

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO**

Facultad de Medicina

Título:

FARMACOLOGÍA DEL DOLOR: AINES

Unidad de Aprendizaje: Farmacología

Programa educativo: Médico Cirujano

Espacio educativo: Facultad de Medicina

Responsable de la elaboración:

M.A.M. Ricardo Paulino José Gallardo Díaz



Los *cuatro signos cardinales* de la inflamación fueron descritos por Paracelso (1493-1521C)

CALOR

RUBOR

TUMEFACCIÓN

DOLOR

PÉRDIDA DE FUNCIÓN

INFLAMACIÓN

- Cuando se produce una rotura de la piel o de las mucosas, los microorganismos pueden pasar del medio externo al interno. Como reacción y en un intento de localizar al agente invasor, se produce una reacción en el tejido conectivo vascularizado que se denomina *inflamación*
- Acúmulo de fluidos y leucocitos en el espacio extravascular

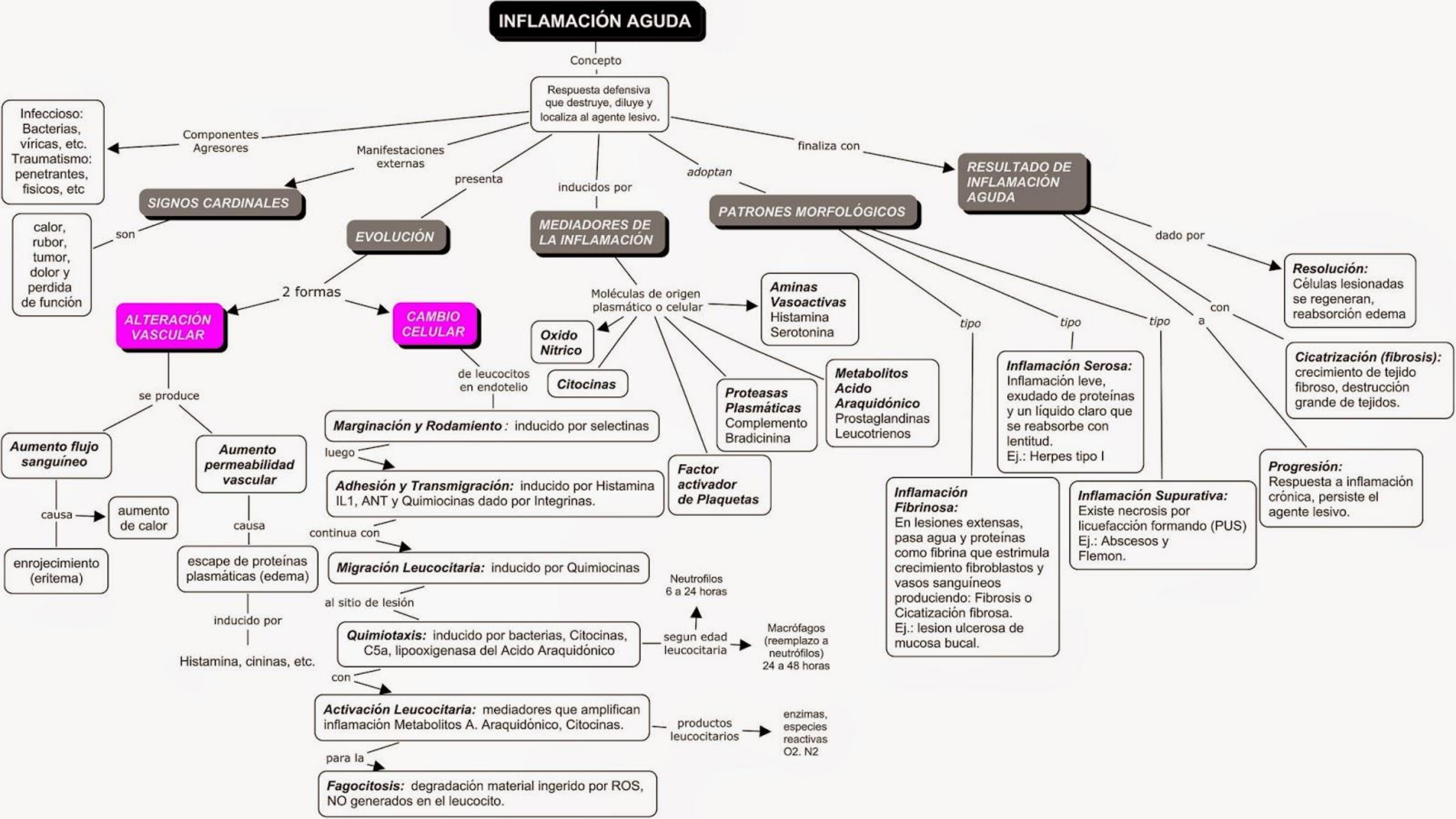
LA INFLAMACIÓN PUEDE SER ORIGINADA POR:

- Factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea)
- Factores exógenos como lesiones por agentes:
 - mecánicos (corte, etc),
 - físicos (quemaduras), químicos (corrosivos),
 - biológicos (microorganismos)
 - inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad).
- Por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados.

CONSECUENCIAS DE LA INFLAMACIÓN

- Resolución con retorno a una estructura y función normales
- Supuración con formación de absceso
- Hinchazón con regeneración de tejido especializado o fibroso formando una cicatriz
- Persistencia del agente causante, haciéndose el proceso crónico

INFLAMACIÓN AGUDA

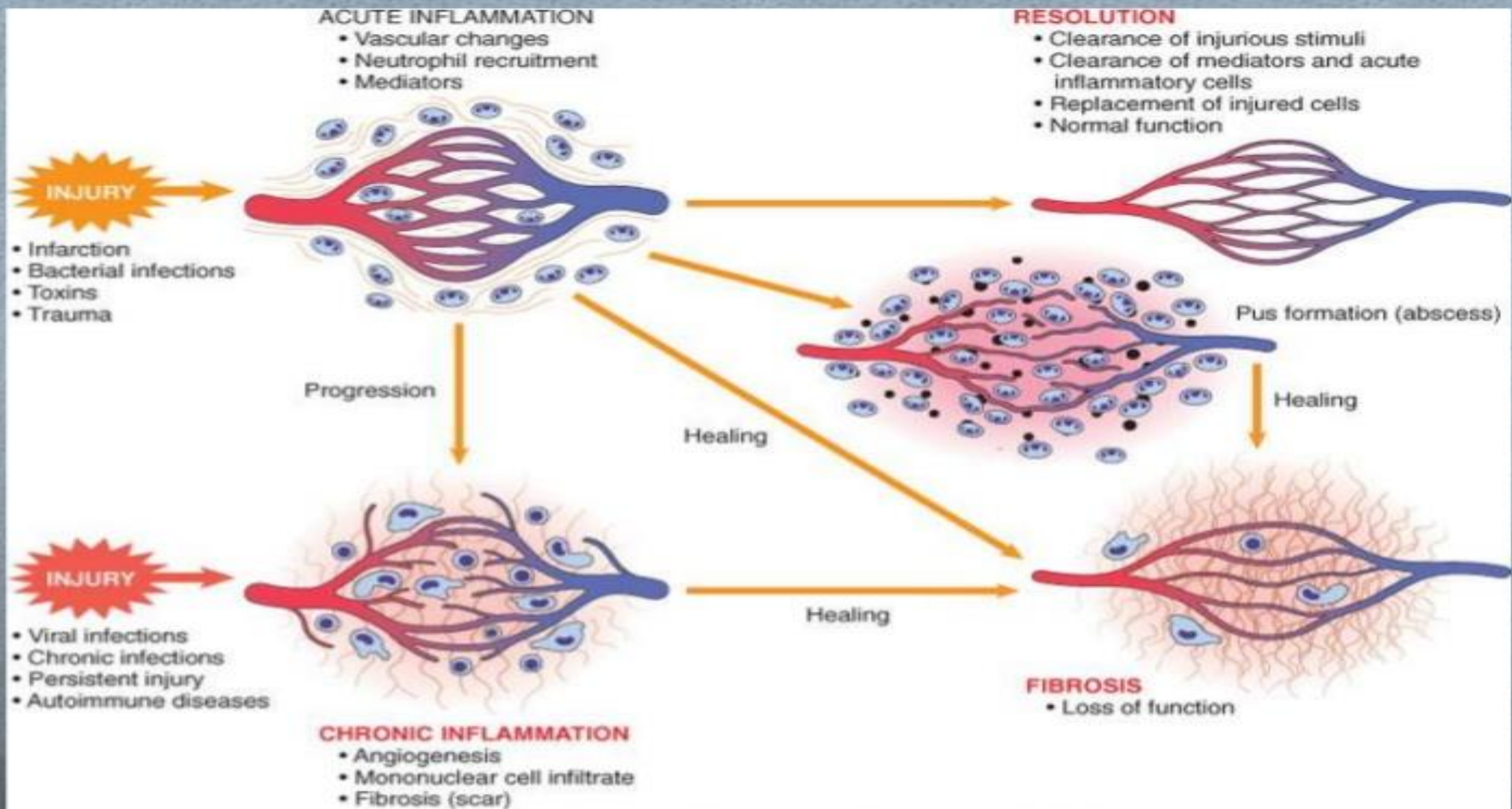


LA RESPUESTA INFLAMATORIA ESTÁ FORMADA POR:

- Por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo.
- Entre las células circulantes se incluyen los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas.
- Las células del tejido conectivo son los mastocitos, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos.

