principales indicaciones terapéuticas el tratamiento de la osteoartritis y el alivio del dolor.

3.4.1.5 EFECTOS COLATERALES DE LOS AINES

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINES tienen en común algunos efectos adversos, siendo estos principalmente, úlceras gástricas e intolerancia gastrointestinal, alteración de la agregación plaquetaria, inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas, inhibición de la motilidad uterina además de reacciones de hipersensibilidad en algunos casos.

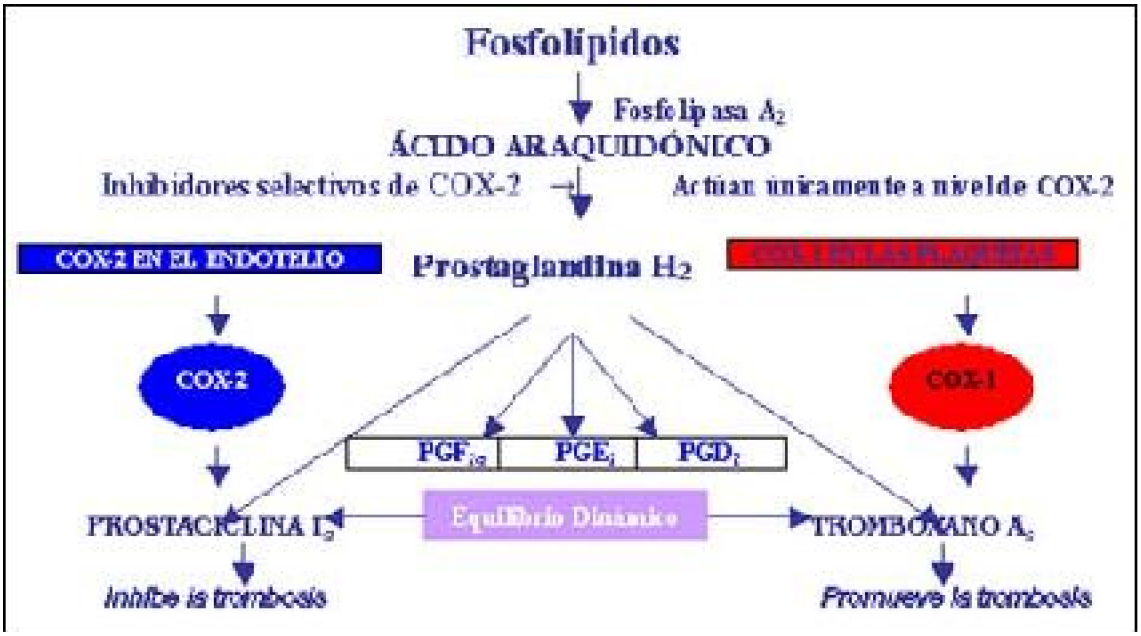
3.4.1.5.1 EFECTOS SOBRE LA HEMOSTASIA Y FUNCIÓN PLAQUETARIA

Un efecto colateral de estos productos, que dependen del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas, incluyen perturbaciones de la función plaquetaria. Esta alteración en la función plaquetaria estaría atribuida a un desbalance en el equilibrio que debe existir entre los eicosanoides que regulan esta función, la prostaciclina I2 (PGI2) y el tromboxano A2 (TXA2), ambas producto del metabolismo del ácido araquidónico mediado por la enzima ciclooxigenasa. La PGI2 es el mayor antiagregante plaquetario producido por el organismo y presente mayormente en el endotelio de los vasos sanguíneos, y que además es sintetizada de manera preferente por la isoforma COX-2 de la enzima ciclooxigenasa.[30] Por otro lado el TxA2, un potente agente agregante plaquetario y vasoconstrictor es sintetizada por parte de la isoenzima COX-1, isoforma de la enzima ciclooxigenasa expresada de manera preferente por parte de las plaquetas. Cabe señalar que también se ha reportado la expresión constitutiva de COX-2 en las plaquetas humanas; aunque no se ha determinado su relevancia aún.[52]

Entonces algunos AINES, como en el caso de la aspirina, que inhibe preferentemente COX-1, la función plaquetaria se altera porque se evita la formación de tromboxano A_2 (TXA_2) por parte de las plaquetas; ello explica la tendencia de los fármacos de este tipo a prolongar el tiempo de hemorragia. La aspirina es un inhibidor particularmente eficaz de la función plaquetaria debido a el efecto irreversible que tiene en la actividad de la ciclooxigenasa obliga a la producción de nuevas plaquetas para restaurar la función enzimática; este efecto "accesorio" se ha explotado en el tratamiento profiláctico de trastornos tromboembólicos.[48]

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

Ahora con lo que respecta a los inhibidores selectivos de COX-2, un efecto colateral no deseado es el de una probable acción protrombótica. Ya que se ha reportado que la isoforma COX-2 es la principal fuente de biosíntesis sistémica de PGI_2 prostaglandina encargada de evitar la agregación plaquetaria. Entonces estos AINES selectivos de COX-2 tendrían la característica de inhibir la biosíntesis sistémica de PGI_2, por parte de COX-2, sin alterar la formación de TxA_2 que se da por parte de la vía de COX-1. Lo cual produciría un efecto protrombótico debido al desequilibrio entre las prostaglandinas que regulan la función plaquetaria.(30)



El potencial protrombótico de los AINES selectivos dejo de ser solamente un postulado teórico, cuando se empezaron a reportar los primeros efectos cardiovasculares adversos relacionados a la utilización de estos fármacos, específicamente al uso de rofecoxib, el AINE que presenta mayor selectividad hacia la enzima COX-2, de los que se encuentran actualmente disponibles. Estas nuevas evidencias, principalmente obtenidas del meta-análisis realizado en base a los grandes estudios llevados a cabo con el fin de demostrar las ventajas terapéuticas a nivel gastrointestinal de los AINES inhibidores selectivos de COX-2 (32); Tales como el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes)(32) y el estudio CLASS (Celecoxib Long-Term Artritis Safety Study) (45). Este meta-análisis realizado por el cardiólogo Eric Topol y colaboradores, demostró que los pacientes que consumieron rofecoxib, tuvieron un riesgo relativo más elevado de desarrollar efectos cardiovasculares adversos, tales como infarto al miocardio y angina inestable, comparado con los pacientes que utilizaron naproxeno (riesgo relativo 2.38, p=0,002)(32) dentro de lo encontrado en el estudio VIGOR.

Es así como la FDA norteamericana se ve obligada a pronunciarse con una carta de advertencia a la compañía farmacéutica Merck por distorsionar la información sobre la seguridad del nuevo antiinflamatorio que ellos representan, rofecoxib (Vioxx), acusando a Merck de estar al tanto del riesgo cardiovascular asociado a rofecoxib y minimizarlo en diferentes conferencias y materiales de promoción.(20)

Más recientemente Fitzgerald y colaboradores, continuando con los estudios sobre los efectos en la inhibición sistémica de PGI2, esta vez en modelos de experimentación animal, habrían encontrado que la respuesta de la actividad plaquetaria, a la injuria vascular, se vería aumentada en ratones genéticamente modificados con deficiencia de receptores de PGI2 y contrariamente se vería deprimida en ratones con deficiencia de receptores de TxA2. A su vez esta respuesta aumentada a la injuria vascular no se encontraría en ratones con deficiencia de ambos receptores. La conclusión de este estudio nos indica que la PGI2 regula las interacciones vasculares y plaquetarias *in vivo* y específicamente limita la respuesta al TxA2. Esta interacción podría ayudar a explicar los efectos cardiovasculares adversos asociados con el uso de inhibidores selectivos de COX-2.(6)

Entonces debemos tener en cuenta que evidencias respecto al riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de COX-2 existen, así como existe una explicación teórica al porqué de estos efectos cardiovasculares adversos. Lo cual nos obliga a considerar todas estas evidencias al momento de prescribir un fármaco antiinflamatorio.

3.4.1.5.2 OTROS EFECTOS COLATERALES DE LOS AINES.

3.4.1.5.2.1 EFECTOS SOBRE EL TRACTO DIGESTIVO.

Uno de los efectos colaterales más frecuentes relacionado al uso de AINES tradicionales es el de la inducción de úlceras gástricas o intestinales. Los individuos que utilizan estos fármacos durante largo tiempo tienen un riesgo relativo tres veces mayor de sufrir efectos gastrointestinales graves, en comparación con quienes no los usan. Los AINES tradicionales varían notablemente su tendencia a causar erosiones y úlceras de ese tipo. El daño en el estómago que generan dichos fármacos puede surgir de dos mecanismos diferentes. La irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño y hemorragia. En relación con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas en estómago y, en particular, PGI_2 y PGE_2 que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal. Los eicosanoides mencionados inhiben la secreción ácida del estómago, intensifican la corriente sanguínea por la mucosa y estimulan la secreción de moco citoprotector en el intestino; al suprimirse su síntesis, el estómago quizá se torne más sensible a sufrir daños.

