

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 27
Volume

Número 1
Number

Enero-Marzo 2004
January-March

Artículo:

Acemetacina: Características farmacológicas y clínicas

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

Acemetacina: Características farmacológicas y clínicas

Dr. Uriah Guevara-López*

* Jefe de la Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa del INCMNSZ. Anestesiólogo del Hospital de Traumatología "Victorio de la Fuente Narváez" del IMSS.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Uriah Guevara
Vasco de Quiroga 15.
Tlalpan México D.F. C:P:14000.
uriahguevara@hotmail.com

Recibido para publicación: 09-12-03

Aceptado para publicación: 19-01-04

RESUMEN

Modificaciones en el grupo alfa metilo del ácido indol-3-acético, en el grupo carboxilo y sustitución en el armazón fundamental indol con anillos heterocíclicos complementarios de la molécula de indometacina dieron como resultado el analgésico no esteroide (AINE) denominado acemetacina ($C_{21}H_{18}ClNO_6$). Sus propiedades fisicoquímicas como: rango de fusión, peso molecular, índice de disociación, solubilidad, estabilidad, le confieren una serie de características que en la clínica se traducen como un AINE con propiedades que lo diferencian entre otros de su género, a pesar de su actividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa tipo 1 (COX1), posee una mayor actividad sobre la COX2 lo que le da un perfil con importante efecto antiinflamatorio y analgésico con gran efectividad en diversos padecimientos reumatológicos y de diversa índole. En esta revisión se presentan en forma somera las principales características farmacológicas y clínicas de este analgésico con el propósito de que el clínico le considere como una alternativa entre las existentes para el alivio del dolor agudo y crónico.

Palabras clave: Acemetacina, AINE, analgesia, antiinflamatorio, COX2.

SUMMARY

Modifications in the alpha-methyl group of indole-3-acetic acid and in the carboxyl group, as well as substitution of heterocyclic rings in the fundamental indole framework of indometacin led to the synthesis of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, acemetacin ($C_{21}H_{18}ClNO_6$). Its physicochemical properties, such as coalition range, molecular weight, dissociation index, solubility and stability, turn it into an NSAID with clinical properties that set it apart from other drugs in its class. In spite of its activity as a cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitor, it has greater activity as a COX-2 inhibitor, with a considerable anti-inflammatory and analgesic effect that make it highly effective in various rheumatologic conditions and other inflammatory diseases. This review summarizes the major pharmacological and clinical features of this analgesic drug, so the clinician may take it into account as an alternative drug for the relief of acute and chronic pain.

Key words: Acemetacine, NSAIDs, analgesia, anti-inflammatory, COX2.

GENERALIDADES

El desarrollo de la acemetacina se llevó a cabo a partir de la alteración sistemática de la molécula de indometacina mediante cambios en el grupo alfa metilo del ácido indol-

3-acético, en el grupo carboxilo y sustitución en el armazón fundamental indol con anillos heterocíclicos complementarios.

Se encontró, dentro de la serie de los ésteres de indometacina, la combinación del compuesto número 54, que en el

modelo de edema por caolín de la pata de la rata, despliega una acción antiinflamatoria aproximadamente 2 veces superior. Después de diversos ensayos se sintetizó la molécula de acemetacina cuya fórmula química es la siguiente; ácido [1-(p-clorbenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acetoxi] acético (Figura 1)⁽¹⁻³⁾.

La acemetacina (AC) catalogada como un antiinflamatorio no esteroideo derivado carboxi-metil éster de la indometacina (ID)⁽⁴⁾.

Características fisicoquímicas de la acemetacina:

- Fórmula empírica: $C_{21}H_{18}ClNO_6$.
- Rango de fusión: 150-153°C, muy finamente cristalizado o en productos micronizados, dan puntos de fundición tan bajos como de 2°C (Método capilar Ph. Eur. I).
- Peso molecular: 415.83.
- Es un fino polvo cristalino de color amarillo.
- Índice de disociación: 2.84-2.9.
- Solubilidad:
 - La estabilidad en solución acuosa ante la luz se mantiene cuando el pH está entre 3-6 y se descompone fácilmente en medio ácido o alcalino.
- Estabilidad: es estable tanto en medio sólido como acuoso:
 - El estado sólido es estable con temperatura a la sombra por 30 meses, a 40° por 6 meses, a 40° con índice de humedad del 75% y 40° con índice de humedad del 82% por 6 meses y bajo la luz solar por 100 horas.
 - En solución acuosa es estable entre un pH de 3 a 6 y se hidroliza fácilmente en condiciones alcalinas o ácidas.
- Solubilidad: se observa en el cuadro I.
- No tiene propiedades higroscópicas.
- Análisis térmico: tanto el rastreo diferencial por calorimetría como la termografía con temperatura creciente a 10° por minuto se observa sin cambios en la solución a 250°C, pero a 260°C, se observa pérdida del peso, sobre todo al inicio de la pirólisis⁽³⁻⁵⁾.

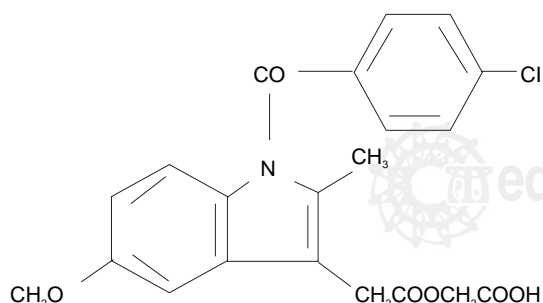


Figura 1. Estructura química de la acemetacina.

FARMACOLOGÍA

Sus propiedades farmacológicas se determinaron mediante estudios realizados en modelos animales (ratón, rata, cabaño, gato, conejo, perro). En humanos (voluntarios sanos o enfermos): en órganos aislados, fetos, tejidos sanos e inflamados, mediante cromatografía de capa fina, espectroscopía ultravioleta (UV) y la fluorescencia⁽⁶⁾.

La fijación de acemetacina e indometacina a la albúmina humana, depende de la concentración de proteínas, en el caso de (AC) oscila entre 81.5 y 93.7% y para la (ID) entre 89.1 y 96.3%. Con una fracción de disponibilidad de combinación libre de alrededor del 60%, sugiriendo que la presentación del efecto de la acemetacina es más rápida⁽⁶⁻⁸⁾.

La depuración renal para (ID) libre más conjugada y la de (AC) se efectuó en 29.9 ml min⁻¹ (9 horas después) y 32.6 ml•min⁻¹ (24 horas) sin guardar relación con la vía de administración⁽⁹⁾.

Los semiperíodos de eliminación para indometacina fueron entre 0.59 y 2.18 horas, el promedio fue de aproximadamente 2 horas y el semiperíodo terminal medio para acemetacina se determinó en 5.84 horas. Esta eliminación sugiere que el riesgo de acumulación de la (AC) no es importante; de igual forma se ha demostrado que los metabolitos de transformación son mayores para indometacina que para acemetacina⁽⁹⁾.

Farmacodinamia

- Inhibición de la liberación de prostaglandinas.

La acemetacina inhibe la liberación de prostaglandinas a partir del tejido pulmonar con relación dependiente a la concentración, determinándose una cifra DE50 de 4.16 µg/m; para indometacina la cifra DE50 fue de 0.16 µg/ml. Cuando la determinación se hizo en tiras de tejido gástrico aislado hubo igualmente una correlación, para acemetacina el coeficiente de correlación fue de $r = 0.900$; $p < 0.1\%$ y para indometacina fue de $r = 8.01$; $p < 0.1\%$.⁷

Cuadro I. Solubilidad de la acemetacina en diferentes solventes.

Solvente	Solubilidad. Solvente (ml)/soluta (lg)
Acetona	15
Etilacetato	45
Cloroformo	47
Metanol	90
Etanol	110
Éter	180
Agua	49,000

- b) Inhibición de la liberación de histamina a partir de células sebas.

La inhibición se hizo en las células sebas de la cavidad abdominal de ratas. Se estimularon y la inhibición se produjo con acemetacina en una DE_{50} de 35.9 $\mu\text{g/ml}$ ($r = 0.834$; $p < 0.001$), la cual muestra una actividad muy semejante a la de la indometacina.

- c) Prueba de turbidez de la albúmina.

Se observó un efecto dependiente de la dosis. La DE_{50} para acemetacina fue de 0.07 $\mu\text{g/ml}$ y para indometacina la DE_{50} fue de 0.13 $\mu\text{g/ml}$. Es importante mencionar que esta acción no requirió biotransformación de la acemetacina⁽⁸⁾.

- d) Prueba de la bolsa de granuloma (*in vivo*).

Este modelo se utilizó *in vivo* porque se considera que con la administración directa en la bolsa de granuloma, la AC se sustrae prácticamente a los procesos metabólicos y cualquier efecto dependerá de la acemetacina sin cambios metabólicos^(9,10).

- e) Acción ulcerogénica.

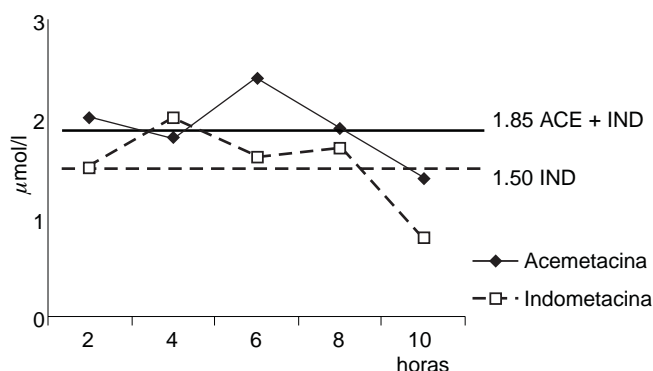
Considerando que la AC es un débil inhibidor de la síntesis de PG, resulta importante saber si es capaz de producir lesiones gástricas. La acemetacina provocó pocos efectos sobre la mucosa gástrica; de hecho su seguridad es mayor al compararla con otros compuestos. Para ubicar con precisión esta característica se evaluó el cociente entre la "acción ulcerogénica" y la "acción antiinflamatoria". De esto se dedujo su "índice terapéutico" diferencia entre el efecto benéfico y el efecto nocivo de una sustancia en el 50% de la población en estudio, es-

tas diferencias determinadas en varios AINE se muestran en el cuadro II.

En este contexto la acemetacina al compararse con otras sustancias del grupo de los AINE, mostró con una capacidad terapéutica y una seguridad superior.

- f) Acción analgésica.

En la prueba de la plancha caliente en ratones, a excepción de las sustancias no AINE, el resto de los fármacos no mostraron actividad analgésica a dosis menores de 200 mg/kg. En la prueba de inyección



Pacientes reumáticos (acemetacina n = 6, indometacina n = 5), expresados en $\mu\text{mol/l}$.

Figura 2. Nivel en sangre de acemetacina más indometacina durante 10 días de administración.

Cuadro II. Comparación antiinflamatoria con otros AINE.

Sustancia	Índice terapéutico		Índice terapéutico		Índice terapéutico
	DE_{50} mg/kg edema de la pata de rata con caolín VO		DE_{50} mg/kg úlcera gástrica en la rata VO		DE_{50} úlcera edema por caolín "Índice terapéutico"
Acemetacina	0.5	0.67* / 0.37	4.3	7.4 / 2.1	8.6
Indometacina	1.04	1.40 / 0.83	3.9	7.5 / 2.3	3.75
Piroxicam	1.06	1.69 / 0.65	1.17	1.70 / 0.76	1.10
Diclofenaco	1.4	2.08 / 0.94	1.67	2.46 / 1.09	1.19
Flurbiprofeno	2.4	4.34 / 0.70	0.33	0.40 / 0.19	0.14
Indoprofeno	2.6	4.11 / 1.77	17.8	35.26 / 9.01	6.85
Sulindaco	5.7	8.3 / 4.1	26.7	38.8 / 19.3	4.68
Naproxeno	6.5	8.21 / 5.13	1.4	2.66 / 0.75	0.22
Ácido flufenámico	10.1	14.3 / 6.71	15.5	22.1 / 9.2	1.53
Tolmetina	34.0	41.5 / 26.8	33.3	45.0 / 24.5	0.98
Fenilbutazona	37.6	51.6 / 28.7	56.0	72.4 / 44.7	1.49
Azapropazona	54.6	127.8 / 39.4	46.4	65.9 / 31.6	0.85
Ibuprofeno	64.4	75.7 / 50.6	19.9	27.6 / 14.5	0.31
Ácido acetilsalicílico	260	443.1 / 179.8	12.4	20.6 / 6.7	0.05

Modelo de edema por caolín en rata, vía oral (VO) índice terapéutico (Intervalo de confianza para una probabilidad de error del 5%).

intraperitoneal (IP) de benzoquinona, la reacción dolorosa se redujo con la administración de acemetacina (efecto dosis dependiente) y la DE_{50} fue de 2.82 mg/kg (0.02 - 7.74). En la prueba de irradiación urente ni la acemetacina ni la indometacina mostraron efecto analgésico alguno. En la prueba modificada de Randall Selitto, no se obtuvo eficacia analgésica con dosis menores a 64 mg/kg y 80 mg/kg de AC o ID, respectivamente. En la prueba de la rejilla, modificada (Grid Test), ni la acemetacina ni la indometacina tuvieron efecto analgésico.

En el modelo en conejos se encontró efecto antipirético, con ambos fármacos. Para acemetacina la DE_{50} fue de 28.9 mg/kg y para indometacina la DE_{50} fue de 27.9 mg/kg. Comparándose con otros AINE.

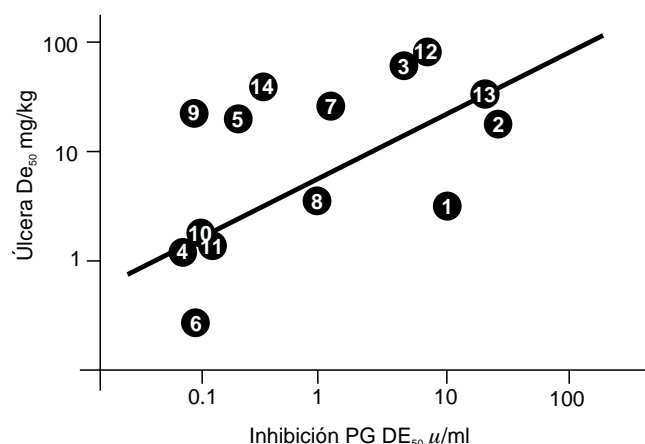
g) Efecto sobre la diuresis.

En las ratas estudiadas se pudo observar que el efecto ligero de la acemetacina sobre la liberación de PG en comparación con la indometacina, se confirmó por la medición de la disminución de la diuresis. En este caso, la (AC) es claramente menos activa que la (ID) (Cuadro III).

Efecto hematológico, la (IM) produce una acción más potente que la (AC) sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. En los modelos *in vivo*, la acción de la actividad plaquetaria fue evaluada con el método del colágeno y del ADP, las dosis umbral fueron de 0.3 a 1 mg/kg⁽⁷⁾.