MEMBRANA CELULAR

- La matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales (colágeno, elastina), glicoproteínas adherentes (fibronectina, laminina, entactina, tenascina y otras) y proteoglicanos.
- La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos



SEGÚN SU DURACIÓN SE DIVIDE EN AGUDA Y CRÓNICA

- La **aguda** es de duración relativamente corta (minutos, horas o unos pocos días), se inicia muy rápidamente y se caracteriza por el *exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos predominantemente neutrófilos*.
- La **crónica** dura semanas, meses o incluso años y se caracteriza histológicamente por el *infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo*

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN

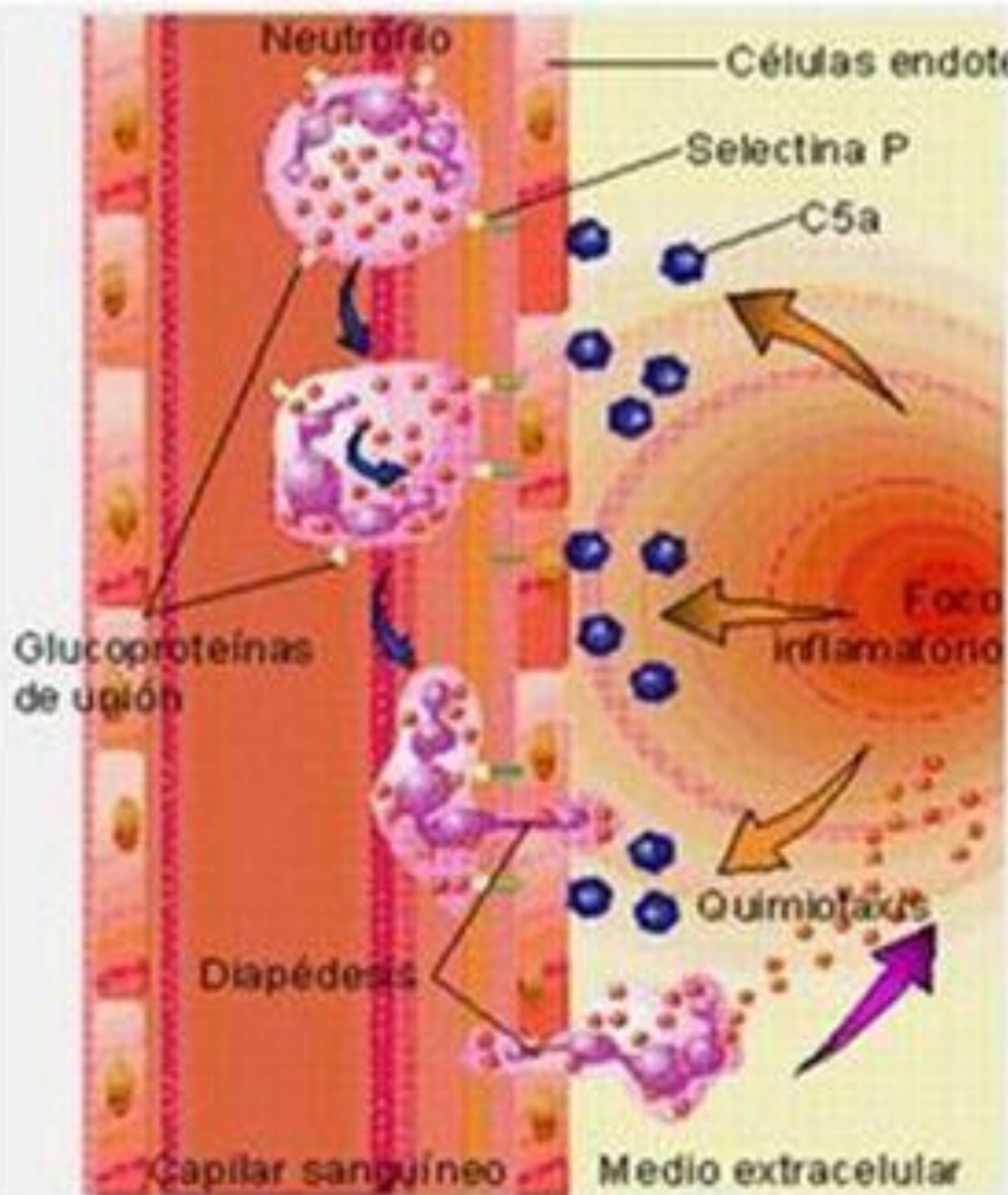
- Migración leucocitaria:
- Inflamación aguda se acumulan predominantemente los leucocitos neutrófilos polimorfonucleares y en las fases tardías, los monocitos y macrófagos.