Se expone así una posible ventaja terapéutica de los inhibidores selectivos de COX-2; basada en los principios hipotéticos, primero que las prostaglandinas relacionadas con la inflamación, fiebre y dolor están en relación con la vía de la COX-2 y segundo que las prostaglandinas que son importantes en la función gastrointestinal son producidas únicamente por la vía de COX-1.

Sin embargo a la luz de nuevas evidencias estas teorías podrían ser reconsideradas. Ya que estudios recientes sugieren que tanto COX-1 como COX-2 pueden estar presentes en la mucosa gástrica normal, cumpliendo ambas funciones fisiológicas; que en el caso de COX-2 no estarían aún determinadas. Además se tienen evidencias que llevarían a la conclusión que COX-2 juega un rol importante en la respuesta ante daños e

injurias sobre la mucosa gástrica normal. Se tiene que en modelos experimentales con ratas, mucosas gástricas normales fueron expuestas a sustancias irritantes, produciendo como reacción una mayor síntesis de prostaglandinas [42], disminuyendo el daño. En estos animales dicha respuesta defensiva de la mucosa gástrica fue abolida al administrárseles inhibidores selectivos de COX-2 [12].

Otro papel importante que se atribuiría a la enzima COX-2, es el relacionado a la reparación de lesiones o ulceras gástricas [44,47]. En modelos de experimentación con ratas, a las cuales se les indujo ulceras y erosiones gástricas, se obtuvo altos niveles de ARN mensajero de COX-2 y proteínas, en los márgenes de la lesión [47]. Sin embargo al ser administrados inhibidores selectivos de COX-2 se apreció el retardo en la reparación de las lesiones inducidas experimentalmente [44].

Entonces tendríamos nuevas interrogantes respecto al papel de la enzima COX-2 en la función gástrica. Interrogantes que aun deben ser contestadas y cuya relevancia es incierta.

3.4.1.5.2.2 EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

Los antiinfamatorios no esteroides poseen poco efecto en la función renal de seres humanos sin presencia de patologías. Sin embargo dichos fármacos disminuyen la circulación sanguínea renal y la filtración glomerular en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva, con cirrosis hepática y ascitis, con nefropatías crónicas y en sujetos hipovolémicos. Bajo estas circunstancias las prostaglandinas renales endógenas juegan un rol importante al iniciar un mecanismo vasodilatador regulador, para contrarrestar la disminución de flujo sanguíneo renal resultado de la vasoconstricción que ocurre por activación del sistema renina-angiotensina e intervención del sistema nervioso simpático.

Incluso recientemente se había generalizada la idea que la producción fisiológica de prostaglandinas en el riñón estaba mediada únicamente por la isoforma COX-1. Pero los últimos análisis de expresión y distribución de COX-1 y COX-2, en riñones humanos normales de adultos y fetos han concluido, que ambas isoformas se encuentran expresadas de manera normal en el riñón humano. Teniendo que los niveles de expresión de COX-1 fueron mayores en la médula, sugiriendo que esta isoforma esta relacionada con la regulación y homeostasis de solutos. Mientras que la expresión de COX-2 se da mayormente en la corteza, por lo que se vería involucrada principalmente en la regulación hemodinámica glomerular [21].

Uno de los efectos adversos encontrados mas comúnmente, en pacientes que presentan las patologías ya mencionadas, es la retención de sodio, efecto adverso que es atribuido por el tratamiento con cualquiera de los diversos tipos de AINES. Esta retención de sodio a su vez da como resultado en la mayoría de los casos el aumento de la presión arterial [3].

Otros efectos adversos asociados al uso de AINES son hipercalemia, retención de fluidos e insuficiencia renal aguda [10].

Lo que se debe tener en claro, es que los estudios preliminares indican que los inhibidores selectivos de COX-2 tienen efectos similares en la función renal a los

encontrados con los AINES tradicionales, particularmente en la homeostasis del sodio.

3.4.1.5.2.3 EFECTOS SOBRE LA OVULACIÓN Y FERTILIDAD.

En animales de experimentación y en mujeres se ha demostrado que lo AINES prolongan la gestación. Las prostaglandinas de la serie E y F son potentes uterotrópicos, y su biosíntesis por parte del útero aumenta de forma extraordinaria horas antes del parto. Por tal razón se ha planteado la hipótesis de que tal vez intervengan de modo importante en el desencadenamiento y progresión del trabajo de parto. Sobre tal base, se han utilizado algunos AINES como tocolíticos para inhibir el trabajo de parto pretérmino.

Con lo que respecto a las funciones especificas que cumplirían COX-2 y COX-1, se sabe que ambas son expresadas en el epitelio uterino en diferentes momentos durante la gestación temprana. Ya que por ejemplo COX-1 es expresada preferentemente en el estadío previo a la implantación. (5) Luego de implantado el embrión la expresión se COX1 se ve disminuida; a su vez los niveles de expresión de COX-2 se ven aumentados a nivel del epitelio luminar y células del subepitelio del estroma. Entonces esta expresión de COX-2 parece ser importante para la reacción uterina a la implantación así como para el aumento de permeabilidad localizada del útero a este nivel. (5)

3.4.2 FUNCIÓN PLAQUETARIA Y HEMOSTASIA.

3.4.2.1 HEMOSTASIA.

El mecanismo fisiológico de la hemostasia consta de cuatro fases: a) vasoconstricción localizada en el área afecta; b) formación de un agregado o trombo de plaquetas sobre la superficie vascular lesionada; c) formación de fibrina que refuerza el trombo plaquetario, y d) eliminación de los depósitos de fibrina o fibrinólisis.

Después de la lesión vascular se produce una vasoconstricción inicial, que resulta de la estimulación, por un mecanismo reflejo, de terminaciones simpáticas de la musculatura lisa de la pared de los vasos. Este fenómeno, que dura aproximadamente 30 seg. Permite la estasis de la circulación y favorece la formación del trombo o coágulo plaquetario.

3.4.2.2 FUNCIÓN PLAQUETARIA.

Las plaquetas desempeñan un papel decisivo en la detención de las hemorragias debido a que constituyen el trombo plaquetario, el cual proporciona la hemostasia primaria o provisional. Las plaquetas también intervienen en otras fases de la hemostasia, como la vasoconstricción y la coagulación plasmática. De esta manera, el agregado de plaquetas constituye el sustrato sobre el que se forma la fibrina.

La intervención de las plaquetas en la hemostasia se debe esencialmente a un proceso de contracción celular dependiente del calcio que se inicia en el momento de contacto de las plaquetas con las estructuras del subendotelio. En la formación del trombo plaquetario intervienen elementos de la pared vascular, proteínas del plasma y hematíes, y se distinguen dos procesos: a) adherencia de los trombocitos al subendotelio,

y b) formación de agregados sobre las plaquetas adheridas.

3.4.2.2.1 ADHERENCIA PLAQUETARIA.

Como consecuencia de la lesión vascular, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han quedado denudadas. En pocos segundos su forma discoide se vuelve esférica y emite seudópodos de adherencia. Para que las plaquetas contacten con el subendotelio se requiere de la glucoproteína de membrana plaquetaria y del factor Von Willebrand (vWF), presentes en el plasma y en el subendotelio.

Una vez que las plaquetas se activan por el contacto con el subendotelio, el complejo glucoproteico IIb-IIIa contribuye a su deposición, con lo que se extienden al máximo sobre la pared vascular lesionada. El vWF y otra proteína adherente (fibronectina) también intervienen en la interacción de la GPIIb-IIIa con el subendotelio. Otro complejo glucoproteico (GPIa-IIa) de la membrana plaquetaria contacta directamente con el colágeno del subendotelio, lo que contribuye también a la interacción de las plaquetas con la pared vascular.

Los hematíes son necesarios para el proceso de adherencia de las plaquetas al subendotelio, posiblemente porque ocupan el centro de la luz vascular y desplazan las plaquetas hacia la pared. La cifra de hematíes, su tamaño y su deformabilidad se suman a otros parámetros (geometría del vaso, naturaleza del flujo sanguíneo) que determinan la frecuencia y la fuerza con la que las plaquetas son proyectadas contra la superficie subendotelial.