La acemetacina despliega efectos principalmente sobre COX-2, más que sobre COX-1. El pobre efecto ulcerogénico se explica por la poca influencia sobre las prostaglandinas, en comparación a otras sales (Figura 3). La acemetacina demuestra ser un débil inhibidor de prostaglandinas, con mayor seguridad en comparación con indometacina. La toxicidad es menor y la posibilidad de manipular la dosis es superior, como se sugiere por un índice terapéutico amplio.

Aunque no hay diferencia significativa entre acemetacina y los fármacos de comparación, sí hay diferencias, en la DE_{50} necesaria para obtener efecto terapéutico o tóxico. Por los resultados se deduce que el fármaco en estudio tiene efecto por sí solo y no actúa sólo como un fármaco precursor de indometacina.



Relación de dependencia entre acción ulcerogénica e inhibición de la liberación de prostaglandinas por AINE

1 Acemetacina	8 Indometacina
2 Ácido acetilsalicílico	9 Indoprofeno
3 Azapropazona	10 Ketoprofeno
4 Diclofenaco	11 Naproxeno
5 Ácido flufenámico	12 Fenilbutazona
6 Flurbiprofeno	13 Sulindaco
7 Ibuprofeno	14 Tolmetín

Figura 3. Relación de dependencia entre acción ulcerogénica/inhibición de la liberación de prostaglandinas por AINE.

Cuadro III. Efecto de la acemetacina e indometacina VO en la excreción urinaria.

Sustancia	Dosis mg/kg VO	Cambio del volumen urinario %	
Acemetacina	0.5	+ 42	(+ 26/+ 58)*
	1.0	- 4	(- 11/+ 3)
	5.0	+ 9	(- 2/+ 21)
	10.0	- 35	(- 46/- 21)
Indometacina	0.5	+ 12	(- 18/+ 45)
	1.0	+ 11	(+ 4/+ 19)
	5.0	- 31	(- 40/- 20)
	10.0	- 36	(- 49/- 23)
		- 24	(- 31/- 17)

% del cambio en el volumen urinario en relación, al solvente control = 100%, período de recolección 5 horas después de la administración (n = 10/dosis, promedio, + = aumento, - = descenso, * = límites de dispersión).

Farmacocinética

Estas evaluaciones se llevaron a cabo en ratas donde se investigó la farmacocinética de la AC marcada con C^{14} .

Después de administrar 5 mg/kg de acemetacina marcada por vía oral, el valor cercano al máximo se dio a las 2 horas, (esta cinética se ha observado en humanos) y alcanzó el máximo valor a las 4-6 horas; más tarde mantuvo los niveles en meseta por más de 8 horas; posteriormente, en una forma muy lenta, disminuyó mostrando una vida media biológica de hasta 49.5 horas. La radiactividad en cada tejido se observó a las 6 horas después de la administración. La distribución del material se dio desde el estómago hasta el ciego; seguido por el hígado, mucosa de la cavidad oral, piel cabelluda, tiroides, glándulas salivales, páncreas, riñón, médula ósea, suprarrenales, orina, pulmones, etc.

El patrón de distribución 24 horas después de la administración fue similar al observado durante las 6 primeras horas, pero con una radiactividad disminuida en general, con una mayor acumulación hacia testículos y un discreto incremento hacia el tejido hepático.

Metabolismo

El índice de desaparición de (AC) e (ID) de la solución intragástrica en 30 minutos es casi igual; 42.1% y 45.3%, respectivamente y el índice de recuperación de la solución fue de; 74.3% para la primera y 91.4% para indometacina, lo cual sugiere una mayor afinidad de la mucosa por (AC) y debido a esto la acemetacina se desplaza lentamente hacia el torrente sanguíneo sin formar indometacina. Se muestra en la figura 4, que la (AC) cruza rápidamente la pared del intestino delgado, pero durante este paso, la conversión o síntesis de indometacina es muy pequeña. La desaparición desde el

asa intestinal ocurre en 15 a 30 minutos, pero el índice de desaparición es discretamente mayor para acemetacina.

El metabolismo en la mucosa intestinal y en el hígado es de baja intensidad, la degradación de acemetacina después de 120 minutos es muy pequeña y la formación de indometacina es despreciable. Al final se sugiere que la acemetacina que se administra vía oral, se absorbe desde el intestino sin sufrir degradación importante en el tubo gastrointestinal, se metaboliza a indometacina en el hígado y desde ahí aparece en la circulación general.

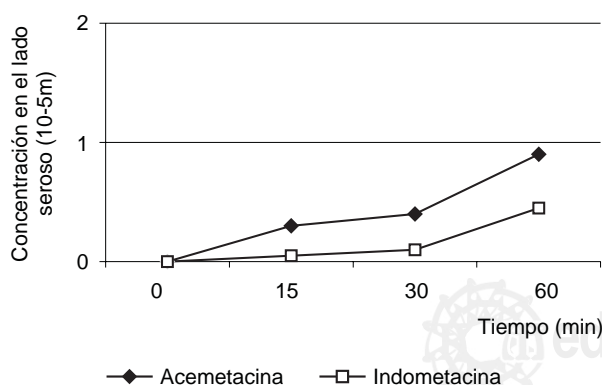
La (ID) se excreta considerablemente a través de las heces y la bilis, en forma no conjugada y en forma de indometacina glucurónido, 6 horas después de la administración intraduodenal de acemetacina e indometacina, siendo cercano al 7% para (AC) y cercano al 16% para (ID)⁽¹¹⁾.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Las investigaciones farmacotóxicas en humanos incluyeron jóvenes y adultos, sanos y enfermos, comparando (AC) e (ID)^(6,7,12) revelando para ambas sustancias distintas cifras de DE_{50} y DL_{50} teniendo mayores amplitudes terapéuticas la acemetacina. De las averiguaciones previas durante la experimentación animal respecto a la bioquímica de la acemetacina, ésta, se degrada a través de esterólisis a indometacina, hallándose diferencias especie-específicas de la degradación⁽¹³⁾.

Un estudio, ciego y cruzado, incluyó seis pacientes quienes recibieron de manera aleatoria; 240 mg de acemetacina o 200 mg de indometacina (dosis equimolares) por vía oral durante 10 días. En las pruebas con administración única, la acemetacina alcanza con mayor rapidez que la indometacina el nivel máximo en sangre y los niveles máximos medios en sangre de acemetacina e indometacina formada a partir de ella, son prácticamente similares. El semiperíodo biológico de la acemetacina después de la administración única es de 1.3 horas, la de los componentes activos más indometacina es de aproximadamente 1.7 horas, con una biodisponibilidad biológica del 66% después de la administración única.

En la eliminación renal, se verificaron los metabolitos recuperados en orina. Los resultados muestran que después de la administración única, se eliminó por vía renal más indometacina y sus productos secundarios, que acemetacina y sus productos secundarios. La eliminación renal tiene lugar durante las primeras 8 horas (sobre todo desde la 4ta hasta la 8va hora), mientras que después de la administración de ambas sustancias se elimina preferentemente DMI-glucurónido durante el intervalo 12 y 24 horas. La comparación de las combinaciones eliminadas por vía renal, revelan una biodisponibilidad para la acemetacina de; 136.9/214.8 μmol , es decir, de aproximadamente el 63.8%. Este hallazgo corresponde perfectamente con la biodisponibilidad derivada de las comparaciones de los niveles en sangre.



Resultados expresados como promedio de 4 ó 5 experimentos con desviación estándar promedio.

Figura 4. Transporte de acemetacina en el intestino de rata.

La depuración de (AC) e (ID) libre más sus conjugados, se calculó por las cantidades en sangre y las eliminadas por orina. Las cifras encontradas de $29.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (al cabo de 9 horas) y $32 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (al cabo de 24 horas) coinciden perfectamente con los datos mencionados por otros autores. Los datos son independientes de la vía de administración (VO, IV, Rectal).

De igual forma la depuración de indometacina y su conjugado después de administrar acemetacina, muestra una pronunciada dispersión comparada a la posterior administración de indometacina, no pudiéndose establecer una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro VIII).

Los hallazgos sugieren que en la administración continua la eliminación de la (AC) se produce con más lentitud que la de (ID) por tener un semiperíodo biológico más prolongado y una repleción de los distintos compartimentos (Figura 5).

La administración continua de la acemetacina, muestra un semiperíodo más prolongado. Los semiperíodos de eliminación para indometacina oscilaron entre 0.59 y 2.18 horas, el promedio fue de aproximadamente 2 horas. Para acemetacina el semiperíodo terminal medio se determinó en 5.84 horas. Esta eliminación sugiere muy claramente que el riesgo de acumulación es muy bajo⁽⁹⁾.

Cuadro IV. Depuración renal de acemetacina (ACE) e indometacina (IND) después de administrar 240 mg (577 μmol) de ACE VO.

Examinados	ACE ABC _{9h} $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$	ACE + glucurónido en orina después de 9 h. (μmol)	Depuración en orina ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)	ACE ABC _{24h} $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$	ACE + glucurónido en orina después de 9 h. (μmol)	Depuración en orina ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)
Lo	9.22	23.47	42.0	9.22	24.12	43.6
Es	8.85	22.56	42.5	8.85	22.81	42.9
Br	15.12	22.29	24.6	15.12	23.29	25.7
Po	9.07	12.19	22.4	9.07	14.40	26.4
Fi	12.53	44.20	59.3	13.58	47.79	58.7
Jä	20.42	24.45	19.9	23.12	26.24	18.9
Prom. \pm D. E.			35.1 \pm 15.4			36.0 \pm 14.9
Examinados	IND ABC _{9h} $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$	IND + glucurónido en orina después de 9 h. (μmol)	Depuración en orina ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)	IND ABC _{24h} $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$	IND + glucurónido en orina después de 9 h. (μmol)	Depuración en orina ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)
Lo	17.66	49.15	46.4	No medible	70.73	No calculable
Es	22.96	28.26	20.5	No medible	42.57	No calculable
Br	14	61.66	73.4	23.40	75.57	54.05
Po	25.76	30.97	20.0	No medible	61.78	No calculable
Fi	14.75	58.38	65.9	19.10	66.91	58.30
Jä	16.24	29.55	30.3	29.14	49.46	28.2
Prom. \pm D.E.			42.7 \pm 32.1			36.0 \pm 14.9
Depuración renal de indometacina (IND) después de administrar 200 mg (559 μmol) de IND VO						
Examinados	ACE ABC _{9h} $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$	ACE + glucurónido en orina después de 9 h. (μmol)	Depuración en orina ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)	ACE ABC _{24h} $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$	ACE + glucurónido en orina después de 9 h. (μmol)	Depuración en orina ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)
Lo	35.09	93.54	44.4	41.76	108.78	43.4
Es	41.94	104.93	41.7	61.29	146.29	39.8
Br	71.20	116.00	27.1	No medible	152.28	No calculable
Po	43.66	28.93	11.0	79.74	70.99	14.8
Fi	50.92	51.42	16.8	No medible	97.87	No calculable
Jä	36.43	84.09	38.4	59.45	115.53	32.4
Prom. \pm D.E.		No medible	29.9 \pm 13.8			32.6 \pm 12.7

Las cifras de 9 horas se calcularon mediante la interpolación lineal a partir de las cifras de 8 y 12 horas. Las cifras del área bajo la curva se refieren a datos del nivel en sangre.

La investigación en humanos muestra que la cinética descrita en los pacientes adultos mayores, es igual a la de los jóvenes, los niveles de ambos fármacos fueron medidos reportándose que la c_{max} de AC. fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en el día 8 en el grupo de los adultos mayores ($276.8 \pm 1053 \text{ ng ml}^{-1}$).

La comparación de los resultados de las curvas de cinética obtenidas en los sujetos jóvenes y en sujetos adultos mayores, sugiere que ambos grupos metabolizan los fármacos de manera similar (los pacientes adultos mayores no tenían ninguna falla orgánica que afectara su capacidad para metabolizar los medicamentos). Los resultados demuestran que la edad por sí misma no es causa de diferencias clínicamente⁽¹⁴⁾.

Cuadro V. Grado de severidad de las úlceras.

0	Sin cambio
1	Eritema gastritis y/o bulbitis
2	Petequias en el cuerpo/antra y bulbo duodenal
3	Erosiones en el estómago o duodeno

Muestra la severidad y los puntos con los que serían calificados los hallazgos.

Cuadro VI. Unión a proteínas plasmáticas de los AINE.

AINE (%)	Unión a proteínas plasmáticas		
Acemetacina	86.7	Lonazolaco	97.3
Diclofenaco	99.7	Naproxeno	99.9
Ibuprofeno	99.0	Piroxicam	99.3
Indometacina	92.7	Tenoxicam	99.0
Ketoprofeno	98.7	Ácido tiaprofénico	98.0

Se muestran los porcentajes de unión a proteínas de diferentes AINE, y se puede observar que el fármaco con menos unión es la acemetacina.

Cuadro VII. Riesgo de interacción entre los AINE y los anticoagulantes.

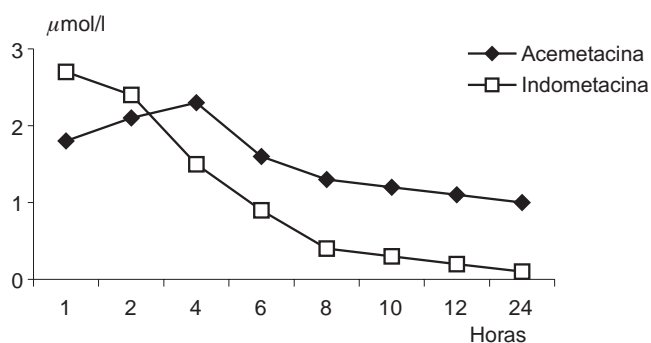
Bajo	Moderado	Alto
Acemetacina	Azapropazona	Ácido acetilsalicílico
Diclofenaco	Bumadizona	Ácido mefenámico
Ibuprofeno	Ácido flufenámico	Oxifenbutazona
Indometacina	Isoxicam	Fenilbutazona
Piroxicam	Naproxeno	—
Sulindaco	Ácido niflúmico	—
Tolmetin	—	—

Riesgo de interacción entre los AINE y los anticoagulantes⁽⁴⁰⁾.

En los estudios de administración continua de acemetacina en sujetos sanos los resultados mostraron que los principales compuestos detectados después de la administración de acemetacina son la indometacina y acemetacina intacta.

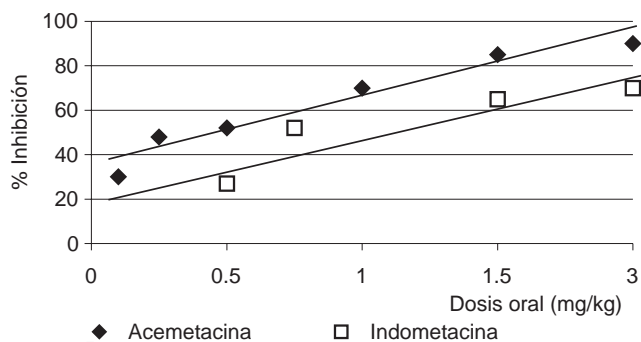
En orina de 24 horas al día 5 de la administración repetida de (AC) e (ID), se observó la influencia de la administración del día previo. En particular, la excreción de la dimetilindometacina se incrementó comparada con la administración de una sola dosis y este resultado se reflejó en el índice de excreción total⁽¹⁵⁾.