CÉLULAS QUE INTERVIENEN EN LA INFLAMACIÓN

- Granulocitos neutrófilos
- Fagocitos mononucleares
- Los macrófagos tienen una producción autocrina de factores de crecimiento tales como el GM-CSF o el M-CSF que hacen que proliferen localmente en los tejidos.
- Para llevar a cabo sus funciones, los macrófagos necesitan ser activados por el IFN-g.

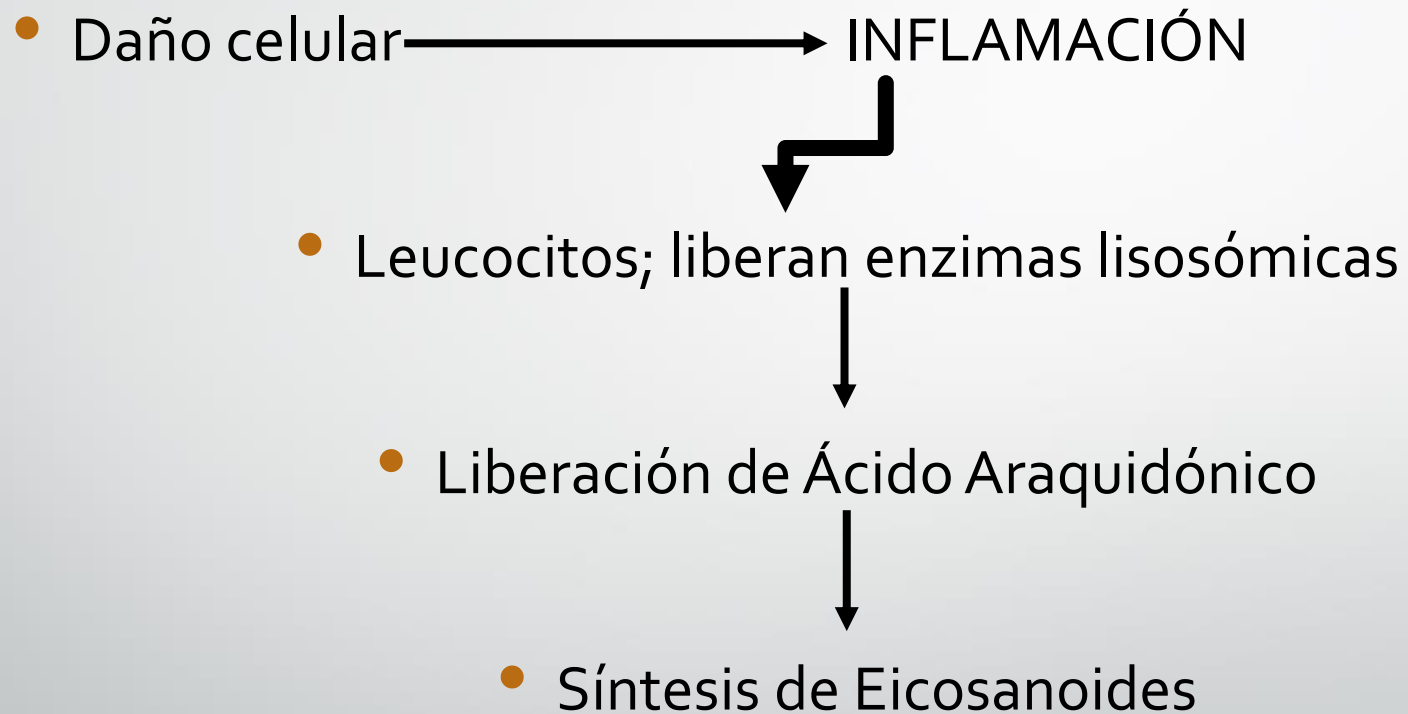
Mediadores químicos de la inflamación

- Kininógeno; Fibrinogeno;
Histamina; Serotonina;
Bradikinina; Fibrinopéptidos;