3.4.2.2.2 AGREGACIÓN PLAQUETARIA.

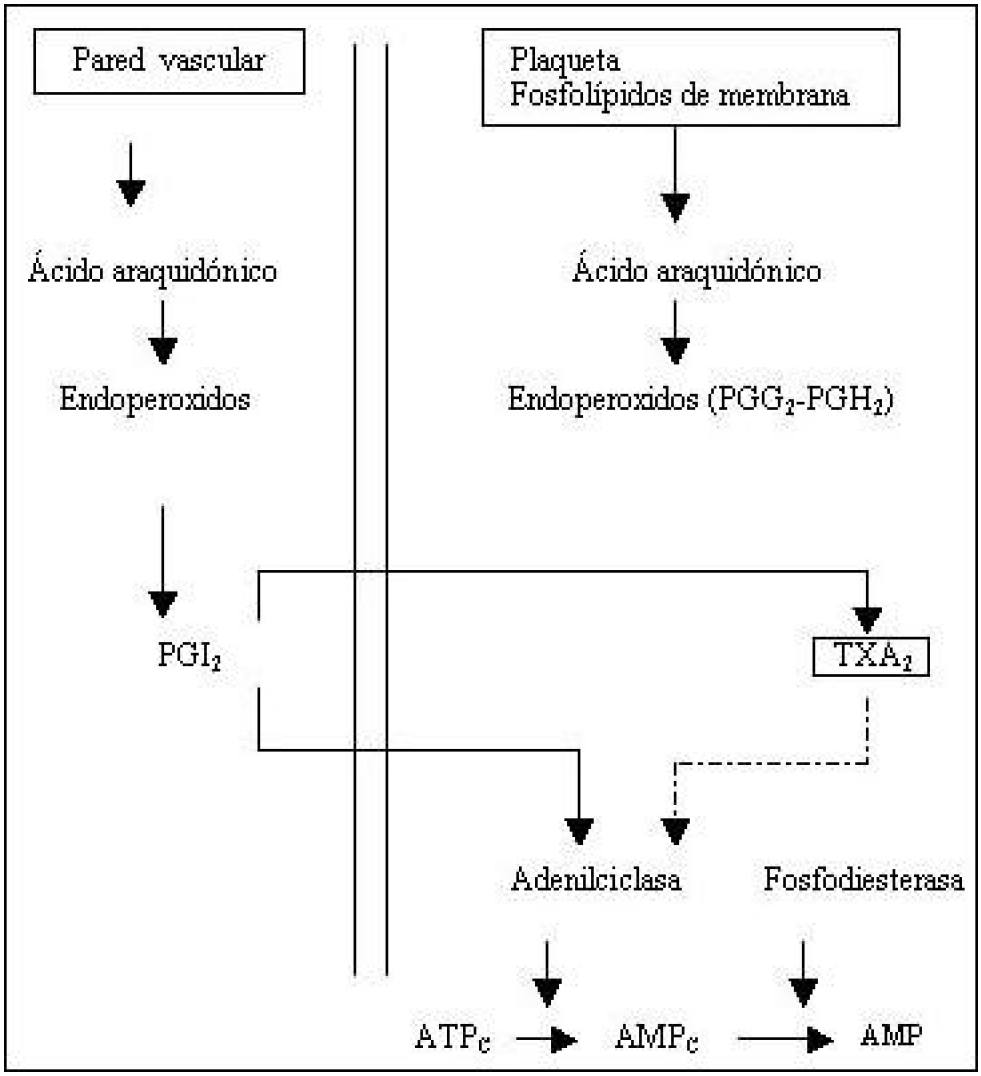
La unión de las plaquetas ente sí y sobre las ya fijadas al subendotelio determina la formación de agregados plaquetarios. Para ello se requiere la integridad de las glicoproteínas del grupo GPIIb-IIa, que se enlazan con el fibrinógeno en presencia de calcio extracelular, lo que da origen a puentes interplaquetarios.

Desde el momento en que se produce el contacto de las plaquetas con la superficie del subendotelio, se inicia su contracción dependiente del calcio. Esta contracción determina el proceso de agregación El incremento del calcio necesario para la contracción celular se realiza por la liberación de adenosindifosfato (ADP) de los gránulos intracitoplasmáticos, por la síntesis intraplaquetaria de la prostaglandina tromboxano A_2 (TXA_2) y por la trombina que se forma por la reacción de los factores de coagulación absorbidos en la atmósfera plasmáticas periplaquetaria

El proceso de contracción de las plaquetas promueve la secreción de otros componentes intraplaquetarios. De los gránulos densos se liberan ATP, ADP y serotonina, y desde los gránulos alfa, el factor plaquetario 2, betatromboglobulina y un factor mitógeno capaz de inducir la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular, junto a otras proteínas que intervienen en el proceso de la coagulación plasmática.

El TXA_2, se forma a partir de la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana. La enzima ciclooxigenasa transforma el ácido araquidónico en

endoperóxidos cíclicos, a partir de los cuales se forma TXA_2 mediante la acción de la enzima tromboxano-sintetasa. El TXA_2 es un potente vasoconstrictor y el inductor de la agregación de las plaquetas más intenso descubierto hasta el momento.



Las células endoteliales que recubren la pared vascular también son capaces de metabolizar el ácido araquidónico y de producir los endoperóxidos intermediarios, los cuales se convierten en PGI_2 por acción de la enzima prostaciclina-sintetasa. La PGI_2 tiene gran poder vasodilatador y es el antiagregante más potente que se conoce.

3.4.2.3 ESTUDIO DE LA HEMOSTASIA Y FUNCIÓN PLAQUETARIA

3.4.2.3.1 ANAMNESIS

A menudo la anamnesis permite determinar si existen procesos adquiridos o hereditarios. Debe interrogarse sobre el antecedente de las hemorragias y si estas fueron postraumáticas, como en las hemofilias (extracción de dientes, circuncisión, caídas) o espontáneas, como en las trombocitopenias. Se debe determinar si la hemorragia siguió

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

a una afección febril reciente, como la amigdalitis, pues no pocas púrpuras vasculíticas son postinfecciosas sobre todo estreptocócicas. La ingestión de fármacos y la exposición laboral a disolventes o insecticidas puede provocar trombocitopenia. Asimismo, se debe interrogar sobre si el paciente recibe tratamiento anticoagulante.

3.4.2.3.2 EXPLORACIÓN FÍSICA.

Debe prestarse especial atención a la presencia de las lesiones hemorrágicas. Entre las que podemos citar la púrpura, que es un término genérico que designa hemorragias en la piel y las mucosas. Las petequias son pequeñas manchas hemorrágicas, lenticulares, del tamaño de una cabeza de alfiler. Las equimosis son manchas subcutáneas, violáceas, con extravasación sanguínea moderada. Los hematomas son auténticas colecciones de sangre que infiltran el tejido subcutáneo o las masas musculares. En las trombocitopenias y capilaropatías predominan las petequias y las equimosis: en las hemofilias hay hematomas musculares y subcutáneos profundos, así como hemartrosis. Ante las hemorragias provenientes de un solo órgano (estómago, pulmones, riñones) cabe pensar en lesiones locales antes que en un trastorno de la hemostasia.

3.4.2.3.3 EXAMEN BIOLÓGICO DE LA HEMOSTASIA Y FUNCIÓN PLAQUETARIA.

Se debe efectuar en dos etapas: en la primera las pruebas de orientación permiten comprobar la integridad de la hemostasia u orientar hacia un tipo de trastorno hemorrágico, y en la segunda se requiere el diagnóstico mediante pruebas analíticas más específicas. Las pruebas específicas permiten un diagnóstico preciso al detectar los componentes de las distintas fases de la hemostasia que estén alterados

3.4.2.3.4 PRUEBAS DE ORIENTACIÓN DEL FUNCIONALISMO PLAQUETARIO TIEMPO DE HEMORRAGIA O TIEMPO DE SANGRÍA.

Mide el tiempo que tarda en detenerse la salida de la sangre, provocada por una incisión estandarizada, realizada en los pequeños vasos superficiales. Esta prueba mide la efectividad de la hemostasia de los pequeños vasos que es dependiente de la interacción de las plaquetas con la pared vascular. Los dos métodos más empleados son el de Duke y el de Ivy. En el método de Duke se practica una incisión en el lóbulo de la oreja, de aproximadamente 2mm. de longitud, recogiéndose con un papel filtro las gotas de sangre que fluyen. Hasta detenerse la hemorragia. El tiempo de sangría normal es inferior a lo 5 minutos.

RECUENTO DE PLAQUETAS *:*

El recuento de plaquetas puede resultar dificultoso por la labidad de estas células y, sobre todo, por su facilidad de agregación. Por lo general se admiten como valores normales las cifras de plaquetas comprendidas entre 140 000 y 440 000 / mm^3.

3.4.2.3.5 PRUEBAS ESPECÍFICAS DE FUNCIONALISMO PLAQUETARIO

Luego de la utilización de las pruebas de orientación diagnostica, se continúa con

pruebas más específicas. Dentro de las pruebas que evalúan la función plaquetaria, se tiene a las pruebas de agregación plaquetaria como las más difundidas.

PRUEBAS DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA.

Agregación plaquetaria por Método Turbidimétrico :

La agregación plaquetaria es un término utilizado que denota el fenómeno por el cual las plaquetas se adhieren unas a otras entre si. Este fenómeno es inducido al incorporar sustancias proagregantes a una muestra de plasma rico en plaquetas (PRP). La agregación plaquetaria variará según el agente agregante que se utilice y su concentración.

Para su medición se utiliza el procedimiento fotométrico, que se basa en la observación de las variaciones de la densidad óptica de un plasma rico en plaquetas, agitado constantemente, en presencia de inductores de la agregación (adrenalina, colágeno, trombina, ácido araquidónico). La disminución de la densidad óptica y el incremento de la agregación plaquetaria están relacionados, lo que se puede registrar en una curva.