Se ha observado una distribución tisular de acemetacina preferentemente hacia los tejidos inflamados, ambos fárma-



Descenso de los niveles en sangre de ACE e IND, posterior a una última dosis.

Figura 5. Descenso del nivel en sangre después de la última dosis de ACE e IND.



Inhibición de la síntesis de PGE2 (% de control) vía oral. Cada valor representa el promedio aritmético de 1-3 medidas con radio inmunoensayo de las concentraciones de PGE2 en el exudado peritoneal a las 5 horas, después de la inyección intraperitoneal de 5 ml al 1% de suspensión de carragenina.

Figura 6. Inhibición de la síntesis de PGE2 (%) ACE e IND.

cos tienen vidas medias muy cortas por lo que su estado estable se alcanza después de 4 vidas medias y las concentraciones en sangre no aumentan con dosis adicionales. La segunda observación es que la eliminación se hace más lenta cuando se administran varias dosis que cuando se usa una dosis única, esto se cree es producto de la acumulación en los tejidos. Se ha demostrado que una dosis única de 60 mg de acetaminofén en pacientes con artritis, resultó en un nivel máximo en el líquido sinovial y fue varias veces superior al nivel sanguíneo^(16,17).

La farmacología de la acetaminofén se complementa con la información correspondiente de la formulación de liberación prolongada. La acetaminofén habitualmente se administra 3 veces al día, pero se considera que una forma de acción prolongada permite mayores intervalos de dosis y una menor exposición (número de veces) de la mucosa gástrica al fármaco. Las preparaciones de liberación prolongada representan la posibilidad de utilizar un menor número de dosis al día, con las características de la formulación regular.

La acetaminofén es rápidamente y preferentemente absorbida en el estómago y éste es un paso de gran interés, debido a que el fármaco se administra vía oral y su disponibilidad depende de la absorción.

A 14 voluntarios sanos se les administraron 90 mg de acetaminofén como acetaminofén regular (30 mg de acetaminofén regular y 60 mg de acetaminofén "forte" o 90 mg de acetaminofén de liberación prolongada. Al final se muestra que en comparación con la acetaminofén regular más acetaminofén forte, la acetaminofén de liberación prolongada se absorbe más lentamente.

Las investigaciones de los niveles en sangre fueron llevadas a cabo comparando los resultados en 14 sujetos voluntarios sanos después de una dosis única de 90 mg de acetaminofén en su formulación; regular y de liberación prolongada. En otro estudio los niveles de sangre en 13 voluntarios sanos fueron determinados durante la repetida administración de acetaminofén de liberación prolongada durante un período

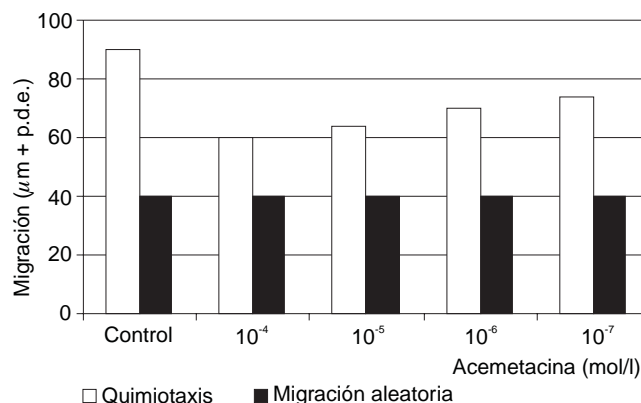


Figura 7. Efecto de AC (acetaminofén) sobre la migración de los neutrófilos.

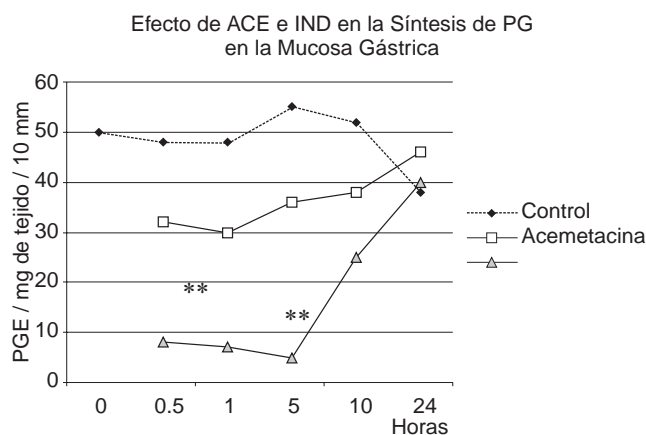


Figura 8. Síntesis de prostaglandinas. Efecto de la acetaminofén y la indometacina en la síntesis de prostaglandina E en la mucosa gástrica de rata. ** p < 0.01, cuando se comparó al grupo de acetaminofén (t de Student).

Cuadro VIII. Índice de mejoramiento global.

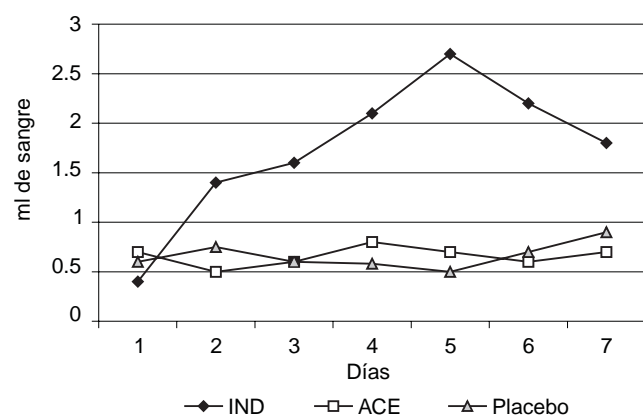
	MM	LM	Sin cambio	LA	MA	Gran total	Índice de mejoramiento (%)		U - test
							MM o más	LM o más	-
Total	13	27	22	1	3	66	19.7	60.6	90* > 120
60 mg	3	5	5	0	1	14	21.4	57.1	p > 0.05
90 mg	10	16	10	0	2	38	26.3	68.4	
120 mg	0	6	7	1	0	14	0	42.9	

Índice final de mejoramiento global por dosis de tratamiento. MM = Moderado Mejoramiento, LM = Ligero Mejoramiento, LA = Ligero Agravamiento, MA = Moderado Agravamiento.

de 8 días y comparado con los resultados, después de la administración de acemetacina de liberación prolongada y con valores simulados con computadora. Los resultados comprometen la suma de acemetacina e indometacina producidas por reacciones de clivaje.

Considerando los datos de manera individual en la administración única, se muestran los siguientes hallazgos:

- La t_{max} fue alcanzada significativamente más tarde, con la preparación de liberación prolongada que con la formulación regular; 4.07 ± 1.73 horas, en comparación con 2.93 ± 0.83 horas ($p < 0.05$).
- Las c_{max} no son significativamente diferentes.
- Los niveles sanguíneos ($\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) dos horas después de la administración de acemetacina, son significativamente mayores que después de la formulación de liberación prolongada $p < 0.01$, después de 3 - 4 horas no hubo diferencia significativa, mientras que después de 6 a 10 horas los valores después de administrar la formulación de liberación prolongada son significativamente más altos que después de administrar acemetacina regular $p < 0.05$.



Voluntarios con acemetacina (ACE), indometacina (IND) y placebo. Pérdida de sangre gastrointestinal diaria (valores promedio).

Figura 9. Pérdida de sangre gastrointestinal diaria.

- Las áreas bajo las curvas de los niveles en sangre (ABC_{0-24}) no son significativamente diferentes 6.75 ± 3.24 , liberación prolongada y 5.82 ± 4.04 ($\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$) acemetacina regular, en conclusión las dos formulaciones son bioequivalentes.
- Una comparación de los porcentajes de las áreas en diferentes momentos después de la administración (Cuadro IX), también evidencia un retardo en la absorción de la formulación de liberación prolongada. Ocho horas después de la administración y en tiempos posteriores el producto de liberación prolongada mantiene sus porcentajes en el ABC.
- La vida media promedio de absorción (modelo de un compartimento) después de la administración de acemetacina regular, más acemetacina forte, se incrementó a 0.58 horas, y después de acemetacina de liberación prolongada a 2.01 horas.
- El tiempo promedio de estancia es de 6.3 horas para acemetacina de liberación prolongada y de 4.1 horas para acemetacina regular, esto resulta en un cociente de retardo de 1.54.

Con respecto a los datos del ABC, las dos formas se consideran ambas formulaciones, como bioequivalentes, consecuentemente el efecto retardado es alcanzado sin ninguna pérdida de biodisponibilidad.

Mecanismo de acción

Está bien establecido que el ácido araquidónico y sus derivados (prostaglandinas y lipooxigenasas) ejercen un papel preponderante en el proceso de inflamación y quizás, la vía más importante sea la de la síntesis de prostaglandinas, (metabolitos algogénicos)^(19,20), que junto con otros dan origen a los prostanoïdes bioactivos que intervienen en las funciones celulares y en la inflamación. Se sabe que existen al menos dos isoformas distintas de ciclooxigenasa; COX-I: que es una enzima constitutiva, que sintetiza prostanoïdes involucrados en muchos procesos fisiológicos y es expresada en muchas células; la COX-2: se induce por una variedad de factores, como citocinas proinflamatorias

Cuadro IX. Índice de mejoramiento global.

	MM	LM	Sin cambio	A	Gran total	Índice de mejoramiento (%)	
						MM o más	LM o más
2 semanas	7	27	26	3	63	11.1	54.0
4 semanas	12	19	21	3	55	21.8	56.4
6 semanas	4	5	4	3	16	25	56.3

Índice de mejoramiento global por semana de tratamiento. MM = Moderado Mejoramiento, LM = Ligero Mejoramiento, A = Agravamiento.

y mitógenos en los sitios de inflamación (lipopolisacáridos bacterianos, interleucina-1 y otros)^(19,21).

Este conocimiento ha llevado al desarrollo de fármacos que tienen el potencial de inhibir COX-2 con poca acción inhibito-

ria de la COX-1 lo que facilita su acción, sin causar lesión, principalmente a nivel gástrico. Sin embargo, parece ser que la inhibición balanceada tanto de COX-1 como de COX-2, es mejor⁽²¹⁻²³⁾. La acemetacina es un débil inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, afecta de manera preferencial la COX-2 y en mucho menor grado la COX-1, esto le confiere la propiedad de inhibir la síntesis de las prostaglandinas relacionadas a la reacción inflamatoria, pero afecta muy poco a las relacionadas con la fisiología celular; además, inhibe serotonina, bradicina e histamina, que son conocidos mediadores de la inflamación.

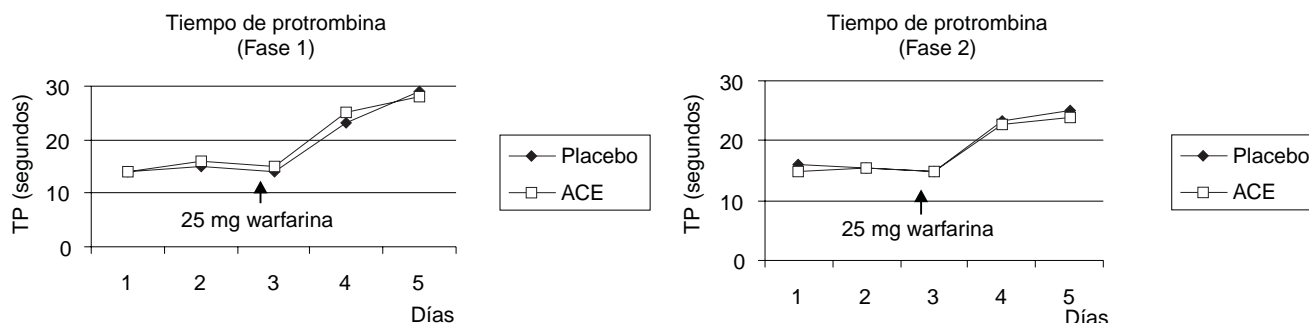
La potente inhibición de COX-2 y la débil inhibición de COX-1, hacen que la AC tenga un perfil de baja toxicidad renal y gástrica, pero potente efecto antiinflamatorio, que como se ha demostrado en los estudios iniciales y se ha confirmado en otros⁽⁷⁾, no depende de su conversión a otros productos. Éste es su principal mecanismo de acción^(5,24). En la figura 15 se ven las gráficas de inhibición de la síntesis de prostaglandinas por AC e ID.

De manera parcial la acemetacina tiene un efecto de inhibición de las prostaglandinas de alguna manera dosis-dependiente, afectando principalmente la PGE2, siendo necesario que la concentración de acemetacina que inhibe dicha

Cuadro X. Eventos adversos con acemetacina y diclofenaco.

Evento adverso*	Acemetacina	Diclofenaco
Malestar gástrico	1	7**
Pérdida de apetito		1
Cefalea	1	3
Vértigo	2	1
Insomnio	1	
Tinnitus	2	1
Edema (ligero)	1	

Eventos adversos en ambos grupos de tratamiento. (* posible referencia múltiple, ** responsable de un abandono en el grupo de diclofenaco). Incidencia de los eventos adversos gástricos, fue más alto en el grupo diclofenaco que en el grupo de AC ($p < 0.05$).



Curso del tiempo de protrombina (TP) antes y después de la co-administración de una dosis única VO de 25 mg de warfarina en 16 voluntarios sanos, tratados con acemetacina (valores promedio).

Figura 10. Respuesta a la warfarina.

Cuadro XI. Diagnósticos de los grupos de tratamiento.

Diagnóstico	Tratamiento			
	Acemetacina		Indometacina	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Artrosis articular deformante	5	7	6	6
Artrosis de la columna vertebral	8	7	8	8
Artrosis articular deformante más artrosis de la columna vertebral	3	2	2	2
Total	16	16	16	16

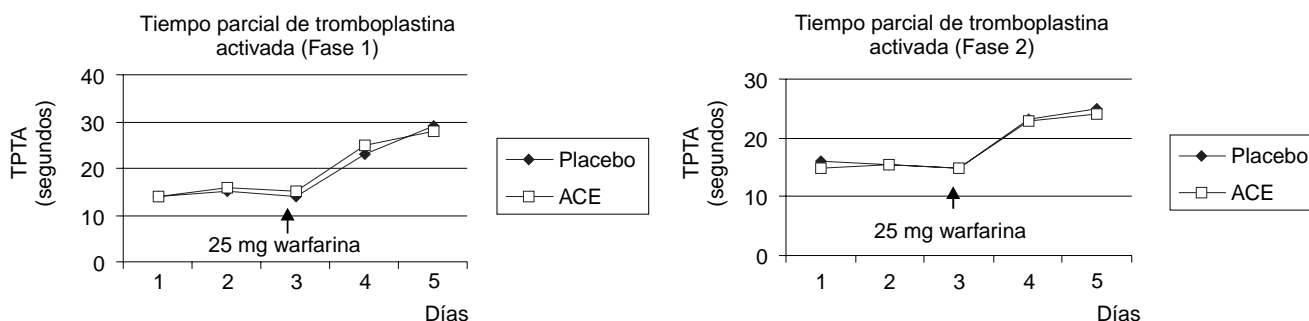
Distribución de las frecuencias de diagnóstico entre los grupos de tratamiento.

síntesis sea más alta, lo cual habla de una potencia menor de la acemetacina para inhibir las prostaglandinas, esto está relacionado con la baja incidencia de lesiones en la mucosa gástrica, como se ha comentado en otros artículos⁽²⁵⁾.