C_{3a}, C_{5a}; Prostaglandinas;
Leucotrieno B₄; Leucotrieno
C₄, D₄, E₄
- Prot. catiónicas lisosómicas;
Proteasas neutras lisosómica;
Metabolitos de oxígeno;
Factor activador plaquetas;
IL₁, IL₆; TNFa y Oxido Nítrico



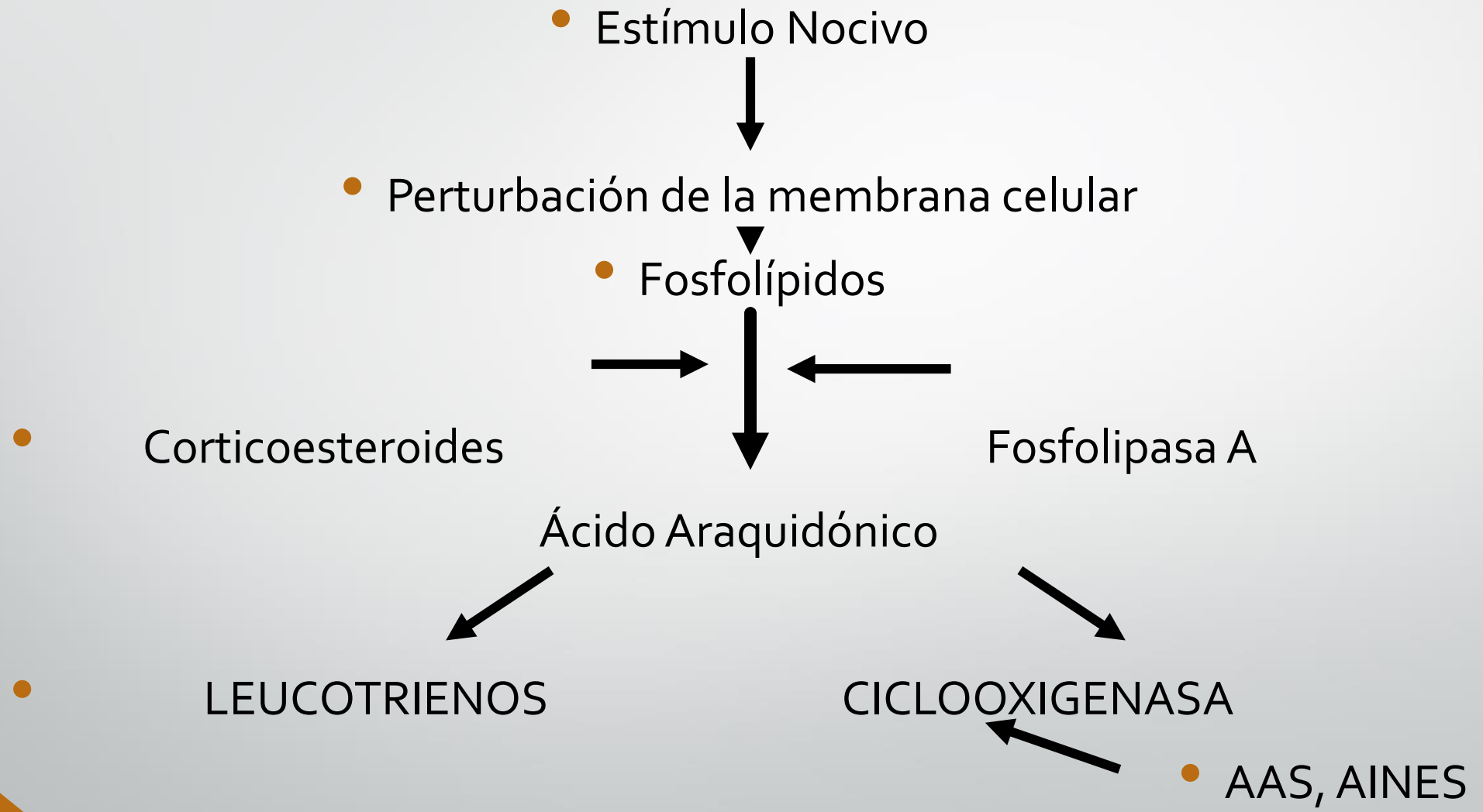
- 1 **Vasodilatación capilar**
- 2 **Incremento de la permeabilidad**
Retracción de las células endoteliales.
- 3 **Infiltración de células sanguíneas**
Adhesión y rodamiento sobre el endotelio.
Diapédesis
Quimiotaxis
- 4 **Producción y liberación de moléculas activas.**