La elección de la sustancia agregante esta basada en algunos principios teóricos. Por ejemplo, ADP y adrenalina están contenidos en las plaquetas, dentro de organelas y son secretadas durante la formación del trombo plaquetario primario. El colágeno por otro lado, no esta contenido dentro de las plaquetas, pero lo encontramos en el tejido conectivo de los vasos sanguíneos, y se supone es la primera sustancia agregante que las plaquetas encuentran luego de ser lesionado un vaso sanguíneo. Otros reactivos que se utilizan en esta prueba son el ácido araquidónico, ristocetina y serotonina.

Principio del Test de Agregación plaquetaria.

Se basa en el cambio de la densidad óptica que se sucede en un plasma rico en plaquetas (PRP), cuando se produce la agregación de las mismas al añadirse una sustancia con capacidad agregante.

Esta prueba se trabaja con dos muestras de un mismo paciente una conteniendo PRP y la otra un plasma pobre en plaquetas (PPP). Unos fotodiodos especiales de silicón detectan la cantidad de luz capaz de pasar a través del PRP y esto es considerado arbitrariamente como 0% de transmisión de luz o 0% de agregación plaquetaria. Por otra parte se hace lo mismo con el PPP y esto es considerado como un 100% de transmisión de luz o 100% de agregación plaquetaria.

Cuando se añade la sustancia agregante a la muestra conteniendo PRP y las plaquetas reaccionan, ocurren cambios en la transmisión de luz que son automáticamente registrados. Si la dosis de sustancia agregante es lo suficientemente fuerte para provocar que las plaquetas se adhieran unas a otras, mayor cantidad de luz es capaz de pasar a través de PRP, y este cambio en el porcentaje de transmisión de luz se compara con el parámetro del 100% dado por el PPP. Obteniéndose así el porcentaje de agregación plaquetaria para determinado reactivo.

OTROS MÉTODOS DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA:

Método De Impedancia : este método a diferencia del turbidimétrico, se realiza en

sangre total y requiere de un par electrodos incorporados al equipo; de manera similar al método turbidímetrico se requiere la acción de reactivos agregantes. El principio de este método se basa en medir el aumento de la resistencia al pasaje de corriente eléctrica, a través de dos electrodos, cuando los agregados formados se depositan sobre ellos.

Método De Agregometría Por Dispersión De Luz : corresponde a una nueva generación de agregometros, en el que utilizando un sistema de láser se monitoriza la agregación plaquetaria mediante la dispersión del haz de luz láser producida por el pasaje esta luz a través del agregado plaquetario. Este nuevo sistema permite la detección de pequeños agregados plaquetarios, que no pueden ser detectados mediante los métodos convencionales de transmisión de luz. Lo cual podría ser gran utilidad en la detección de hiperactividad plaquetaria.

OTRAS TÉCNICA PARA EVALUAR FUNCIÓN PLAQUETARIA.

Existen otras pruebas que evalúan función plaquetaria, así como las propiedades del coágulo, entre ellas tenemos la tromboelastografía, pruebas de adhesividad plaquetaria, citometría de flujo y otras. A continuación describiremos resumidamente algunas de ellas.

PRUEBAS DE ADHESIVIDAD PLAQUETARIA: las diversas técnicas se basan en hacer circular la sangre sobre la superficie de micro esferas de cristal y realizar recuentos antes y después de este. Otras técnicas más fidedignas son las pruebas que miden la interacción de las plaquetas y el subendotelio vascular mediante un sistema de perfusión continua *ex vivo.*

CITOMETRÍA DE FLUJO: es una nueva y muy útil técnica de laboratorio, pero que requiere un alto grado de entrenamiento así como equipos sumamente costosos. La citometría de flujo es una herramienta sumamente sensible, ya que utiliza marcadores de actividad celular, pudiendo así medir hiper-actividad e hipo-actividad plaquetaria entre otras propiedades. Esta prueba tiene la ventaja de realizarse con muestras de sangre total, con la presencia de leucocitos y eritrocitos, además requiere cantidades sumamente pequeñas de sangre. (13)

3.5.-DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

AINEs selectivos .- Termino utilizado para describir al grupo de antiinflamatorios no esteroides, que actúan inhibiendo COX-2, pero no tiene efecto sobre COX-1 en todo el rango de dosis utilizadas clínicamente.

Agregación plaquetaria .- Se refiere a la unión de las plaquetas entre si, y sobre las ya fijadas al subendotelio (*in vivo*). Determina la función de agregados plaquetarios durante el proceso de coagulación.

Ciclooxigenasa.(COX). - Enzima encargada de la degradación de ácido araquidónico , la cual se ha determinado tiene dos isoformas denominadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Función plaquetaria .- Se refiere a la función de las plaquetas en la hemostasia,

mediante la formación del trombo plaquetario. Proceso dentro del cual se distinguen dos fases, la adherencia plaquetaria y la agregación plaquetaria.

Prostaglandina.- Cualquier miembro de un grupo de componentes derivados de ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides) no saturados, principalmente del ácido araquidónico, por la vía de la ciclooxigenasa, que son potentes mediadores de una serie de procesos fisiológicos.

Prostaciclina (PGI_2).- prostaglandina sintetizada en las células endoteliales del sistema cardiovascular; es el inhibidor más potente conocido de la agregación plaquetaria y un vasodilatador potente y por tanto un antagonista fisiológico del tromboxano A_2.

Rofecoxib (VIOXX).- AINE selectivo aprobado por la FDA en Mayo de 1999. El que tiene como principales indicaciones el tratamiento de la osteoartritis y alivio del dolor agudo

Tromboxano.- Producto intermedio del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa y liberado de plaquetas adecuadamente estimuladas; la forma inestable, tromboxano A_2 es inductor potente de la agregación plaquetaria y constrictor del músculo liso arterial.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

IV.-MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- TIPO DE ESTUDIO.

Según el tema y los objetivos planteados, el presente estudio de tipo:

Prospectivo: en el registro de la información se tomaron en cuenta los hechos a partir de la fecha de estudio

Longitudinal: se estudiaron las variables a lo largo del tiempo durante el periodo de investigación.

Cuasiexperimental: de tipo ensayo clínico controlado, valiéndose de un grupo control, el cual no recibió medicación; además de un grupo experimental al cual se le administró el fármaco en estudio. También se realizaron controles de laboratorio al inicio (basal) y al final del periodo de estudio.

4.2.-POBLACIÓN Y MUESTRA.

4.2.1.-UNIVERSO.

El universo esta compuesto por los pacientes que acudieron al Servicio de Odontología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; de ambos sexos, de entre 40 y 60 años de edad y aparente buen estado de salud general. Durante el periodo de Enero 2002 a Julio del 2002.

4.2.2.-MUESTRA.

4.2.2.1.-UNIDAD DE ANÁLISIS.

En el presente estudio la unidad de análisis es considerada como cada paciente integrante de la muestra

4.2.2.2.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Para seleccionar a los pacientes que formaron parte de la muestra se realizó una ficha clínica, en que se tuvo en cuenta los siguientes criterios:

Edad:

- Que debe estar comprendida entre 40 y 60 años.

Uso de Medicación:

- Ausencia de medicación desde 2 semanas antes del estudio.

Características Clínicas Generales.

- Aparente buen estado nutricional y de salud general.

Antecedentes Personales.

- Ausencia de hábitos nocivos (alcohol y drogas).
- Ausencia de antecedentes personales patológicos:
- Enfermedad Cardiaca.
- Enfermedad Renal.
- Enfermedades Sanguíneas.
- Enfermedades Metabólicas.

4.2.2.3.-TIPO DE MUESTREO.

La selección de la muestra fue en base a un muestreo no probabilístico, de tipo intencional o por conveniencia. Debido a la dificultad de encontrar pacientes que cumpliendo con los criterios de inclusión accediesen a participar en el estudio.

4.2.2.4.-TAMAÑO DE MUESTRA

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

La muestra esta integrada por 60 pacientes cuyas edades oscilan entre los 40 y 60 años.

El número de muestra es obtenido según el método de Fisher:

$$n_f = \frac{n}{1 + n/N}, \qquad n = \frac{(Z_\alpha)^2(p.q)}{E_2}$$

Tamaño de muestra final = nf = 60,34=

Tamaño de muestra = n = 67,24

Población = n = 588 (cálculo estimado de 7 meses)

Nivel de confianza (en este caso al 90%) = $Z_\alpha = Z_{0,10} = 1,64$

Población en que la droga produce el efecto esperado = p = 50%*

Población en que la droga no produce el efecto esperado = q = 50%*

Error de muestreo o precisión = E_2 =10%

· Se asigna a

$$\tilde{p}" y \ \tilde{q}"$$

el valor de 50%, debido a no existir antecedentes con la droga en estudio.

4.3.-CLASIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable independiente: Acción farmacológica.

VARIABLE	U. DE ANÁLISIS	INDICADOR	ESCALA
Acción farmacológica	Cada paciente de la muestra	**Administración del fármaco**	**Nominal**
		Ausencia de medicación	Nominal

Variable dependiente: Función plaquetaria.

VARIABLE	U. DE ANÁLISIS	INDICADOR	ESCALA
Función plaquetaria	Cada muestra sanguínea que es tomada a cada uno de		

VARIABLE	U. DE ANÁLISIS	INDICADOR	ESCALA
	los sujetos de estudio.	**Tiempo de sangría**	**Cuantitativa continua**
		Agregación plaquetaria	Cuantitativa continua

Variables de control: Edad y sexo.