En humanos la AC inhibe la ciclooxigenasa gástrica en comparación con la ciclooxigenasa leucocitaria. Esto se probó en especímenes de mucosa y submucosa gástrica humana, por la estimulación de leucocitos. Al final en los estudios sobre la mucosa gástrica, tanto la acemetacina como la indometacina provocaron inhibición de la concentración de prostanoïdes. En la fase leucocitos humanos, ambos fármacos reducen la acumulación de PGE en forma similar de una manera relacionada a la concentración (acemetacina o indometacina 0.1 a 100 µg/ml, 65% a 100% y 67% a 99%, respectivamente).

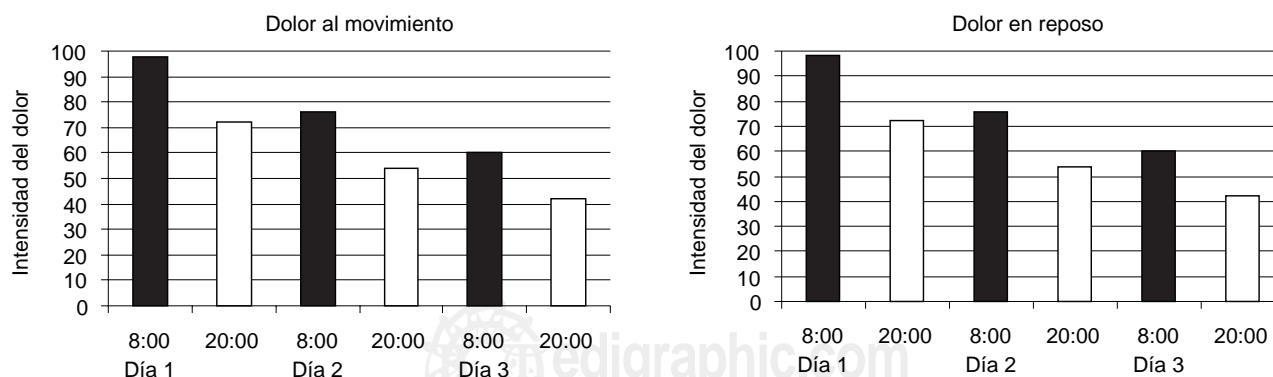
La acumulación de LTB₄ no se afectó significativamente, excepto por la inhibición a altas concentraciones de ambos fármacos (100 µg/ml). Al final es posible observar que la acemetacina por sí misma, es un compuesto antiinflamatorio de baja toxicidad gástrica, éste se convierte lentamente *in vivo* a indometacina en el hígado. La AC y la ID inhiben de manera equipotente la producción de prostaglandinas en los leucocitos (COX-2) y éstas se inhibieron más potentemente a los leucocitos, en comparación con la mucosa gástrica (una inhibición mayor al 70% de acumulación de PGE con 0.1 µg/ml de fármaco en leucocitos, comparado con aproximadamente 10 µg/ml necesarios para producir este grado de inhibición en la mucosa gástrica). Sin embargo, la AC fue menos potente que la ID como inhibidor de la COX-1 en la mucosa gástrica. Estos hallazgos son consistentes con la mejor tolerabilidad gástrica reportada para la AC comparada con ID⁽²⁶⁾.

Aunado al efecto en las prostaglandinas a través de la inhibición de COX-2 y preservación de COX 1, la AC tam-



Curso del tiempo de tromboplastina parcial activada antes y después de la co-administración de una dosis única VO de 25 mg de warfarina en 16 voluntarios sanos, tratados con acemetacina (valores promedio).

Figura 11. Curso del tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTA).



Se presentan los cambios que ocurrieron a través del tiempo, en los valores promedio de dolor a movimiento y dolor en reposo durante el tratamiento por 3 días con acemetacina.

Figura 12. Cambios en el dolor al movimiento y en reposo, considerando los valores basales (matutinos y vespertinos) durante el tratamiento de 3 días, los valores se expresan en porcentaje (valores promedio).

bién es un inhibidor de la quimiotaxis de los neutrófilos. La migración de las células tiene importancia en la construcción y preservación del fenómeno inflamatorio, debido a que después de su llegada liberan diversas sustancias como colagenasa y elastasa, que facilitan la destrucción de tejidos; así mismo, crean un ambiente de alta toxicidad tisular, al liberar radicales libres de oxígeno⁽²⁷⁾.

En un modelo experimental que utilizó sangre humana de voluntarios sanos, se evaluó la migración aleatoria y la quimiotaxis. Al final la quimiotaxis fue inhibida por AC (concentración-dependiente) y la migración no se modificó significativamente. El papel crítico ejercido por los neutrófilos en la respuesta inflamatoria es inhibido por acemetacina, lo cual puede explicar en parte su efecto antiinflamatorio⁽²⁸⁾. También se ha descrito que la AC tiene la capacidad de proteger de los radicales libres⁽²⁹⁾.

En general, la AC actúa a través de la inhibición de prostaglandinas, preferentemente COX-2, sin ser un inhibidor específico de ésta, además, tiene efecto sobre algunas sustancias que modifican la circulación sanguínea local y la migración de neutrófilos; así mismo, inhiben aunque débilmente, la acción de los radicales libres de oxígeno liberados por los neutrófilos.

TOXICIDAD

Esta revisión muestra algunos de los hallazgos acerca de la toxicidad de (AC) en relación a (ID), evaluando los efectos agudos y crónicos en; ratón, rata, conejo, perro y gato, de diferentes edades por diferentes rutas de administración (VO = vía oral; IV = intravenosa; IP = intraperitoneal; SC = subcutánea; IM = intramuscular, determinándose que la (AC) fue consistentemente menos tóxica que la (ID)⁽¹²⁾.

Con dosis de 4 mg/kg, no hubo datos de toxicidad. Al administrar dosis de 8 mg/kg o más, la acemetacina y la indometacina provocaron severas alteraciones y muerte, llama la atención que estas alteraciones se observaron con dosis de 6 mg/kg de indometacina, (Figura 8). De estos resultados se concluye que

la acemetacina es menos tóxica que la indometacina, con una diferencia de dosis de al menos 25%, y la dosis de seguridad para acemetacina se puede calcular en 4 mg/kg.

La evaluación de la toxicidad con administración crónica, se hizo en perros beagles por 35 días. Se utilizó una dosis máxima de 3.0 mg/kg/día, ya que la dosis de 2.5 mg/kg/día, previamente usada en otros estudios causó mortalidad entre las 4 y 7 semanas de tratamiento. Por otra parte, dos dosis de 1.0 y 3.0 mg/kg/día, fueron administradas, teniendo en total 3 grupos de dosis. Además la indometacina a 3.0 mg/kg/día, fue administrada como fármaco de comparación. Con dosis de 1.0 mg/kg/día, se presentaron heces sanguinolentas, palidez de las mucosas y vómito, alrededor de una semana después de iniciar el tratamiento.

Cuando la dosis se incrementó a 3.0 mg/kg, se evidenció un agravamiento de los síntomas y hubo una disminución de la temperatura, incremento de la frecuencia cardíaca, heces sanguinolentas y postración. La prueba de sangre oculta en heces resultó francamente positiva y los animales murieron por peritonitis secundaria a una úlcera perforada entre el día 21 y 34.

Estos hallazgos fueron reportados en ambos fármacos, los estudios histopatológicos mostraron la presencia de úlceras localizadas en el píloro y en el duodeno, que derivaron en perforación y peritonitis. La AC produjo úlceras menos severas en el píloro. Desde el punto de vista renal hubo disminución del volumen urinario, caída en los niveles de sodio (Na), una reacción positiva a la prueba de sangre en orina, incremento del nitrógeno ureico y un incremento en el índice órgano/peso corporal. Tanto la alteración de hepática, como la degeneración hialina, aplanamiento celular tubular e infiltración eosinofílica, se asociaron a la presencia de úlcera perforada con peritonitis. En general la AC mostró una menor toxicidad que la ID y las alteraciones desaparecieron una vez que la AC se suspendió ya que con una dosis de 0.3 mg/kg no hubo alteraciones y las alteraciones se presentaron levemente con 1.0 mg/kg, se considera en este estudio que la dosis de seguridad está entre 0.3 y 1.0 mg /kg⁽³⁰⁾.

Cuadro XII. Síntomas clínicos.

Síntoma	Grupo acemetacina				Grupo indometacina				
	n	Cociente terap. (%)	Prueba Dif. Est.	Nivel de Sig. Est.	n	Cociente terap. (%)	Prueba Dif. Est.	Nivel de Sig. Est.	Prueba de "U"
Dolor	20	35.40	3.435	***	18	27.19	2.743	**	0.877'
Limitación funcional	20	25.36	2.408	*	18	0.24	0.819	n. s.	1.814'
Otras datos de inflamación	20	38.87	3.449	***	18	20.47	2.134	*	1.214'

n. s. = no significativo; * = 0.01 < p < 0.05; ** = 0.0001 < p < 0.01; *** = p ≤ 0.00; Sig. Est. = Significancia Estadística; P. Dif. Est. = Prueba de Diferencias Estadísticas (Método de Cureton).

Efectos teratogénicos: Se investigó el efecto sobre la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN), la acemetacina se evaluó *in vitro* e *in vivo* sobre su capacidad de alterar el ADN. Los estudios han evaluado principalmente la "capacidad de reparación y la síntesis conservadora de ADN", que constituyen un requisito para la proliferación de las células. La investigación se llevó a cabo con un modelo de incorporación de timidina marcada, con distintas condiciones de incubación:

El primer modelo *in vitro*, fue el de células (linfocitos) de bazo de ratón, el segundo modelo *in vivo* se realizó en 6 sujetos con poliarteritis crónica. En el estudio *in vitro*, al final, con una concentración de 5 µg/ml, no se observa influencia significativa, ni en la reparación, ni en la síntesis de ADN. Con un nivel en sangre de 10 µg/ml, que corresponde prácticamente a una sobredosificación del orden del factor 10 a 20 del preparado, se pudo constatar una ligera disminución de la reparación del ADN, (probabilidad de error < 5%), mientras que la síntesis de ADN continuó sin ser influenciada en la investigación *in vivo*⁽³¹⁾.

El efecto mutagénico se evaluó en un modelo bacteriano, donde no se afectó; ni el crecimiento, ni el desarrollo de las colonias bacterianas a diferentes dosis de acemetacina, con lo cual en este modelo no hubo efecto mutagénico detectable.

La investigación se extendió a un estudio de la teratogenicidad en ratas, con dosis de 1 a 9 mg/kg/día, tampoco hubo efectos en el desarrollo prenatal, ni alteraciones en general ni daño o muerte entre los fetos, cambios en el peso o malformaciones, sin embargo con dosis de 3 a 9 mg/kg/día, hubo cambios compatibles con la toxicidad por AINE.

En los estudios en conejos hembra embarazadas, con la dosis de 3 mg/kg/día, no hubo alteraciones. Con 9 mg/kg/día, en todos los animales de 8 a 11 semanas de embarazo se presentó hiperpnea y ésta no se modificó durante el tratamiento, disminuyó el consumo de agua y alimento, pero se recuperaron al suspender el tratamiento. Con 27 mg/kg/día de acemetacina, se agregó a los síntomas previos, postración, sedación, disminución de peso y muerte en 5 casos, en ellos hubo úlceras gástricas con perforación y peritonitis secundaria.

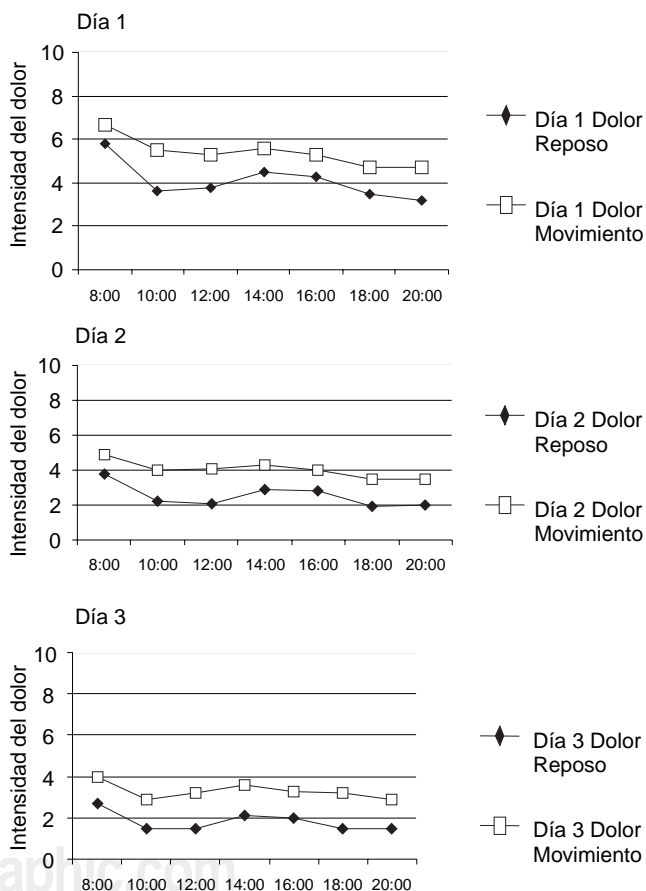
Cuadro XIII. Eventos adversos durante el tratamiento.

Eventos adversos	Acemetacina	Piroxicam
Diarrea	1	-
Flatulencia	-	1
Desórdenes gástricos	1	-
Fatiga	-	1
Somnolencia	1	1

Número de pacientes en quienes hubo eventos adversos durante el período de observación.

Los efectos en los fetos, con dosis de 3 a 9 mg/kg/día se consideraron como variaciones en rangos naturales. Con dosis de 27 mg/kg/día de acemetacina en las semanas 6 a 18 de embarazo, todos los embriones rudimentarios sufrieron resorción. El peso de los fetos y las placentas fueron bajos, pero no hubo malformaciones de los fetos a ningún nivel.

En la revisión de la toxicidad perinatal o postnatal la población, al estudiar el efecto de las dosis de 2 y 4 mg/kg/día en las crías tanto en el desarrollo perinatal y postnatal, no se evidenció ninguna alteración durante el período de gestación, alumbramiento o en la fase de lactación. En el grupo de 8 mg/kg/día, hubo 5 decesos, los fetos no fueron viables. El peso de las crías de los sobrevivientes fue menor que el peso registrado en el grupo control, pero no se evidenciaron malformaciones. Al revisar los efectos de acemetacina sobre la fertilidad se estudiaron las dosis de 1 mg/kg/día y 3 mg/kg/día, no hubo



Medición de la intensidad del dolor escala visual análoga 0-10 durante tres días, en reposo y movimiento.