VARIABLE	U. DE ANÁLISIS	INDICADOR	ESCALA
Sexo	Cada paciente de la muestra	**Rasgos físicos**	**Nominal**
Edad		Tiempo cronológico	Ordinal

4.4.-PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA.

4.4.1.-TRATAMIENTO DE PROCESO INFLAMATORIO BUCAL Y REALIZACIÓN PROCEDIMIENTO ODONTOLÓGICO.

Todos los pacientes seleccionados para el estudio presentaron algún grado de enfermedad periodontal, desde gingivitis marginal a diferentes estadios de periodontitis.

El procedimiento odontológico fue estandarizado, por lo cual se optó por un procedimiento básico, de una sola cita, en el cual la medicación antiinflamatoria fuese opcional, y se pudiese administrar de acuerdo al subgrupo de estudio perteneciente, control o experimental.

A cada paciente seleccionado, después de aceptar entrar en el estudio, se le realizó un procedimiento de destartraje supragingival y/o infragingival, además de la limpieza y pulido respectivos.

En el caso de pacientes que además requirieron otros procedimientos odontológicos, estos fueron hechos anticipadamente o diferidos según prioridad y conveniencia.

4.4.2.- FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO.

La muestra seleccionada para el estudio fue dividida en dos subgrupos, un grupo control que no recibió medicación (grupo control) y un grupo experimental al que se administró el fármaco en estudio. La dosis de fármaco administrado fue de 25mg., una sola toma diaria, de manera continua durante un periodo de 3 días. La primera toma del fármaco fue administrada el día de la realización del procedimiento odontológico debiéndose continuar con su administración hasta el tercer día.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

4.4.3.- PROGRAMACIÓN DE LA TOMA DE MUESTRAS.

Tanto en el grupo control como en el experimental se realizaron dos tomas de muestra por cada paciente, una inicial o basal y una final. La toma de muestra basal fue realizada en ambos grupos, el mismo día, previamente a la realización del procedimiento odontológico.

La toma de muestra final se realizó al tercer día del estudio, en el caso del grupo experimental, entre 3 y 4 horas después de la última ingesta del medicamento, siendo esta a las primeras horas de la mañana. Ya que según fuentes bibliográficas el tiempo para alcanzar la concentración máxima de rofecoxib es de 2 a 9 horas, con una mediana de 2 a 3 horas.[49]

4.4.4.-PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS UTILIZADAS.

Se procesaron las muestras de sangre en el sector de toma de muestras del Servicio de Hematología del Departamento de Patología Clínica del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Se tomaron las muestras de sangre, y por cada paciente se realizarán 2 pruebas diferentes de laboratorio. Las cuales se tomaran dos veces por cada paciente, una prueba basal y otra posterior a la toma del fármaco.

Tiempo de sangría, método de Duke.

Método

Se practica una incisión de 2mm de longitud en el lóbulo de la oreja, recogiéndose con un papel filtro las gotas de sangre que fluyen, hasta que se detiene la hemorragia.

Agregometría de plaquetas, método turbidimétrico.

Prueba que se basa en el cambio de densidad óptica producida por la agregación plaquetaria que es inducida por diferentes sustancias agregantes.

La prueba arroja un resultado, dado en porcentaje de agregación para cada una de las sustancias agregantes utilizadas.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

V.-RESULTADOS

Se evaluaron 60 pacientes divididos en dos grupos, uno control y otro experimental al que se le administró el fármaco en estudio, rofecoxib. En ambos grupos las pruebas realizadas fueron tiempo de sangría y agregación plaquetaria, para esta última los reactivos agregantes utilizados fueron colágeno y ácido araquidónico. Tanto en el grupo control como en el experimental se tomaran muestras basales y finales para realizar la comparación respectiva.

Los datos son organizados en cuadros comparativos mediante medidas de dispersión y tendencia central, según los resultados obtenidos de las muestras de laboratorio tanto para el tiempo de sangría en los grupos control y experimental (Cuadro 1, Gráfico 1). De la misma manera se procede con resultados obtenidos de la agregación plaquetaria (Cuadros 2, 3; Gráficos 2, 3).

El análisis estadístico se realiza mediante la comparación de los resultados basales y finales. Dentro de los grupos placebo y experimental. Para ello nos valemos de tres pruebas estadísticas; utilizamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución normal de los datos obtenidos (Cuadros 4, 5,8 y 9). La T de Student que nos indica la existencia o no de diferencias estadisticas entre los datos basales y finales de los grupos control y experimental (Cuadros 6, 7,10 y 11). Finalmente aplicamos la correlación de Pearson y la de Spearman para las variables de control edad y sexo respectivamente (Cuadros 12 y 13)

En el procesamiento y análisis de datos se utiliza el paquete informático Software Package for Social Sciences (SPSS) versión 7.0.

CUADRO 1.- TIEMPO DE SANGRÍA BASAL Y FINAL EN GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL.

Muestra	GRUPO CONTROL			GRUPO EXPERIMENTAL		
	n	Media	Desviación estándar	n	Media	Desviación estándar
Basal	30	1,8667(*)	0,6016	30	1,8972(*)	0,4778
Final	30	1,8970(*)	0,4547	30	1,8361(*)	0,5983
(*)El tiempo esta expresado en minutos y fracciones de minuto en sistema decimal.						

En la cuadro 1 se presentan los resultados para la prueba de tiempo de sangría, tomando como medidas la media y desviación estándar basal y final de los grupos control y experimental.

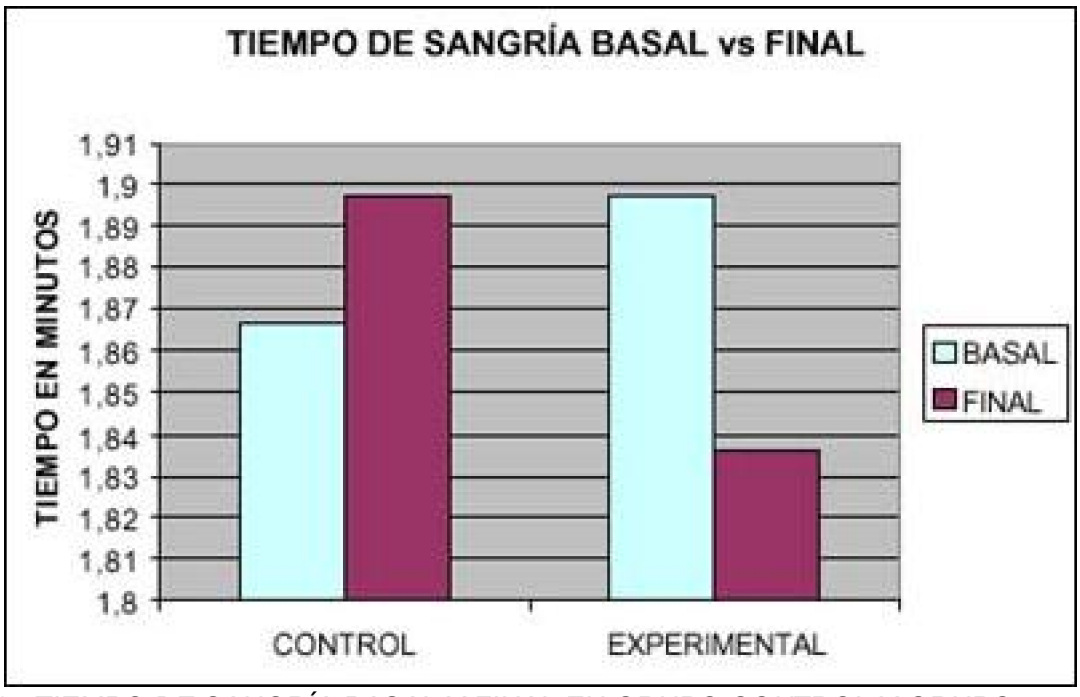


GRÁFICO 1.- TIEMPO DE SANGRÍA BASAL Y FINAL EN GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL

En el gráfico 1 se presentan comparativamente los resultados basales y finales de los grupos control y experimental, para la prueba de tiempo de sangría.

CUADRO 2.- AGREGACIÓN PLAQUETARIA CON COLÁGENO BASAL Y FINAL EN GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL.

Muestra	GRUPO CONTROL			GRUPO EXPERIMENTAL		
	n	Media	Desviación estándar	n	Media	Desviación estándar
Basal	30	77,2000**	5,8037	30	77,3333	5,2479**
Final	30	77,2667	5,6381	30	78,3000	4,9976
** El resultado esta expresado en porcentaje de agregación.						

En la cuadro 2 se presentan los resultados para la prueba de agregación plaquetaria con colágeno, tomando como medidas la media y desviación estándar basal y final de los grupos control y experimental.

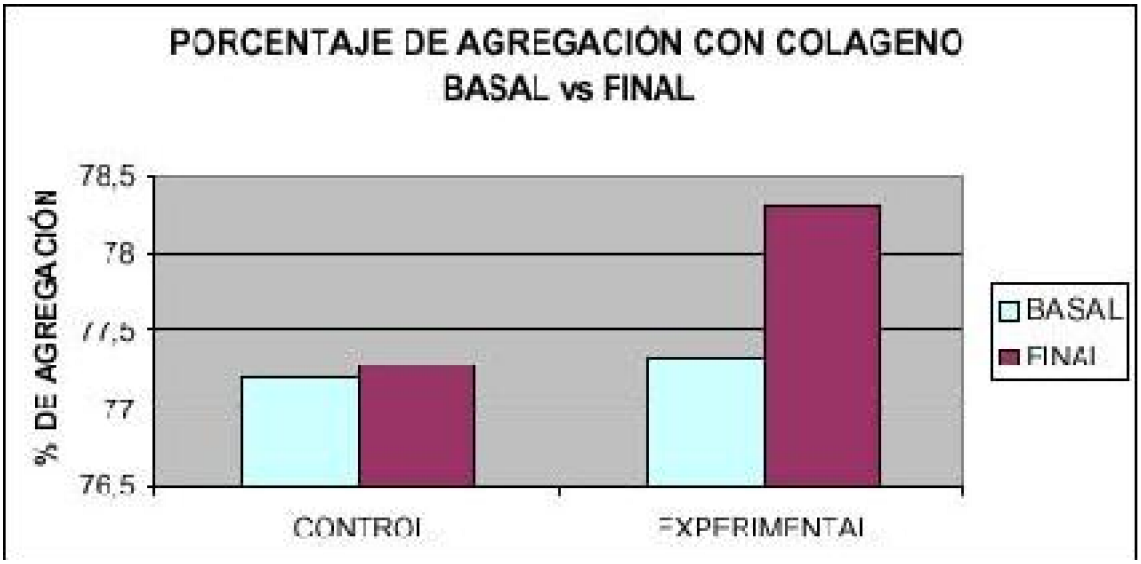


GRÁFICO 2.- PORCENTAJE DE AGREGACIÓN CON COLÁGENO BASAL Y FINAL EN GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL.

En el grafico 2 se presentan comparativamente los resultados basales y finales de los grupos control y experimental, para la prueba de agregación plaquetaria con colágeno.

CUADRO 3.- AGREGACIÓN PLAQUETARIA CON ÁCIDO ARAQUIDÓNICO BASAL Y FINAL EN GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL

Muestra	GRUPO CONTROL			GRUPO EXPERIMENTAL		
	n	Media **	Desviación estándar	n	Media **	Desviación estándar
Basal	30	79,5333**	4,7759	30	80,2000**	4,8665
Final	30	79,5000	4,6368	30	81,1333	5,1844
** El resultado esta expresado en porcentaje de agregación.						

En la cuadro 3 se presentan los resultados para la prueba de agregación plaquetaria con ácido araquidónico, tomando como medidas la media y desviación estándar basal y final de los grupos control y experimental.

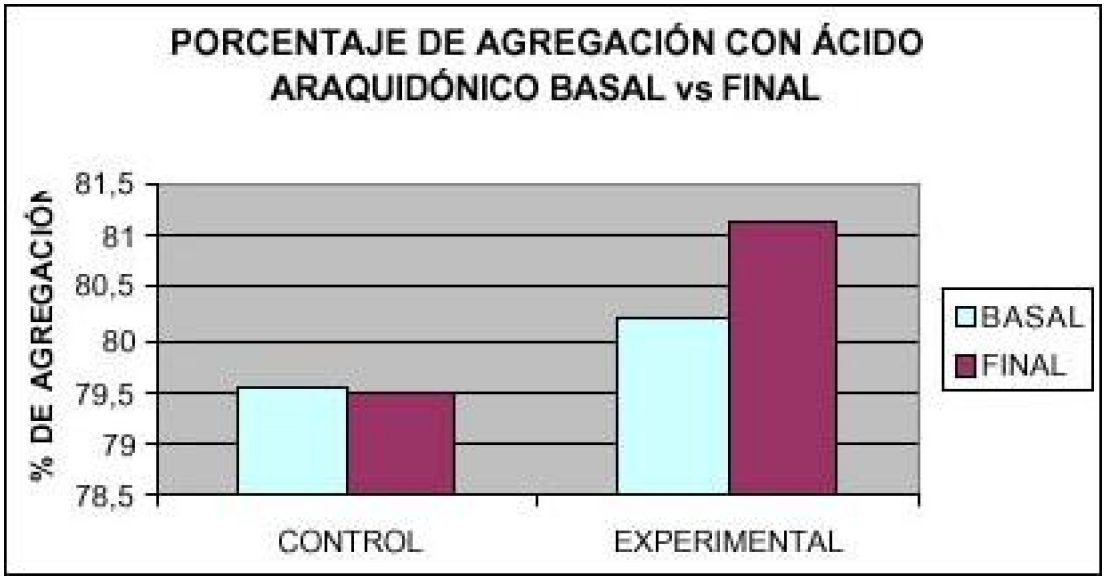


GRÁFICO 3.- PORCENTAJE DE AGREGACIÓN CON ÁCIDO ARAQUIDÓNICO BASAL Y FINAL EN GRUPO CONTROL Y GRUPO EXPERIMENTAL.

En el gráfico 3 se presentan comparativamente los resultados basales y finales de los grupos control y experimental, para la prueba de agregación plaquetaria con ácido araquidónico.

La prueba estadística a utilizarse para determinar si existe diferencia significativa entre los resultados obtenidos del grupo control y grupo experimental es la prueba “T” de Student. Esta prueba estadística, se realiza para comparar tanto los resultados basales como los finales, entre los grupos control y grupo experimental; según la prueba de laboratorio utilizada.

Previamente, se requiere determinar si los datos obtenidos poseen una distribución normal, lo cual se realizara mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (Z).

Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para los resultados basales:

CUADRO 4.- PRUEBA DE KOLMOGOROV- SMIRNOV SEGÚN LOS RESULTADOS BASALES OBTENIDOS DENTRO DEL GRUPO CONTROL .

PRUEBA DE NORMALIDAD-GRUPO CONTROL/BASAL			
Parámetros Normales	Tiempo de sangría	Colágeno	Ac. araquidónico
Media	1,8667	77,2	79,5333
Desviación estándar	0,6016	5,8037	4,7759
Kolmogorov-Smirnov (Z)	0,706	0,781	1,339
P (*)	0,701	0,575	0,055
(*) Si p > 0,005 = distribución normal; si p < 0,005 = distribución no normal			

En el cuadro 4 se aplica la prueba de normalidad de Kolmogorov- Smirnov, obteniéndose que la distribución de los resultados basales dentro del grupo control

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

corresponden a una distribución normal.

CUADRO 5. PRUEBA DE KOLMOGOROV- SMIRNOV, SEGÚN LOS RESULTADOS BASALES OBTENIDOS DENTRO DEL GRUPO EXPERIMENTAL .

PRUEBA DE NORMALIDAD - GRUPO EXPERIMENTAL/ BASAL			
Parámetros Normales	Tiempo de sangría	Colágeno	Ac. araquidónico
Media	1,8972	77,3333	80,2
Desviación standard	0,4778	5,2479	4,8665
Kolmogorov-Smirnov (Z)	0,897	0,682	0,792
P (*)	0,397	0,74	0,557
(*) Si p > 0,005 = distribución normal; si p < 0,005 = distribución no normal			

En la cuadro 5 se aplica la prueba de normalidad de Kolmogorov- Smirnov, obteniéndose que la distribución de los resultados basales dentro del grupo experimental corresponden a una distribución normal.

De los cuadros 4 y 5 se obtiene que ambos grupos se distribuyen normalmente respecto a las variables; por lo que se puede aplicar la “T” de Student

Aplicación de la prueba estadistica “T” de Student para resultados basales:

CUADRO 6.- RESUMEN DE LOS VALORES BASALES, DE LOS GRUPOS CONTROL Y EXPERIMENTAL.

VALORES BASALES EXPERIMENTAL Y CONTROL				
Grupos Estadísticos		**n**	**Media**	**Desviación estándar**
T` de sangría	control	30	1,8667	0,6016
	experimental	30	1,8972	0,4778
Colágeno	control	30	77,2	5,8037
	experimental	30	77,3333	5,2479
Ac. araquidónico	control	30	79,5333	4,7759
	experimental	30	80,2	4,8665

CUADRO 7.- PRUEBA “T” DE STUDENT PARA RESULTADOS BASALES .

GRUPO EXPERIMENTAL vs. GRUPO CONTROL				
Grupos	MEDIDAS BASALES			
Estadísticos	Calculo de “T”	Grad. de Libertad	p (**)	Diferencia promedio
T´ de sangría	0,218	58	0,828	0,03056
Colágeno	0,093	58	0,926	0,1333
Ac. araquidónico	0,536	58	0,594	0,667
(**) Si p > 0.005: la diferencia no es significativa; si p < 0,005: la diferencia es significativa				

Luego de realizarse la prueba “T” de Student se obtiene que los valores de p son mayores que el nivel “*alfa*” (0,05), entonces se concluye que inicialmente no hay

diferencias significativas entre los resultados basales de los grupos control y experimental.