Figura 13. Dolor en reposo y movimiento durante tres días de observación.

alteraciones en la fertilidad, pero en la dosis de 3 mg/kg/día, se reportaron datos de toxicidad por AINE.

El estudio en monos también apoya los resultados anteriores observándose una mejor tolerancia en esta especie. En cuanto a los efectos en la reproducción, se pudo comprobar que no tiene efectos teratogénicos, mutagénicos, ni en la fertilidad, incluso no se observaron malformaciones con las dosis más altas del fármaco de estudio. Cuando las dosis más altas fueron administradas en momentos críticos de organogénesis, los efectos sobre los embriones o los fetos fueron solamente observados en la dosis que eran letales para las madres⁽¹²⁾.

También se ha revisado el paso de la AC hacia la placenta y sus efectos sobre el conducto arterial placentario. Los conductos arteriales de los fetos obtenidos de las madres que recibieron AC o ID 4 horas antes de la cesárea, tuvieron una mayor constricción, que los conductos arteriales de los fetos obtenidos de las madres que la recibieron 24 horas antes. Los resultados muestran que el efecto de constricción del conducto arterioso ejercido por la primera fue más débil que el ejercido por la ID correlacionando con la concentración del fármaco en la sangre materna y fetal⁽³²⁾.

Los metabolitos de la AC: desclorobenzoilacetmetacina, (DBA), desmetilacetmetacina (DMA) y el desmetilclorobenzoilacetmetacina (DMBA), no mostraron ninguna actividad de toxicidad en ratas⁽³³⁾.

Efecto sobre la mucosa gástrica: Después de 3 horas de la administración de 10 mg/kg de AC oral, se presentó en la porción glandular del estómago en algunos casos una muy ligera lesión erosiva. Ninguna lesión fue más allá de 1 mm de diámetro, en cambio 8.6 mg/kg de ID, indujo una marcada lesión en la mucosa gástrica que inició 1 hora después de la administración con pico máximo entre las 3 y 5 horas, el 90% se presentó a las 3 horas.

Las lesiones intestinales causadas por AC o ID, tomaron un curso muy diferente a las lesiones gástricas. Se observaron lesiones elípticas que aparecieron en el intestino delgado, abajo del área central, llegando a su pico a las 24 horas en ambos grupos. La lesión en la mucosa cambió con el tiempo de erosiva a ulcerosa. También en el intestino grueso, ligeras lesiones ocurrieron en forma de placas amorfas vídrias y la severidad se reportó como idéntica en los dos grupos.

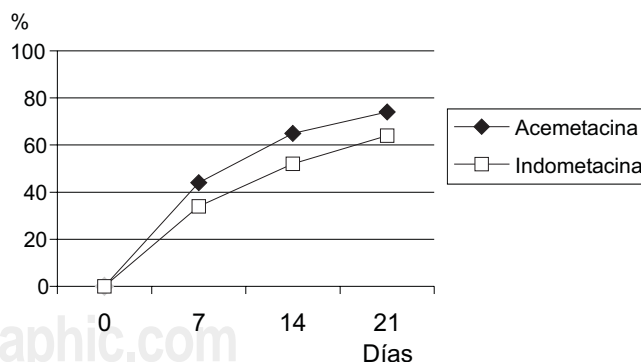
El efecto de irritación sobre la mucosa gástrica, se evaluó con la denudación del intestino. Después de perfundir por 3 horas el íleo de rata aislado, la mucosa correspondiente del 10 al 20% del peso intestinal se denudó espontáneamente en el grupo control no tratado. Cuando se trató con 3×10^{-6} M o 3×10^{-5} M de AC ésta no indujo cambios marcados en el índice de pérdida de la mucosa (%), mientras que con 3×10^{-5} M de ID significativamente incrementó el porcentaje de la pérdida de mucosa. La formación de prostaglandinas en

la mucosa gástrica del grupo control fue de cerca de 50 pg/mg de tejido, la cual fue constante en todo momento (Figura 9). La administración de 1 mg/kg de acetmetacina redujo la producción de prostaglandinas de 30.6 ± 10.1 pg/mg de tejido en 15 minutos, la cual fue sostenida por 1 hora, y el nivel fue recuperado en las siguientes 24 horas, de manera alterna, la administración de 0.86 mg/kg de ID redujo la síntesis de prostaglandinas intensamente a 8.22 ± 3.0 pg/mg de tejido, la cual fue sostenida por 5 horas y recuperada, en menor grado, 24 horas más tarde.

Finalmente ambos fármacos afectan la mucosa, en general las lesiones, fueron menores para AC que para ID con mayor posibilidad de recuperación en la primera.

De particular interés resulta destacar que la dosis con la cual se inició la aparición de lesiones, fue de 1.3 mg/kg para la (ID) y de 3.3 mg/kg para la (AC) (coincidente con la dosis de seguridad de 4 mg/kg/día). Esto se relaciona a la acción débilmente irritante de AC sobre la mucosa gástrica. Aunque se ha descrito que en realidad el efecto inhibitorio de la acetmetacina es cerca del 30%, de lo que inhibe la indometacina. Uno de los factores por el cual la ID causa más daño en la mucosa, es por su gran recirculación entero-hepática, provocando la eliminación de ID intacta o sus metabolitos por la bilis y esto ayuda al desarrollo de las lesiones, postulándose que el daño producido por acetmetacina es por la recirculación de la ID formada a partir de AC, sin embargo, en los humanos la recirculación entero-hepática es mucho menor que la observada en la rata y en el perro, influyendo en su mejor tolerancia en el ser humano⁽³⁴⁾.

El daño sobre la mucosa en humanos se efectúa evaluando la cantidad de sangre que se elimina por las heces con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (cuantificando eritrocitos marcados con cromo (CR⁵¹), pensando que la cantidad de sangre correlaciona con la presencia de lesiones sobre



Tratamiento durante 3 semanas con acetmetacina o indometacina (suma de los índices de los parámetros experimentales, respecto a la situación inicial).

Figura 14. Éxito del tratamiento.

la mucosa. Al final hay una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$) entre la ID y la AC. El promedio de pérdida total de sangre durante 7 días, fue de 12.4 ml después de administrar indometacina y de 4.5 ml después de administrar acemetacina y de 5.0 ml después de placebo (Figura 9).

En otro reporte se confirman estos resultados mostrando una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$) entre ambos fármacos. La pérdida de sangre total semanal, se cuantificó en 13.8 ml, durante el tratamiento con ID y en 6.5 ml AC⁽³⁵⁾.

Este estudio no mostró ninguna evidencia de que la AC cause pérdida de sangre por lesión a la mucosa gastrointestinal, pero este estudio fue cuestionado por la metodología utilizada⁽³⁵⁾, debido a que el método no mostraba la presencia o no de lesiones. Esto llevó a la realización de otro estudio que evaluó la acemetacina en sujetos sanos y enfermos, pero esta vez utilizando la endoscopia gastroduodenal, que es un procedimiento visual, directo, reproducible o almacenable (fotografías). El estudio incluyó 16 sujetos voluntarios sanos y el daño sobre la mucosa gastroduodenal se midió, usando una versión modificada del método descrito por Lanza, y que se ilustra en el cuadro V.

Los resultados muestran que 50 mg de ID 3 veces/día, administrados por un período de 5 días, llevaron a un daño promedio de la mucosa de; 2.0 ± 0.2 (promedio (p) \pm desviación estándar (DE)). La administración de 60 mg de acemetacina 3 v/día, sólo alcanzaron, en los mismos días de estudio, una puntuación de; 1.4 ± 0.2 ($p \pm$ DE). ($p < 0.05$).

Después de 10 días de tratamiento, en la puntuación de daño total en ambos grupos fue ligeramente menor que la observada

a los 5 días del estudio, con puntuaciones de 1.8 ± 0.3 para ID y de 1.3 ± 0.1 para AC. Las diferencias entre las dos sustancias fueron también estadísticamente significativas ($p < 0.05$). En el 5º día del estudio el daño a la mucosa bajo el tratamiento con AC ($n = 16$), en comparación con ID, fue menos pronunciado en 9, idéntico en 6 y muy pronunciado en 1. Después de los 10 días de tratamiento los hallazgos en el grupo de AC comparado con ID fueron mejor en 6 voluntarios, idénticos en 9 y peor en 1. Ambos medicamentos fueron bien tolerados por los voluntarios (Figura 10).

Función renal: Ésta es poco afectada cuando se administra AC, por su baja inhibición de las prostaglandinas, reportándose que no causa ninguna alteración en: flujo sanguíneo glomerular, índice de filtración glomerular y no parece ser causa de nefritis o necrosis papilar, que son las alteraciones más frecuentemente encontradas con los AINE que tienen una elevada potencia para inhibir prostaglandinas⁽³⁷⁾. El efecto supresivo de los AINE en la proteinuria fue observada en casos con glomerulonefritis crónica y síndrome nefrótico. El efecto aproximado en la reducción de la proteinuria en por lo menos el 50%, fue observado en 89.4% de los casos tratados con azapropazona, 52.4% de los tratados con indometacina y 25.0% de los tratados con acemetacina. Este reporte sugiere que aun en los casos graves de lesión renal con proteinuria, la AC posee un efecto lesivo muy limitado sobre la función renal, a comparación de la ID y la azapropazona, lo cual también sugiere cierta seguridad de la AC en los pacientes con problema renal que requieren utilizarla⁽³⁸⁾.

Interacción farmacológica. Se observa disminución del efecto de los antihipertensivos, por retención de sodio y agua, esto atenúa el efecto de los diuréticos y de los fármacos hipotensores. Se considera que la edad avanzada se acompaña de una capacidad disminuida para metabolizar ciertos fármacos y prácticamente cualquier fármaco puede ocasionar efectos de toxicidad.

En pacientes geriátricos son frecuentes las enfermedades reumáticas acompañadas de otros padecimientos como: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus

Cuadro XIV. Diferentes diagnósticos del estudio.

Patología	Pacientes
Bursitis y tendinitis de hombro	19
Bursitis y tendinitis de codo	11
Bursitis y tendinitis de carpo	12
Bursitis trocantérea	18

Diagnósticos y número de pacientes por diagnóstico.

Cuadro XV. Tipo de glomerulonefritis.

Nefropatía de cambios mínimos	4 pacientes
Glomerulonefritis perimembranosa	4 pacientes
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	4 pacientes
Glomerulonefritis intercapilar mínimamente proliferativa	1 paciente
Glomerulonefritis focal esclerosante	1 paciente
Síndrome nefrótico	11 pacientes

Frecuencia y tipo de glomerulonefritis.

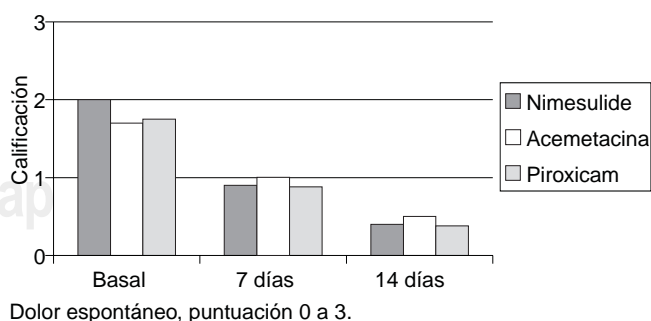


Figura 15. Dolor espontáneo.

o trastornos circulatorios, que generan una administración simultánea de diversos fármacos por lo que se sugiere en éstos vigilar los riesgos de toxicidad y los eventos adversos, los cuales suelen ser más intensos y severos^(39,40).

El riesgo de interacción con otros fármacos en esos casos proviene del alto grado de unión a proteínas (anticoagulantes e hipoglucemiantes orales), los niveles plasmáticos libres y farmacológicamente efectivos, estos últimos finalmente pueden aumentar los niveles sobre el rango normal llevando a la producción de efectos tóxicos. Recíprocamente la inhibición de la degradación metabólica puede tener el mismo resultado.

Sin embargo, los eventos anteriormente descritos pueden disminuirse en su presentación si el médico hace una correcta selección del AINE que va a prescribir⁽⁴⁰⁾. Debido a esto la AC ha sido evaluada, de manera particular, en la administración concomitante de algunos fármacos. Sin embargo, la mayoría de las interacciones farmacológicas, cuando las hay, se reportarán en los eventos adversos hallados en los estudios clínicos.

Se evaluó la interacción de AC de liberación prolongada en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva, tratados con digoxina. Al final las concentraciones de digoxina tuvieron un incremento en 10% de los niveles en sangre ($p = 0.02$), después de la administración repetida de AC; pero esta variación, en general, no tuvo importancia clínica⁽⁴¹⁾.

Otro reporte condensó la información de varios estudios, que muestran que la acemetacina, a dosis de 60 mg 3 veces/día, tuvo una interacción muy baja con diversos fármacos; fenprocoumon (estudio ciego, 3 semanas de duración, con valores de tromboplastina de 15-30%), glibenclamida 1.75 – 10.5 mg/día (doble ciego, estudio cruzado, 1 semana de duración), β -acetil digoxina 0.1 mg 3 veces/día, (estudio abierto 3 semanas de duración). Los resultados de todos los estudios indicaron que no hubo interacciones clínicas de importancia⁽⁴²⁾.

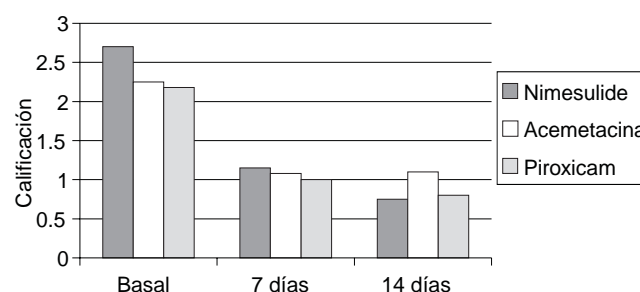
En otro estudio se muestran los resultados en 11 pacientes adultos mayores, de sexo femenino, con diagnóstico de artrosis e hipertensión arterial concomitante, tratados con metoprolol o amilorida más hidroclorotiazida. La AC se administró a dosis de 60 mg 3 veces/día y administrada por un

período de 15 días durante la exacerbación de los síntomas reumáticos, después de haber sido tratados con AC no observándose modificación de la tensión arterial⁽⁴³⁾.

En cuanto a la interacción entre AC y glibenclamida. Los resultados muestran un constante mejoramiento en el problema metabólico, durante la primera fase, en donde se consideró que obedecía principalmente a una mejor adherencia a las indicaciones de tratamiento, más que al efecto de alguno de los fármacos, además esta respuesta fue similar a la observada en el grupo tratado con glibenclamida y placebo. Como era de esperarse, el valor de la HbA_{1c} mejoró a lo largo del tiempo. La tolerabilidad fue buena, no hubo ningún malestar gástrico. Se explica la falta de interacción debido al bajo índice de unión a proteínas de la AC. Tampoco inhibe la eliminación renal de la glibenclamida como ocurre con la fenilbutazona, sin inhibición de la secreción de insulina, como ocurre con la indometacina (posiblemente por la intensa inhibición de prostaglandinas).

Hasta ahora la acemetacina se considera como un AINE seguro que puede administrarse conjuntamente con la glibenclamida, y posiblemente con otras sulfonilureas, en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁽⁴⁴⁾.

Siempre hay riesgo al mezclar un AINE con un anticoagulante, debido al estrecho índice terapéutico –Dosis Terapéutica/Dosis Tóxica– de los fármacos anticoagulantes, lo que lleva a complicaciones como es la hemorragia. En el



Dolor espontáneo, puntuación 0 a 3.

Figura 16. Dolor a la palpación.

Cuadro XVI. Parámetros de eficacia.

Parámetros de eficacia	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Significancia
Proteinuria (g/día)	6.2 ± 2.2	4.3 ± 4.0	p = 0.033
Proteína sérica total	51.9 ± 10.2	55.5 ± 10.6	p = 0.041
Fracción de albúmina sérica (%)	44.5 ± 4.4	47.4 ± 5.4	p = 0.014
Depuración de creatinina (ml/min)	87.7 ± 22.5	79.7 ± 29.0	p = 0.017

Después del tratamiento con acemetacina (180 mg/día) por 46 semanas en promedio) en 14 pacientes con varios tipos de glomerulonefritis (promedio aritmético ± desviación estándar).

cuadro VII se muestran algunos fármacos y su perfil de interacción con anticoagulantes.

La warfarina ha sido administrada concomitantemente con AC pudiéndose observar que con la administración de 25 mg de warfarina se incrementan; el TP y el TPT-A, sin embargo ni la dosis única de 60 mg, ni las dosis repetidas de 60 mg dos veces al día de AC, produjeron algún cambio significativo en la respuesta a la warfarina (Figuras 10 y 11).

Los estudios en la cinética muestran que no es mayor la alteración al utilizarlos concomitantemente. Por otra parte esos datos sugieren que la cinética de la warfarina permanece sin cambio en presencia de AC, cuya cinética se mantiene sin cambios cuando se administra concomitantemente con warfarina. Los autores concluyen que a las dosis probadas en voluntarios sanos, no se observó interacción significativa entre la AC y la warfarina⁽⁴⁵⁾.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Por sus características farmacológicas y por su mecanismo de acción los estudios clínicos se llevaron a cabo en pacientes con padecimientos reumáticos, bajo los criterios de la Sociedad Americana de Reumatología, extendiéndose a ultimas fechas para otras ramas de la medicina.

Padecimientos reumatológicos

Artritis reumatoide

En un estudio en donde se evaluó la AC en 69 pacientes con artritis reumatoide, comparando los grupos por dosis administrada, el mejor grupo fue el que utilizó 90 mg. La dosis óptima estimada fue de 60 mg en 5 casos, 90 mg en 36 casos y 120 mg en 14 casos. El tiempo de rigidez tuvo mejoría, que se observó desde la 1ª semana y continuó durante las 6

semanas de tratamiento, el dolor disminuyó ligeramente de la semana 2 a la 4, la fuerza de prensión y la velocidad de sedimentación globular, tuvieron mejoría, en las articulaciones afectadas, se observó mejoría desde las dos semanas y se mantuvo hasta la 4ª, en el edema y en el índice de actividad de Lansbury, (sin diferencia estadística significativa).

En el índice de mejoramiento global las calificaciones fueron de: mejoramiento moderado 19.7%, mejoramiento ligero y moderado 60.6% (Cuadros VIII y IX), los índices por semana se muestran en el cuadro XX. Los índices de mejoramiento para los criterios de la ARA fueron 61.5% en artritis reumatoide clásica y 57.1% en artritis reumatoide no clásica, sin diferencia estadística significativa (prueba de U). La utilidad global se evaluó en 67 casos y se calificó como; “regularmente útil” en 22.4 %, “ligeramente útil” o más en 64.2%. Al examinar la dosis final la calificación de “regularmente útil” se otorgó en el 64.3% de los casos, en el grupo de 60 mg, 66.7% en el grupo de 90 mg y 57.1% en el grupo de 120 mg, sin diferencia estadística significativa entre los grupos.

Las reacciones adversas fueron observadas en 11 casos (15.9%); “síntomas gastrointestinales” en 6 casos (8.7%), “edema” en 3 (4.3%), “alteraciones del sistema nervioso central” en dos casos (2.9%) y “otro” en 1 caso (1.4%). Sólo en un paciente las alteraciones no disminuyeron con la supresión del tratamiento, pero no se pudo establecer una relación directa al fármaco en estudio. Las alteraciones de laboratorio carecieron de importancia y la prueba de sangre oculta en heces se observó positiva en 1 caso de 37, sin embargo no hubo ningún síntoma gastrointestinal asociado y no hubo hemorragia del tubo digestivo. Hasta este momento la acemetacina ha demostrado una eficacia regular en un padecimiento, cuya piedra angular no son los AINE sino los inmunosupresores, no obstante mostró adecuados y útiles índices de mejoría⁽⁴⁶⁾.

Cuadro XVII. Éxito terapéutico en los diferentes diagnósticos.

Cuadro clínico	Éxito terapéutico			
	Muy bueno	Bueno	Moderado	Nulo
Vasculitis	2	5		
Tromboflebitis	3			
Lupus eritematoso		1	2	
Enfermedad de Reiter	1	1		
Neurodermatitis				2
Prostatitis inespecífica			2	
Periarteritis nodosa		1		
Pénfigo vulgar		1		
Dermatitis herpetiforme		1		
Número total	6	10	4	2

Valoración del éxito terapéutico del tratamiento con acemetacina 180 mg/día a cargo del médico.

OSTEOARTROSIS

Como es sabido, la osteoartritis afecta preferentemente a la población adulta. La AC fue estudiada en estos pacientes mediante un estudio clínico, abierto, que exploró el tiempo de inicio y duración del efecto analgésico del fármaco. Se incluyeron a 20 pacientes (edad promedio de 53 años) con dolor de cadera y rodilla secundario a artrosis. Se trataron con 1 cápsula de 60 mg de AC dos veces/día durante 3 días, evaluándose la intensidad del dolor en reposo y al movimiento, a través de la escala visual análoga (EVA) en donde 0 ausencia de dolor y 10 dolor insoportable. Los resultados mostraron que en el 1^{er} día, 19 pacientes tuvieron disminución del dolor en reposo (49%) y al movimiento (31%). Para el tercer día, una reducción del dolor en reposo (75%) y al movimiento (57%) fue observada en todos los pacientes (Figura 12).

Como un dato muy importante se observó que en 19 de los 20 pacientes hubo acción analgésica a las 2 horas después de haber recibido el tratamiento y este efecto se incrementó en los siguientes dos días. Ninguna diferencia se observó en la disminución del dolor (de cadera y rodilla) entre los fármacos. Ningún paciente abandonó el estudio por falla terapéutica y prácticamente no hubo ninguna reacción adversa. Se considera que el dolor por el efecto sobre el proceso inflamatorio que acompaña a esta patología (Figura 13)⁽⁵⁵⁾.

Diez pacientes en el grupo de diclofenaco y 6 en el grupo de acemetacina tuvieron eventos adversos, de hecho un paciente salió del estudio por la severidad del evento y en el grupo de acemetacina sólo un paciente reportó malestar gástrico. Éstos se muestran en el cuadro X. Llama la atención el mayor número de eventos adversos gastrointestinales en el grupo de diclofenaco.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

El efecto de este fármaco sobre la espondilitis anquilosante y coxartrosis, se puede observar en un estudio abierto, que incluyó 40 pacientes, a los que se les administró AC en un rango de dosis entre 90 y 120 mg/día, por un período de 3 semanas. En este reporte se menciona que en 82.5% de los casos después de administrar acemetacina el dolor disminuyó en 62.5% de los casos con una mejoría de la función articular y de la columna vertebral. Se reportó en un caso cefalea y en otro caso molestias gastrointestinales, que se catalogaron como irrelevantes.

En un estudio comparativo se reclutaron 64 pacientes (edad entre 29 y 79 años), divididos en dos grupos, uno de los grupos recibió 60 mg de AC 3 veces/día y el otro recibió 50 mg de ID 3 veces/día, durante 3 semanas. La frecuencia de diagnósticos se muestra en el cuadro XI. Se evaluó el dolor, estado articular (lesión, inflamación y trastornos funcionales), con la misma escala de 4 puntos, los eventos adversos secundarios y las alteraciones en los exámenes de laboratorio.

El tratamiento con acemetacina produjo en 29 de 31 pacientes una disminución del dolor (94%), para acemetacina se reportaron 26 de 32 (81%). Hubo tanto para AC como para ID, mejoría en la función articular y en la inflamación, misma que se manifestó en el día 14, en el cual la habían remitido claramente.

En un intento de exponer la evolución de todo el efecto terapéutico, para cada día del estudio se ponderó y sumó el resultado terapéutico de todos los pacientes, teniendo en cuenta todos los parámetros estudiados. Al término del estudio, la AC obtuvo un 73% de eficacia terapéutica global frente a solamente el 64% con la ID sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa (Figura 14).

No hubo alteraciones en los parámetros de laboratorio. En cuanto a los efectos secundarios, en el grupo de AC se reportan 3 y en el grupo de ID se reportan 6, llamó la atención que no hubo molestias gastrointestinales con AC⁽⁶²⁾.

Otra indicación de la AC es la artritis psoriásica, como se sabe los AC tienen sólo efecto en los síntomas relacionados en los procesos inflamatorios (dolor, inflamación y limitación funcional), por lo que se consideran útiles en este rubro, se reclutaron, 40 pacientes, a quienes se les dividió en dos grupos (n = 20 c/u), un grupo se trató con AC, 180 mg/día y el otro grupo con 150 mg/día de ID, divididas en tres tomas, por un período de 3 semanas. Al final sólo concluyeron el estudio 30 pacientes, dos del grupo de AC abandonaron el estudio (1 por agudización de los síntomas y otro por dolor gástrico). Los resultados (cocientes de mejoría) se muestran en el cuadro XII.

Se reportaron 6 eventos adversos con AC, en dos casos hubo malestar gástrico inespecífico y 2 casos presentaron vómito, pérdida del apetito, cefalea y fatiga. Hubo 6 pacientes que presentaron mejoría de sus síntomas cutáneos, en los 14 pacientes restantes. Con AC 7 casos tuvieron dolor gástrico, 3 casos presentaron vómito, diarrea, pérdida de apetito, fatiga y prurito, en 2 más hubo cefalea y en 1 caso insomnio y edema, el tratamiento tuvo que ser interrumpido en dos pacientes. Habían mejorado 11 pacientes, 7 presentaban la misma sintomatología cutánea y 2 pacientes tuvieron un empeoramiento con manifiesto incremento de las lesiones psoriásicas.

En cuanto al laboratorio con AC hubo un retardo en la velocidad de sedimentación globular (VSG) y no hubo cambios en la función hepática o renal. Con ID la VSG se aceleró y en un paciente que cursaba con dolor gástrico además presentó elevación de las transaminasas hepáticas. La evaluación del médico calificó como "Excelente" la respuesta en 11 casos tratados con acemetacina y sólo en 6 tratados con ID. En general la acemetacina fue eficaz en más del 50% de los pacientes en el manejo del dolor, la limitación funcional y en otros síntomas agregados de la inflamación⁽⁶³⁾.

No hubo alteraciones en la presión sanguínea, en el peso, ni anormalidades en los exámenes de laboratorio. Las evaluaciones de los resultados terapéuticos bajo ambos fármacos por el paciente y el médico fueron prácticamente el mismo. Hubo 3 casos de reacciones adversas, atribuibles en la fase de acemetacina y 3 en la fase piroxicam (Cuadro XIII).

OTRAS INDICACIONES

Este fármaco se ha empleado en otras indicaciones que no están relacionadas a los tejidos blandos o a articulaciones o huesos. Se describirán someramente algunas de ellas.

En un ensayo doble ciego, controlado, se comparó la eficacia y seguridad de la AC (60 mg) con: nimesulide (nimesulide 200 mg) y piroxicam (piroxicam 20 mg), que incluyó 60 pacientes quienes padecían reumatismo de partes blandas, excepto fibromialgia y los que estaban recibiendo esteroides (Cuadro XIV).

Se estimó el “dolor en reposo”, “movilización” y “palpación”, así como también, en “rubor” e incremento de la “temperatura local”. Las mediciones se hicieron el primer día, a los 7 y a los 14 días de tratamiento. Con la misma escala se hizo una ponderación de la tolerancia y de la eficacia terapéutica global (Figuras 15, 16, 17 y 18).

Los resultados mostrados en las figuras, revelan que la eficacia es similar en los tres grupos: Nimesulide 80%, piroxicam 80% y acemetacina 75%.

Al final se observó que en los parámetros de dolor espontáneo, movimiento y palpación no hubo diferencia entre los grupos, a los 7 y 14 días. Los tres fármacos mostraron de manera similar buenos resultados terapéuticos ya que en un curso de 14 días lograron la normalización entre el 75 y 80% de los pacientes tratados.

El registro de los eventos adversos mostró cierta diferencia entre los tres fármacos, en el grupo tratado con piroxicam 7 pacientes (35%) presentaron algún efecto adverso, destacándose de ellos; tres con epigastralgia y uno con vi-

sión borrosa, también presentaron efectos indeseables 3 pacientes del grupo tratado con nimesulide y 2 pacientes en el grupo de acemetacina (cefalea y diarrea), esta diferencia fue estadísticamente significativa, principalmente entre el piroxicam y los otros fármacos ($p < 0.05$).

Al final no se observan diferencias entre los fármacos con respecto a la eficacia, aunque sí hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos a favor de la AC. A pesar de tener perfiles semejantes en eficacia, ésta mostró tener una buena tolerabilidad gástrica, a diferencia de los fármacos de comparación, en los cuales el nimesulide presentó cuadros más característicos de la irritación gástrica, común en el uso de los AINE y el piroxicam además de tener un perfil semejante a nimesulide agregó otros síntomas. Con respecto a AC, los que llamaron la atención fueron cefalea y diarrea, que no son los comúnmente asociados a los AINE⁽⁶⁶⁾.

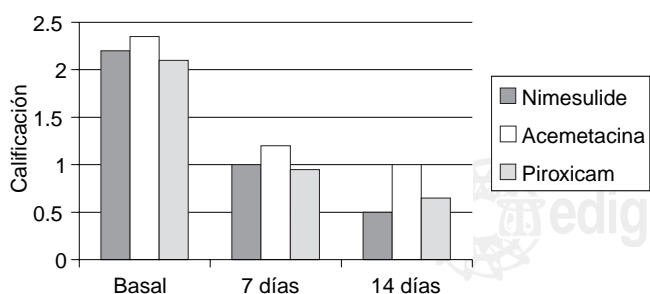
Efectos sobre la glomerulonefritis. Otras indicaciones incluyen por ejemplo la evaluación de la AC en el tratamiento de la glomerulonefritis, donde se pretende básicamente detener la proteinuria.

Catorce pacientes que sufrían de glomerulonefritis fueron tratados con acemetacina 180 mg/día vía oral por 46 semanas (rango entre 32 a 52 semanas) (Cuadro XV).

Para evaluar la eficacia el principal parámetro fue la proteinuria, proteína sérica total y el relativo mejoramiento de la albúmina sérica durante el tratamiento con acemetacina (Figuras 19 y 20).