Encontrado que no hay diferencia significativa entre los resultados basales se pasa a analizar los efectos de la droga sobre los resultados finales.

Previo la realización de la prueba "T" de Student para los valores finales, se requiere determinar si estos valores poseen una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (Z).

Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para los resultados finales:

CUADRO 8.- PRUEBA DE KOLMOGOROV- SMIRNOV, SEGÚN LOS RESULTADOS FINALES OBTENIDOS DENTRO DEL GRUPO CONTROL.

PRUEBA DE NORMALIDAD - GRUPO CONTROL / FINAL			
Parámetros normales	Tiempo de sangría	Colágeno	Ac. araquidónico
Media	1,8970	77,2667	79,5000
Desviación estandar	0,4547	5,6381	4,6368
Kolmogorov-Smirnov (Z)	0,961	0,855	1,148
$P^{(*)}$	0,314	0,457	0,143
(*) Si p > 0,005 = distribución normal; si p < 0,005 = distribución no normal			

CUADRO 9.- PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV, SEGÚN LOS RESULTADOS FINALES OBTENIDOS DENTRO GRUPO EXPERIMENTAL.

PRUEBA DE NORMALIDAD-GRUPO EXPERIMENTAL / FINAL			
Parámetros normales	Tiempo de Sangría	Colágeno	Ac. araquidónico
Media	1,8361	78,3	81,1333
Desviación estándar	0,5983	4,9976	5,1844
Kolmogorov-Smirnov (Z)	0,687	0,518	0,874
$P^{(*)}$	0,733	0,952	0,429
(*) Si p > 0,005 = distribución normal; si p < 0,005 = distribución no normal			

De los cuadros 8 y 9 se puede afirmar que ambos grupos se distribuyen normalmente respecto a las variables; por lo que se puede aplicar la "T" de Student.

Aplicación de la prueba estadística "T" de Student para resultados finales:

CUADRO 10.- RESUMEN DE LOS VALORES FINALES DE LOS GRUPOS CONTROL Y EXPERIMENTAL .

GRUPOS ESTADÍSTICOS		n	Promedio	Desviación estándar
T` de sangría	control	30	1,8970	0,4547
	experimental	30	1,8361	0,5983
Colágeno	control	30	77,2667	5,6381
	experimental	30	78,3	4,9976
Ac. araquidónico	control	30	79,5	4,6368
	experimental	30	81,1333	5,1844

CUADRO 11.- PRUEBA "T" DE STUDENT PARA RESULTADOS FINALES.

GRUPO EXPERIMENTAL vs. GRUPO CONTROL				
GRUPOS	MEDIDAS BASALES			
ESTADÍSTICOS	Calculo de "T"	Grad. de libertad	P(**)	Diferencia promedio
T´ de sangría	-0,445	58	0,658	-0,0611
Colágeno	0,751	58	0,456	1,0333
Ac. araquidónico	1,286	58	0,203	1,6333
(**) Si p > 0.005: la diferencia no es significativa; si p < 0,005: la diferencia es significativa				

Al encontrarse que los valores de "p" en todos los casos son mayores que el nivel "alfa" (0,05), entonces se concluye que no hay diferencias significativas respecto a los resultados encontrados entre los grupos control y experimental.

Para determinar si existe relación entre las variables de control y el resto de variables se aplicaran las correlaciones de Pearson y Spearman para edad y sexo respectivamente:

CUADRO 12.- PRUEBA DE CORRELACIÓN DE PEARSON

CORRELACIONES			
Edad	T´ de sangria	Colágeno	Ac. araquidónico
Correlación de Pearson	-1,07	0,094	0,118
P(**)	0,416	0,474	0,371
(**) Si p > 0.005: relación no es significativa			

En el cuadro 12 se aplica la correlación Pearson para determinar la relación entre la edad y las demás variables. No se encuentra correlación significativa respecto a la edad.

CUADRO 13.- PRUEBA DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN

CORRELACIONES			
Sexo	T´ de sangría	Colágeno	Ac araquidónico
Correlación de Spearman	0,155	-0,14	0,022
p(**)	0,238	-0,288	0,865
(**) Si p > 0.005: relación no es significativa			

En el cuadro 13 se aplica la correlación Spearman para determinar la relación entre sexo y las demás variables. No se encuentra correlación significativa respecto al sexo.

VI.-DISCUSIÓN

Para evaluar la función plaquetaria se utilizaron las pruebas de laboratorio regularmente utilizadas en los diferentes trabajos de investigación de este tipo. Tiempo de sangría y agregación plaquetaria *ex vivo.*

Tiempo de Sangría.

La primera prueba de laboratorio utilizada fue el tiempo de sangría, la que es considerada como una prueba básica o de orientación. Al evaluar comparativamente el grupo control y el grupo experimental, mediante la prueba estadística de "T" Student no se encontró, diferencia significativa entre el grupo control y el grupo experimental. Al evaluar las variables de control, edad mediante correlación de Pearson y sexo mediante correlación de Spearman tampoco se encontró relación. Esto coincide con los resultados obtenidos de estudios similares, en los que se utilizo inhibidores selectivos de COX-2, como valdecoxib (23) y celecoxib (24), en los que tampoco se encontró variación significativa del tiempo de sangría.

El procedimiento de laboratorio de tiempo de sangría ofrece grandes ventajas por ser un procedimiento in vivo y de fácil realización. Que además evalúa la interacción plaquetas- pared vascular. Si bien posee ciertas ventajas esta prueba posee el inconveniente de estar sujeta a muchos otros factores, tales como manipulación, temperatura corporal y temperatura ambiental, subjetividad por parte del operador entre otras. A esto de le debe añadir que el objetivo es poner a prueba la alteración de la función plaquetaria mediada por el desbalance entre PGI_2 y TxA_2. Entonces es importante recordar que la PGI2 es el mayor producto de la vía de la cilooxigenasa, a

nivel del endotelio macrovascular, vasos sanguíneos que a los que no se accede en este tipo de pruebas, sino los capilares mas finos, que como ya se menciono anteriormente pueden influir sobre la hemostasia de estos, algunos otros factores.

Agregación plaquetaria *ex vivo.*

Esta es quizá una de las pruebas más difundidas entre los diferentes procedimientos y técnicas de laboratorio especificas para evaluar función plaquetaria. Para este procedimiento se utilizaron colágeno y ácido araquidónico como reactivos. Se avaluó comparativamente los grupos experimental y control, tomando en cuenta los dos reactivos utilizados de manera independiente. Se aplico la "T"de Student sin encontrarse diferencia significativa entre los grupos control y experimental para ninguno de los dos reactivos. Se tomó en consideración también las variables de control; aplicándose la correlación de Pearson y la de Spearman para edad y sexo respectivamente sin encontrar correlación entre la variables.

La técnica de agregación plaquetaria ex vivo o agregometría de plaquetas ha sido ampliamente utilizada en diferentes estudios y ensayos clínicos siendo muy sensible para evaluar el efecto de AINEs sobre la función plaquetaria especialmente sensible para detectar alteraciones como las producidas por la aspirina, fármaco que produce una notoria inhibición de la agregación plaquetaria, mediada por un bloqueo de la vía de la COX-1. Sin embargo en los diferentes estudios que miden agregación plaquetaria mediante técnicas similares, y evalúan el efecto de fármacos como meloxicam,[41] nabumetona,[19] nimesulida,[27], celecoxib[24] o valdecoxib;[23] los cuales presentan diferentes de grados de preferencia o selectividad por la enzima COX-2 a diferencia de los AINES tradicionales. No se encuentran cambios o alteraciones en la función plaquetaria producto del uso de estos fármacos. Lo cual puede guardar relación al procedimiento requerido para realizar esta prueba, el cual implica evaluar la función de las plaquetas siendo separados del resto de elementos de la sangre como glóbulos rojos y células blancas, y principalmente aisladas del vaso sanguíneo que las contiene y que también regula su función, mediante la producción de PGI_2.

En el caso del presente estudio se evaluó mediante las pruebas de tiempo de sangría y agregación plaquetaria el efecto producido por rofecoxib, el fármaco que posee la mayor selectividad reportada de los diferentes AINES selectivos de COX-2, ya aprobados para comercialización. A pesar de haberse demostrado que esta selectividad produce la inhibición de la síntesis de PGI_2,[30]) lo cual debe provocar una alteración de la función plaquetaria.[6] No se encontró una variación significativa en la función plaquetaria debido al uso del fármaco, durante el tratamiento de un proceso inflamatorio bucal utilizada por un periodo de tres días.

Otro factor que podría haber influido en los resultados obtenidos, es el tiempo. Ya que la administración del fármaco se dio durante un periodo corto, de 3 días. Sin embargo alteración producida por los AINES tradicionales como el ibuprofeno, es detectable mediante la agregación plaquetaria *ex vivo* tan solo 3 horas después de la primera ingesta del fármaco.[30]

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

VII.- CONCLUSIONES

No se produjo ninguna variación significativa en el tiempo de sangría de pacientes que recibieron de medicación, por un periodo de tres días, rofecoxib; un inhibidor selectivo de COX-2 de uso terapéutico en procesos inflamatorios bucales.

No se encontró ninguna variación en la agregación plaquetaria, mediante la técnica de agregación plaquetaria ex vivo, en pacientes medicados con rofecoxib, por un periodo de tres días. Durante el tratamiento de procesos inflamatorios bucales

No se halló una relación aparente entra la edad y variación en el tiempo de sangría o agregación plaquetaria, con el uso de rofecoxib.

No se pudo determinar una correlación entre el sexo y una variación del tiempo de sangría o agregación plaquetaria, luego de la administración de rofecoxib.

Los resultados del presente estudio, no apoyan la hipótesis de una alteración de la función plaquetaria, producida por rofecoxib, durante el tratamiento procesos inflamatorios bucales.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

VIII.- RECOMENDACIONES

Si bien los resultados del presente estudio no determinan una alteración de la función plaquetaria. Debe tomarse en cuenta las evidencias que nos indican la existencia de esta probable alteración, y su consecuente riesgo. Lo cual debe tenerse en consideración al momento de prescribir estos fármacos.

Hasta que no salgan a la luz nuevas evidencias que esclarezcan el potencial riesgo cardiovascular de los AINEs selectivos de COX-2, podrían tomarse en cuenta ciertas restricciones antes de prescribir estas drogas, especialmente en pacientes de edad avanzada y/o en pacientes con riesgo cardiovascular.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Birkedal-Hansen, H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. J. Periodontal Res.1993; 28, 500-510.

Bombadier, C y col.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.N Engl J Med.2000;343:1520-1528.

Brater, CD y col. Renal Effects of COX-2-Selective Inhibitors. Am J Nephrol 2001; 21: 1-15.

Castella-Lawson y col. Efects of specific inhibition of ciclooxygenase-2 on sodium balance, hemodinamics, and vasoactive eicosanoides. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289:735-741.

Chakraborty, I y col. Developmental expression of the cyclooxigenase-1 and cyclooxygenase-2 genes in peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarion esteroids. J Mol Endocrinol. 1996; 6, 107-122.

Cheng, Y; Austin, S. C.; Rocca, B.; Koller, B. H.; Coffman, T.M.; Grosser, T.; Lawson, J. A.; FitzGerald, G. A. Role of Prostacyclin in the Cardiovascular Response to Thromboxane A_2. *Science* 2002;296, 539-541.

Erich, E. y col. Characterization of rofecoxib as a ciclooxigenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in dental pain model. Clin Pharmacol Ther, vol 65(3). March 1999.336-347.

Farreras-Rozman: Medicina Interna. Mosby-Doyme Libros,SA 13. Ed. 1995.

Feldman, M, y col. Do Cyclooxigenase-2 Inhibitors Provide Benefits Similar to Those of Traditional Nonesteroidal Anti-Inflamatory Drugs, With Less Gastrointestinal Toxicity? Ann Inter Med, vol. 132(2).Jan 18,2000.134-143.

Gary Noroian and David Clive. Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors and the Kidney a Case for Caution. Drug Safety 2002; 25 (3): 165-172.

Goodman y Gilman: Bases Farmacologicas de la Terapeutica. McGraw-Hill. Interamericana 8.Ed. 1998.

Gretzer, B y col. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat estomatch. Br J Pharmacol. 1998; 123: 927-35.

Harrison, P. Progress in the assesment of platelet function. British Journal of Haematology 2000, 111. 733-744.

Hawkey, CJ. COX-2 Inhibitors. Lancet 1999; 353: 307-14.

Holzhausen M, Rossa Junior C, Marcantonio Junior E, Nassar PO, Spolidorio DM, Spolidorio LC. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. Periodontol 2002 Sep;73(9):1030-6.

Howell, T.H. and Williams, R.C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. Crit. Rev. OralBiol. Med.1993; 4, 177-196.

Jain KK**.** Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9:2717-23.

James W. Little: Tratamiento Odontológico del Paciente Bajo Tratamiento Médico. Harcourt Brace-5.Ed.1998.

Jennings MB, Alfieri DM, Jules KT, Lesczczynski C. A double-blind study of the effect on hemostasis of nabumetone (Relafen) compared to placebo. J Foot Ankle Surg 2000 May-Jun;39(3):168-73

Josefson, D.: FDA warns Merck over it`s promotion of rofecoxib. BMJ, vol.323(7316). October 6, 2002. 767.

Komhoff,M y col. Localization of ciclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal kidney: Implication for renal function. Am J Physiol 1997; 30: 687-692.

Lawrence J. Marnett and Amit S. Kalgutkar Cyclooxygenase 2inhibitors: discovery, selectivity and the future. *TiPS*-November 1999 (Vol. 20).

Leese PT y col. Valdecoxib does not impair platelet function. Am J Emerg Med 2002 Jul;20(4):275-81.

Leese PT y col. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. J Clin Pharmacol 2000 Feb;40(2):124-32.

Lucia C Kardett: Hemostasia y Trombosis. Grupo Clath-2.Ed.1990.

Magaly Taylor: Lo Esencial en Farmacología. Mosby. 1.Ed.1999.

Marbet, GA y col. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1998 Jul;54(5):383-7.

Masferrer-JL; Zweifel-BS; Seibert-K; Needleman-P. Selective regulation of cellular

cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. J-Clin-Invest. 1990 Oct; 86(4): 1375-9.

Mc Adam, B.F. y col: Systemic biosíntesis of prostacyclin by cycooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*96**,** 272 (1999).

McAdam, B.F. y col*.,* Systemic biosíntesis of prostacyclin by cycooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*96**,** 272 (1999).

McMurray,W y col. Cox-2 Inhibitors: Today and Tomorrow Am J Med Sci 2002; 323(4):181-189.

Mukherjee, D. y col. Risk of Cardiovacular Events Associated with Selective COX-2 Inhibitors. JAMA, vol.286(8). August 22/29,2001.954-959.

Natasha May; Joel Epstein; Barrie Osborne. Selective COX-2 inhibitors: A review of their therapeutic potential and safety in dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:399-4.

Noguchi, K y col. Involvement of cyclooxygenase-2 in serum-induced prostaglandin production by human oral gingival epithelial cells. J Periodont Res 2001; 36: 124-130.

Noguchi K, Iwasaki K, Shitashige M, Endo H, Kondo H, Ishikawa I.Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 down-regulates intercellular adhesion molecule-1 expression via EP2/EP4 receptors in interleukin-1beta-stimulated human gingival fibroblasts. J Dent Res 2000 Dec;79(12):1955-61.

Noguchi K, Yanai M, Shitashige M, Nishihara T, Ishikawa I.Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin production by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharides isolated from periodontopathogenic bacteria. J Periodontol 2000 Oct;71(10):1575-82.

Paquette DW, Williams RC.Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. Periodontol 2000; 2000 Oct; 24:239-52.

Pitkala, Kaisu H.; Strandberg, Timo E.; Tilvis, Reijo S. Worsening Heart Failure Associated with Cox-2 Inhibitors. The American Journal of Medicine. Volume 112(5) 1 April 2002 pp 424-426.

Reilly y col: Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vitro: implications of therapy with platelet inhibitory drugs. Blood. 1987; 69:180-186.

Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. J Pharmacol Exp Ther 2001;296:558-66.

Rinder HM y col. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Pharmacol 2002 Aug;42(8):881-6.

Robert, A y col. Mild irritants prevent gastric necrosis through “adaptive cytoprotection” mediated by prostaglandinas. Am J Physiol. 1983: G113-G121.

Sarah G. Harris, Josue Padilla, Laura Koumas, Denise Ray and Richard P. Phipps. Prostaglandins as modulators of immunity. TRENDS in Immunology Vol.23 No.3

March 20.

Schmassmann, A y col Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflamatory drugs. Am J Med. 21998; 104(3A):43S-51S.

Silverstein y col: For the Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflamatory drugs for osteoarthritis and rheunatoid arthritis: the CLASS study. JAMA 2000; 248:1247-1255.

Tanaka, A; Araki, H; Hase, S; Komoike, Y & Takeuchi, K. Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1 in the rat: a key to NSAID-induced gastric injury. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 2): 90-10.

Takahashi, S y col. Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcers in rats. Am J Physiol. 1998; 275(Part 1): G1137-G1145.

Vane, JR y col. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature-New-Biol. 1971 Jun 23; 231(25): 232-5.

Waldman, SA y col. Un Nuevo inhibidor de la ciclooxigenasa-2, rofecoxib (VIOXX^{R}), no altero los efectos antiplaquetarios de la aspirina a dosis baja en voluntarios sanos. J Clin Pharmacol 2000; 40: 1509-1515.

Wallace, J.L. y col. Selective COX-2: is the water becoming muddy? Tips-January 1999, vol. 20..

Wallace, J.L y col. Selective Inhibitors of Ciclooxigenase-2: Are they Really Effective, Selective, and GI-safe? J Clin Gastroenterol, vol 27 supplement 1, 1998. 528-534.

Weber, A y col. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. Lancet 1999; 353(9156):307-314.

ANEXOS

Consultar en formato impreso