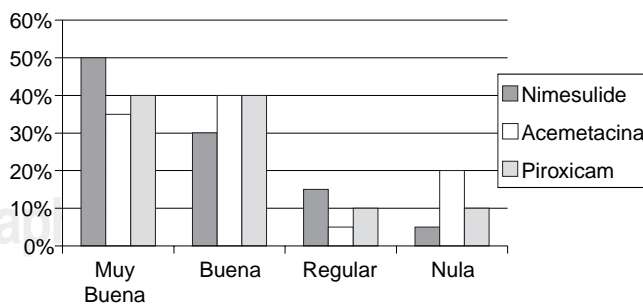
Al inicio del estudio 11 de los 14 pacientes presentaban síndrome nefrótico y al final sólo 7 lo presentaron. El examen histológico no mostró cambios en 6 pacientes, mientras que en 3 y 5 respectivamente, hubo un ligero o moderado, a marcado deterioro. A pesar del mejoramiento del síndrome nefrótico, la función renal se deterioró, como se refleja por una significativa disminución en el promedio de depuración de creatinina para cerca del 10% comparado con la basal (Cuadro XVI).

En general la AC fue bien tolerada. Durante el período de tratamiento aunque 9 de 14 pacientes experimentaron algún



Dolor espontáneo, puntuación 0 a 3.

Figura 17. Dolor al movimiento.



Dolor espontáneo, puntuación 0 a 3.

Figura 18. Resultados globales de eficacia.

evento adverso en ocasiones aisladas. Muchos de éstos involucraron el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central. Aparte de un paciente, quien suspendió el tratamiento debido a los eventos adversos en especial gastralgia después de 32 semanas de tratamiento, las reacciones adversas fueron generalmente ligeras y no requirieron mediciones en particular. Dado que todos los pacientes estaban recibiendo diuréticos u otros fármacos, la relación causal de esos eventos adversos con el tratamiento quedó incierto en muchos de los casos.

Estos descubrimientos muestran que los pacientes con síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis, el AINE AC oral en una dosis diaria de 180 mg día por un período de 46 semanas significativamente mejoró la proteinuria, pero no la función renal⁽⁶⁷⁾.

Otro estudio evaluó el empleo de AC en pacientes con glomerulonefritis crónica y síndrome nefrótico. Este estudio se basó en observaciones previas en que utilizando ID en la glomerulonefritis crónica había una reducción de la albuminuria. Sin embargo, ésta volvía a aparecer en cuanto se suspendía el tratamiento, pero no era posible usar la ID por tiempo prolongado debido a que ésta causa un franco deterioro de la función renal. Por las características reportadas para AC, este estudio fue realizado para evaluar a la acemetacina en esta indicación.

Se incluyeron finalmente 22 sujetos, hubo 18 casos con nefritis glomerular crónica y síndrome nefrótico en 4 casos. Se evaluó el mejoramiento en la albuminuria, basados en la disminución antes y después del tratamiento, se calificó con una escala de 5 grados: 1 mejoramiento = disminución en menos del 50%, 2 ligero mejoramiento = disminución entre el 49 al 25%, 3 sin cambio = disminución de no más del 24% a incremento en no más del 24%, 4 deterioro = incremento de más del 25%.

La función renal se evaluó con una depuración de creatinina comparando los valores antes y después del tratamiento también calificado con una escala de 5 grados; 1 mejoramiento =

mejoramiento no menor del 50%, 2 ligero = mejoramiento entre 49 a 50% de mejoramiento, 3 sin cambio = no más del 24% a deterioro de no más del 24 %, 4 deterioro = incremento de no más del 25%, 5 normal, sin cambio, valores antes y después de administrar 80 ml/minuto o más.

El grado de mejoramiento fue evaluado por el investigador y lo calificó en 6 grados: 1 = marcado mejoramiento, 2 = mejoramiento, 3 = ligero mejoramiento, 4 = sin cambio, 5 = deterioro, 6 = imposible de evaluar. El grado de utilidad fue calificado en 4 grados; 1 = útil, 2 = ligeramente útil, 3 = no pienso que sea útil, 4 = indeseable. La dosis comenzó con 60 mg/día dos veces/día (mañana y noche), y posteriormente se ajustó incluso a 90 mg/día, (mañana, mediodía y noche).

El período de administración fue de 1 mes a 18 meses (promedio 4.3 meses). Con respecto al mejoramiento en la albuminuria, hubo 5 casos de mejoramiento, 4 casos de ligero mejoramiento, 11 casos de ningún cambio y 1 caso de deterioro, los índices de mejoramiento encontrados fueron de mejoramiento o mejor 23.8%, ligero mejoramiento o mejor 42.9%. Cuando la función renal fue considerada en vista de las 24 horas el cambio en la creatinina, 4 casos de deterioro, los cuales mostraron 25% o más del valor antes de la administración. En el grado de albúmina, plasma y orina no hubo diferencias entre las dosis. El índice de mejoramiento en el número de eritrocitos en la orina fue del 35.0%. El BUN; la creatinina, el potasio plasmático y la presión sistólica se elevaron discretamente, sin requerir ningún manejo adicional. Los síntomas que se consideraron como eventos adversos fueron: 6 (de 22 casos) que presentaron malestar gástrico. No hubo cambios en las pruebas de laboratorio. Con respecto a la utilidad, la AC se calificó útil en 5 casos, ligeramente útil en 5 casos, no particularmente útil en 7 e indeseable en 4, el índice de utilidad fue: útil o mejor en 23.8%, ligeramente útil o mejor en 47.6%.

De los datos mostrados arriba se concluye que la acemetacina tiene un efecto en reducir la albúmina en orina de manera similar a la ID pero a pesar de que causa un

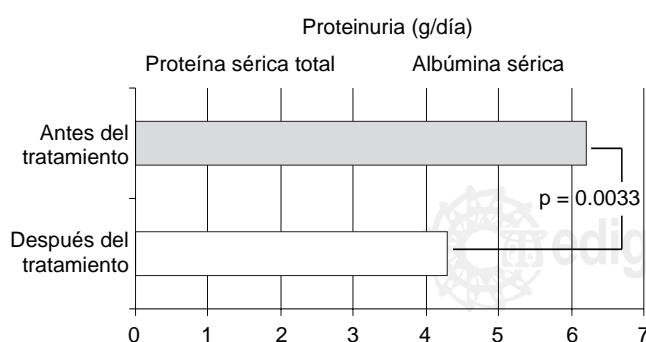


Figura 19. Albúmina sérica durante el tratamiento con acemetacina.

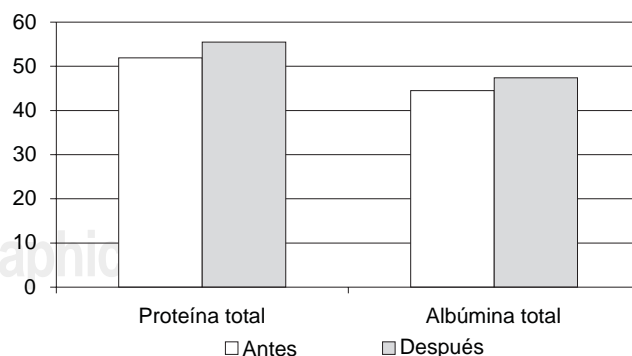


Figura 20. Incremento de la concentración de la proteína sérica total y de albúmina.

deterioro de la función renal, es posible usarlo en casos bien seleccionados⁽⁶⁸⁾.

VASCULITIS Y TROMBOFLEBITIS

La eficacia antiinflamatoria y analgésica resultó intensa en 7 casos con vasculitis y en los 3 casos con tromboflebitis. La eficacia fue entre buena y muy buena en la periarteritis nodosa, enfermedad de Reiter y en pacientes con pénfigo vulgar o dermatitis herpetiforme. El efecto terapéutico fue poco satisfactorio en lupus eritematoso, uretritis o prostatitis no específica e insatisfactoria en los casos de neurodermatitis (Cuadro XVII).

Los efectos economizadores de cortisona fueron muy manifiestos en la vasculitis, enfermedad de Reiter, pénfigo vulgar, así como en la periarteritis nodosa⁽⁷¹⁾. Se ha estudiado también en: periartrosis escapulo humeral, gonartrosis degenerativa, ataques agudos de gota, en la prevención de las osificaciones heterotópicas después de artroplastia primaria.

PADECIMIENTOS NO REUMATOLÓGICOS

Se ha estudiado el empleo de la AC en padecimientos no reumatológicos tales como en la foliculitis postular eosinofílica, en los síntomas relacionados a la episiotomía, y para mejorar la cicatrización de heridas postoperatoria⁽⁷⁷⁾, en la profilaxis y tratamiento del edema oral y maxilar, después de la cirugía y para el manejo de los síntomas de la extracción dental⁽⁷⁸⁾.

De igual forma se ha empleado con éxito en ensayos realizados, en pacientes con procesos inflamatorios de origen infeccioso de las vías respiratorias.

Finalmente se analizarán dos estudios efectuados en 2,190 pacientes mexicanos con procesos inflamatorios de origen odontológico. Una dosis de 60 mg 2 a 3 veces/día (120-180 mg/día) reportándose que la AC tiene un efecto manifiesto y muy benéfico en el manejo del dolor⁽⁸¹⁾.

En otro estudio se reclutaron 5,672 pacientes válidos para tolerabilidad y 5,525 pacientes para eficacia. Diagnosticados con esguinces o traumatismos 1,829 (33.1%), osteoartritis 1,136 (20.6%) y artritis reumatoide 953 (17.2%).

El sexo femenino predominó en los pacientes portadores de artritis reumatoide, osteoartritis y fibromialgia ($F = 592$ vs $M = 359$ y $F = 769$ vs $M = 365$, $F = 189$ vs $M = 137$ respectivamente), mientras que el masculino representó la mayor parte de los pacientes con esguinces o traumatismos y espondilitis anquilosante ($M = 1031$ vs $F = 793$, $M = 75$ vs $F = 63$ respectivamente).

La impresión general de los médicos acerca de la respuesta terapéutica para dolor fue; "Muy buena y Buena" en 5,263 (95.2%) pacientes y para inflamación fue; "Muy Buena y Buena" en 5,222 (94.5%) pacientes, a lo largo del estudio. La respuesta al tratamiento por el paciente

fue calificada como "Muy buena y Buena" en 5,203 (94.1%) pacientes. Específicamente hablando de los diferentes diagnósticos, observamos que la mejor respuesta analgésica se obtuvo en los pacientes con esguinces y traumatismos: MB 1,829 (61.7%) y B 657 (35.9%); fibromialgia: MB 193 (57.4%) y B 125 (37.2%) y espondilitis anquilosante: MB 79 (57.2%) y B 52 (37.7%). La respuesta antiinflamatoria de esguinces y traumatismos en 1,179 (64.5%) pacientes fue MB, en comparación con enfermedades reumáticas inflamatorias como artritis reumatoide en 516 pacientes (73%) y en espondilitis anquilosante en 54.1 (52.9%) pacientes, que obtuvieron un beneficio entre un 10-12% menor.

En relación con la tolerabilidad, de los 5,672 pacientes incluidos para este fin, observamos que la tolerabilidad fue MB en 3,070 (54.1%), B en 2,090 (36.8%) y R en 228 (4%) pacientes. Las dosis utilizadas fueron: 90 mg/día en 641 (11.30%), 120 mg/día en 2,487 (43.84%), 180 mg/día en 2,341 (41.28) y otra dosis en 203 (3.58%). La tolerabilidad por dosis fue MB en 337 (52.6%) pacientes para 90 mg, en 1,397 (55.4%) para 120, y en 1,262 (53.9%) para 180 mg. La dosis más utilizada y mejor tolerada fue la de 120 mg/día.

Los eventos adversos identificados en el tubo digestivo, no rebasaron valores mayores al 6.2% a lo largo del estudio; dispepsia, gastritis y náusea, fueron las manifestaciones secundarias más frecuentes. La dispepsia fue el síntoma más común en 177 (3.12%) pacientes otros eventos adversos fueron menores al 1.5 %. Los resultados muestran una buena respuesta terapéutica analgésica/ antiinflamatoria, con buena tolerabilidad en pacientes portadores de patología inflamatoria musculoesquelética, ya sea reumática o traumática con pocos eventos adversos gastrointestinales⁽⁸²⁾.

Finalmente el concepto de que la AC es un pro-fármaco que actúa a través de la inhibición preferencial de la COX-2, creó dos expectativas antagónicas; 1. causa menos lesión en la mucosa gástrica al momento de absorberse y se asocia a menos eventos adversos por la inhibición más selectiva de la COX-2 sin alterar COX-1, y 2. que el efecto terapéutico dependía únicamente de la formación de AC a cantidades significantes de ID. Sin embargo, cuando los estudios se desarrollaron, la primera expectativa se aclaró y fue comprobada, ya que la AC se absorbe casi sin ninguna transformación y por sus características de acción siempre causó un menor número de efectos adversos.

En cuanto a la segunda, algunos modelos experimentales demostraron que finalmente no se comprueba que el efecto terapéutico de la AC dependa únicamente de su biotransformación a ID, ya que el efecto en modelos muy específicos donde no había procesos metabólicos, que afectaran la transformación de acemetacina, ésta por sí misma demostró tener efecto, incluso superior al de la

indometacina, al final también se postula que; la síntesis de ID a partir de la degradación de AC, puede tener un efecto terapéutico agregado.

La acemetacina actúa a través de su efecto sobre la vía del ácido araquidónico, en la síntesis de prostaglandinas, pero se ha dilucidado que tiene efecto preferencial sobre la COX-2 (inducida por fenómenos de daño celular) sin afectar en gran medida la COX-1 (involucrada en el metabolismo celular normal), además se ha descrito efecto sobre algunas otras sustancias relacionadas al fenómeno inflamatorio. Por su característica para actuar preferencialmente sobre la COX-2, el perfil, de eficacia y seguridad es amplio.

Los estudios clínicos han dado una clara y variada evidencia del efecto clínico que este fármaco provoca en las diferentes condiciones patológicas que se acompañan básicamente de fenómenos inflamatorios.

Cuando se hace un análisis crítico y objetivo debemos plantearnos ciertos marcos de referencia donde el fármaco

deberá mostrar que en verdad posee las propiedades mencionadas, que la respuesta clínica es adecuada a las expectativas y que su utilidad es verdadera.

Por lo que podemos concluir que la acetametacina es una alternativa terapéutica por:

- Tratar la inflamación de manera eficaz.
- Tratar eficientemente el dolor y la fiebre de origen reumático y no reumático.
- Disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a AINE.
- Producir un ahorro de analgésicos alternos.
- Disminuir el tiempo/hombre en la atención de enfermos con padecimientos inflamatorios/dolorosos.
- Facilita la adherencia al tratamiento.
- No consume más recursos económicos por: Fácil posología y administración. Rápido inicio de acción y su bajo costo.

REFERENCIAS

1. Donate MG, Van Den Eeckout E, Van Den Bossche W, Sandra P. Capillary zone electrophoresis and micellar electrokinetic chromatography of some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1993;3:197-201.
2. Mathies H, Wolff E. Study of the dose-reducing effect of acemetacin on prednisolon. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1438-1440.
3. Boltze KH, Brendler O, Jacobi H, Opitz W, Raddatz S, Seidel PR, Vollbrecht D. Chemical structure and anti-inflammatory activity in the series of substituted indole-3-acetic acids. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1314-1325.
4. Honba K, Yamada T, Yoneda M, Ohkawa Y, Nagai H. Physicochemical properties and stabilities of acemetacin (k-708). *Iyaku-hin Kenkyu* 1982;13(1):323-333.
5. Anonymous. Efficacy and tolerance as a demand-not as a contradiction: rantudil, rantudil forte, antirheumatic agent, antiphlogistic agent. *Wiss Zentralbuero DFA Tropon-PMI-Pharm-and Medical-Information-Verlags-GMBH*. 1984.
6. Jacobi H, Breier P, Dell HD. Anti-inflammatory action of acemetacin. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1326-1347.
7. Jacobi H, Dell HD. On the pharmacodynamics of acemetacina. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1348-1362.
8. Dell HD, Doersing M, Fiedler J, Fischer W, Jacobi H. Analytical methods and *in vitro* studies with acemetacin. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1362-1370.
9. Dell HD, Doersing M, Fischer W, Jacobi H, Kamp R, Koehler G, Schoellnhammer G. Metabolism and pharmacokinetics of acemetacin in man. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1391-1398.
10. Kabuto S, et al. Studies on metabolic fate of acemetacin (k-708) in rats; absorption distribution and excretion of glycolic ester moiety of acemetacin. *Jpn Pharmacol Ther* 1982;10(1):39-48.
11. Arita T, Miyazaki K, Kohri N, Saitoh H. The behavior in gastrointestinal tract and biliary excretion of acemetacina. *J Pharm Soc Jpn* 1982;102(5):477-483.
12. Jacobi H, Dell HD. Toxicology of acemetacina. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1398-1417.
13. Dell HD, Doersing M, Fischer W, et al. Biochemical studies on acemetacin; Experimental tests in animals. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1371-1383.
14. Jones RW, Collins AJ, Notarianni J, Sedman E. The comparative pharmacokinetics of acemetacin in young subjects and elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(5):543-545.
15. Kageyama T, Sugahara Y. Blood plasma concentration and urinary excretion of acemetacin after repeated administration to healthy subjects. *Jpn Pharm Ther* 1981;9(9):107-120 (3593-3606).
16. Simkin PA, Pizzorno JE. Synovial permeability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22(7):689-695.
17. Koehler G, Tressel W, Dell HD, Pelster B. Pharmacokinetics of acemetacin in synovial fluid, synovial membrane, muscle, and bone of patients with several forms of arthritis. *Topics in arthritis and rheumatism*, Ed. Pelster B., Raven press, New York: 1994: 5-8.
18. Dell HD, Beckermann B, Doersing M, Fischer W, et al. Retard effect of acemetacin from a commercial preparation-kinetics in humans after single and multiple application. *Arzneimittelforschung* 1986;36(4):747-752.
19. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDS in analgesia. *Drugs* 1996;52(suppl 5):13-23.
20. Weillin Xie, Robertson D, Simmons DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Development Research* 1992;25:249-265.
21. Grossman CJ, Wiseman J, Lucas FS, Trevethick MA, Birch PJ. Inhibition of constitutive and inducible cyclooxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDS and COX 2 inhibitors. *Inflamm Res* 1995;44(6):253-257.
22. Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibition of isoforms of cyclooxygenase (cox-1, cox-2) in chronic inflammation. *Inflamm Res* 1998;47(2):79-85.

23. Kawai S, Nishida S, Kato M, Furumaya Y, Okamoto R, Koshino T, Mizushima Y. Comparison of cyclooxygenase-1 and -2 inhibitory activities of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs using human platelets and synovial cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 347(1):87-94.
24. Tavares IA, Bennett A. Acemetacin and indometacin: differential inhibition of constitutive and inducible cyclo-oxygenases in human gastric mucosa and leukocytes. *Int J Tissue React* 1993;15(2):49-53.
25. Pelster B. Inhibition of PGE 2 synthesis *in vivo* by acemetacin and indomethacin. *Topics Arthritis Rheum* 1995;2:7-8.
26. Tavares IA, Bennett A. Acemetacin inhibits cyclooxygenase in human gastric mucosa less than in leukocytes. *Topics in arthritis and rheumatism*, Ed. Pelster B, Raven Press, New York. 1994:1-4.
27. Holland SM, Gallin JI. Trastornos de los granulocitos y monocitos. Capítulo No. 62, de Principios de Medicina Interna Vol. I. 14^{va} Edición 1998:398-409.
28. Hascelik G, Ercis S, Hascelik Z. Acemetacin as an inhibitor of neutrophil chemotaxis among the NSAID family. *Top Arthritis Rheum* 1995;2:5-6.
29. Felzenzwalb I, Asad NR, Alcantara-Gomes R. Antioxidant capacity of cyclo-oxygenase and lipoxygenase inhibitors. *Braz J Med Biol Res* 1987;20(6):873-875.
30. Tanaka M, Kakishita T, Kato Y, et al. Subacute toxicity study of acemetacin (k-708) in dogs. *Pharmacometrics* 1981;22(5):685-708.
31. Tuschl P, Wottawa A, Heiter A, Tausch G. Influence of acemetacin on DNA repair and DNA synthesis *in vitro* and *in vivo*. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1418-1421.
32. Ota T, Tsuruta T, Yoshimura M, Kobayashi F. Placental passage and ductus-constricting effect of acemetacin in rats. *J Toxicol Sci* 1984;9(3):296.
33. Okubo M, Tsuruta T, Kato, et al. Acute toxicity study of acemetacin and its metabolites. *Pharmacometrics* 1981;22(5):657-664.
34. Nakamura M, Yoshinaka Y, Suzuki H, Wada Y. Irritative effects of acemetacin and indomethacin on the gastro-intestinal tracts of rats. *Folia Pharmacol Jpn* 1981;78(5):511-519.
35. Uthgenannt H, Havemann R, Mohing W, et al. The influence of acemetacin and indomethacin on gastrointestinal blood loss in normal volunteers and rheumatic patients. *Arq Bras Med* 1986;60(6): 527-530.
36. Mueller P, Dammann GH, Simon B. Gastroduodenal tolerability of indomethacin and acemetacin. An endoscopic study in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1986;36(2):269-270.
37. Bernhard I, Reehziegler H, Zuendorf P, Bernuth K Von. Inhibition of renal cyclooxygenase activity by NSAIDS. 6th Int Conf Prostaglandins Rel Comp, Florence, Italy, 1986:43.
38. Motohashi N. Experimental and clinical studies on the effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on glomerular proteinuria. *Tokyo Jikeikai Med J* 1986;101(4):679-698.
39. Duerrigl TH. Multimorbidity in rheumatic patients and subsequent drug interactions-especially in older people. Second International Symposium on Etofenamate, Athen 17-19. 1983:108-111.
40. Thebud-Lassak R, Reehziegler H. Non-steroidal anti-inflammatory agents in the elderly. *ZFA (Stuttg)* 1989;65(25):615-620.
41. Zoeller B, Bernuth K Von, Reehziegler H. Effect of acemetacin on digoxin plasma concentration. XVIITH ILAR Congress Rheumatology. Rio de Janeiro, Brasil. 17-23. 1989:275.
42. Dullenkopf B, Thebud-Lassak R, Reehziegler H. Interaction studies with acemetacin. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(suppl 4):82.
43. Moura D. Interactions of nonsteroidal antiphlogistics with antihypertensive drugs. *Int Symp Newer Aspects Rational Antirheumatic Ther*, Funchal, Pt, 1984.
44. Haupt E, Hoppe Fk, Reehziegler H, Zuendorf P. Possible interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral antidiabetic agents: acemethacin and glibenclamide. *Z Rheumatol* 1987; 46:170-173.
45. Ridell J, Silke B, Jeffers L, Wickens CJ, Sedman E, Notarianni LJ. Effect of acemetacin on the anticoagulant action of warfarin in healthy volunteers. *Focus on Acemetacin, Congress of Rheumatology, Barcelona, 1993:23-27.*
46. Shiokawa Y, Nobunagawa T, Ofuji M, Ohara A, et al. Clinical study of acemetacin (k-708) in rheumatoid arthritis. *Jpn J Pharm Ther* 1981;9(4):359-375.
47. Spechtmeyer H. Long-term trials with acemetacina. *Int Symp Newer Aspects Rational Antirheumatic Ther*, Funchal, Pt, 1984.
48. Stroehmann I. Acemetacin therapy in inflammatory rheumatic diseases: results of a double-blind study. *Therapiewoche* 1986;36(43): 4450-4455.
49. Badia-Flores J, Munoz Barradas F. The treatment of rheumatoid arthritis with acemetacin and indomethacin. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1433-1437.
50. Heiter A, Tausch G, Eberl R. Comparison of acemetacin with indomethacin in a controlled double blind study on patients suffering from rheumatoid arthritis. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1427-1433.
51. Heiter A, Tausch G, Eberl R. Results of a long-term study with acemetacin in the therapy of patients suffering from rheumatoid arthritis. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1460-1463.
52. Iwata H, Nagaya I, Matsui N, Ohkaya M, Miyashita N. Investigation on long-term administration of acemetacin in rheumatoid arthritis. *XIth Eur Congress Rheumatology, Athens, Greece, 1987:F-147.*
53. Miehle K, Pfannenstiel P. Acemetacin and indomethacin in patients with rheumatoid arthritis during control by joint-scintigraphy. *Therapiewoche* 1987;37(28):2727-2733.
54. Schroeder M, Chow W, Pfannenstiel P. Acemetacin and indomethacin in patients with chronic polyarthritis: a double-blind study using joint scintigraphic controls. *XVth International Congress Rheumatology, Paris, 21-27.06. 1981:1-4.*
55. Siegmeth W, Broll H, Schragl F. Acemetacin in treatment of painful arthrosis. *Wien Med Wochenschr* 1984;134(22):505-508.
56. Kuecukoglu S, Turan B, Ceylan S, Dogan M. Comparison of etodolac and acemetacin in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Europe* 1995;24(suppl 3):329.
57. Kuecukoglu S, Turan B, Ceylan S, Dogan M. Comparison of etodolac and acemetacin in the treatment of knee osteoarthritis. *Top Arthritis rheuma* 1995;2:17-22.
58. Wietfeld K, Bernard I, Ruebsamen B, Reehziegler H. Therapy with acemetacin and diclofenac in patients with degenerative joint disease. *Med Welt* 1986;37(34-35):1073-1076.
59. Bird HA, Grant M, Hopkins R, Sedman E, Webb FWS, Wojtulewski J. Acemetacin and naproxen in the treatment of elderly patients suffering from Osteoarthritis. *Br J Clin Res* 1992;3:77-84.
60. Pelster B. Acemetacin in osteoarthritis. *Focus on Acemetacin, Congress of Rheumatology, Barcelona, 1993:17-21.*
61. Hopkins R, Bird HA, Grant M, Sedman E, Webb FWS, Wojtulewski J. Acemetacin and naproxen in the treatment of elderly patients suffering from osteoarthritis. *Focus on Acemetacin, Congress of Rheumatology, Barcelona, 1993:5-9.*
62. Kronhagel R. Clinical results of a double blind study with the new antirheumatic agent acemetacin. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a): 1445-1448.
63. Lonauer G, Wirth W. Controlled double blind study on the efficacy and tolerability of acemetacin and indomethacin in the therapy of psoriatic arthritis. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1440-1444.
64. Schattenkirchner M, Kellerer G, Krueger K. Single-blind, crossover comparison study with acemetacin and diclofenac. *Therapiewoche* 1986;36(51):5276-5283.
65. Reiter W, Pilger A. Ankylosing spondylitis: a comparison of acemetacin and piroxicam. *Therapiewoche* 1984;34(52):7209-7215.

66. Scheines EJ P, Prado-Isla LH DE. Double-blind controlled trial of acemetacin, nimesulide and piroxicam in soft tissue rheumatism. *Prensa Med Argent* 1996;83(6):584-587.
67. Pelster B. Acemetacin in the treatment of glomerulonephritis. *Ilar Congress of Rheumatology*, Singapore, 1997:1.
68. Tsuchida H, Yamamoto S. Clinical study of acemetacin on patients with chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Jpn J Clin Exp Med* 1984;61(11):299-308.
69. Mitani S, Nakano S, Chien H. Experience with long-term application of acemetacin (k-708). *Jpn J Pharmacol Ther* 1981;9(3): 1151-1163.
70. Bach GL. Clinical results of a double-blind study of the non-steroidal anti-rheumatic agents acemetacin and indomethacin. *Rheumamedizin* 1982;4(2):78-83.
71. Meyer-Rohn J. Indication of acemetacin in dermatological diseases. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a):1458-1459.
72. Amako T, Ogawa N, Iwabuchi T. Clinical evaluation of acemetacin in periarthritis scapulohumeralis double blind comparative study with indomethacin. *Jpn J Pharmacol Ther* 1981;9(5): 2157(439).
73. Shimazu A, Hirohashi K. Clinical study of k-708 (acemetacin) on degenerative gonarthrosis knee. *Jpn J Pharm Ther* 1981;9(11): 323-343.
74. Doerfler H. Therapy of acute gout attacks with acemetacin. *Therapiewoche* 1985;35(11):1161-1166.
75. Erggelet C, Ogon M, Schaffner J. Prophylaxis with acemetacin to prevent heterotopic ossifications after primary hip joint arthroplasty. *Topics in Arthritis and Rheumatism*, ed. Pelster B., Raven Press, New York. 1994:17-21.
76. Nishijima S, Sugiyama T, Nakagawa M, Odake T, Takaishi K. Two cases of eosinophilic pustular folliculitis treated by acemetacin. *J Dermatol* 1994;21(10):779-782.
77. Szabados T. Double-blind trial of acemetacin and phenylbutazone for pain and inflammation after episiotomy. *Med Welt* 1986;37(21): 703-706.
78. Schmetzer. Prophylaxis and therapy of postoperative edema with acemetacin in oral, jaw and facial surgery. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1987;11:454-459.
79. Kitamoto O, Kobayashi H, Kaji M, Kashiwagi S, et al. A clinical study on the effect of k-708 (acemetacin)-a double blind comparative study with ibuprofen in upper respiratory tract inflammation with fever. *J Jpn Assoc Infect Dis* 1981;55(9): 614-629.
80. Neugirg R, Penners R. Clinical trials with acemetacin on children and adolescents. *Arzneimittelforschung* 1980;30(8a): 1451-1454.
81. Herrera-Gómez L, De la Selva S y cols. Estudio clínico abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de la acemetacina en los procesos inflamatorios de origen odontológico. *Revista Para la Salud* 2001;6(51):44-56.
82. Bori-Segura G, Torres-GR A, Herrera-Gómez L, Olguín-Urbe J. Etapam. Efficacy and tolerability of acemetacin, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in Mexican patients, result of the ATA-PAM study. *Proc West Soc* 2002;45:104-107.