Respuesta Inflamatoria

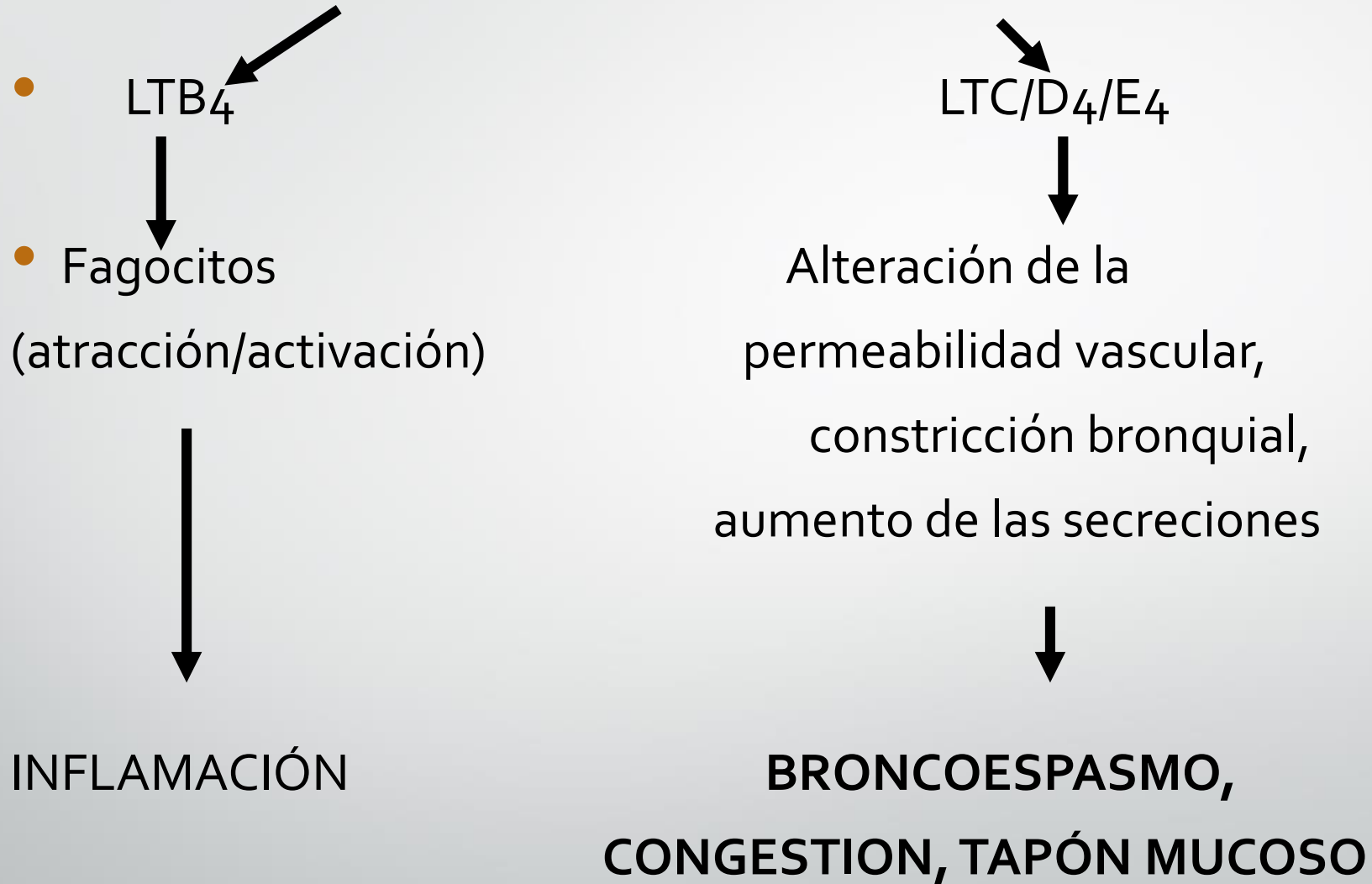


PROSTAGLANDINAS

- Actúan sobre:
- VASOS SANGUÍNEOS
- TERMINACIONES NERVIOSAS
- CÉLULAS INFLAMATORIAS



LEUCOTRIENOS



CICLO-OXIGENASA (COX)

- Prostaglandinas
-
-

Tromboxanos

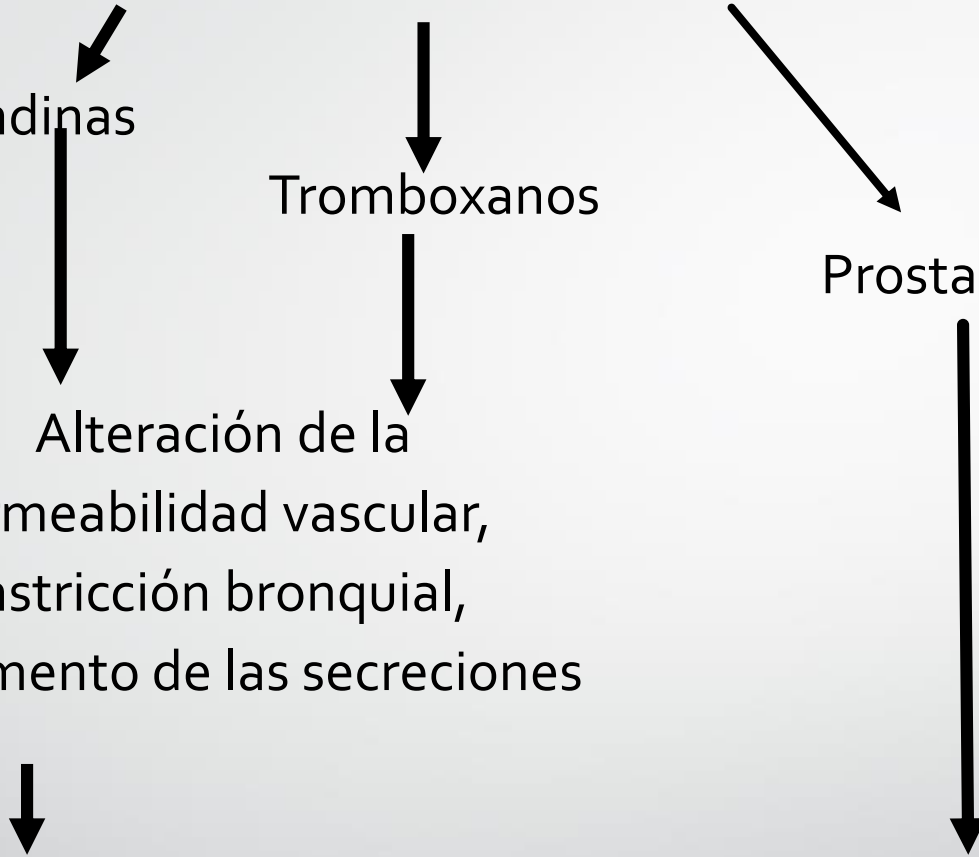
Prostaciclina

Alteración de la permeabilidad vascular, constricción bronquial, aumento de las secreciones

Modificación leucocitaria

**BRONCOESPASMO,
CONGESTION, TAPÓN MUCOSO**

INFLAMACIÓN



Bronquio Inflamado

LEUCOTRIENOS

Mediadores que producen la inflamación asmática



CITOCINAS

Mediadores que producen la inflamación asmática

Antileucotrienos

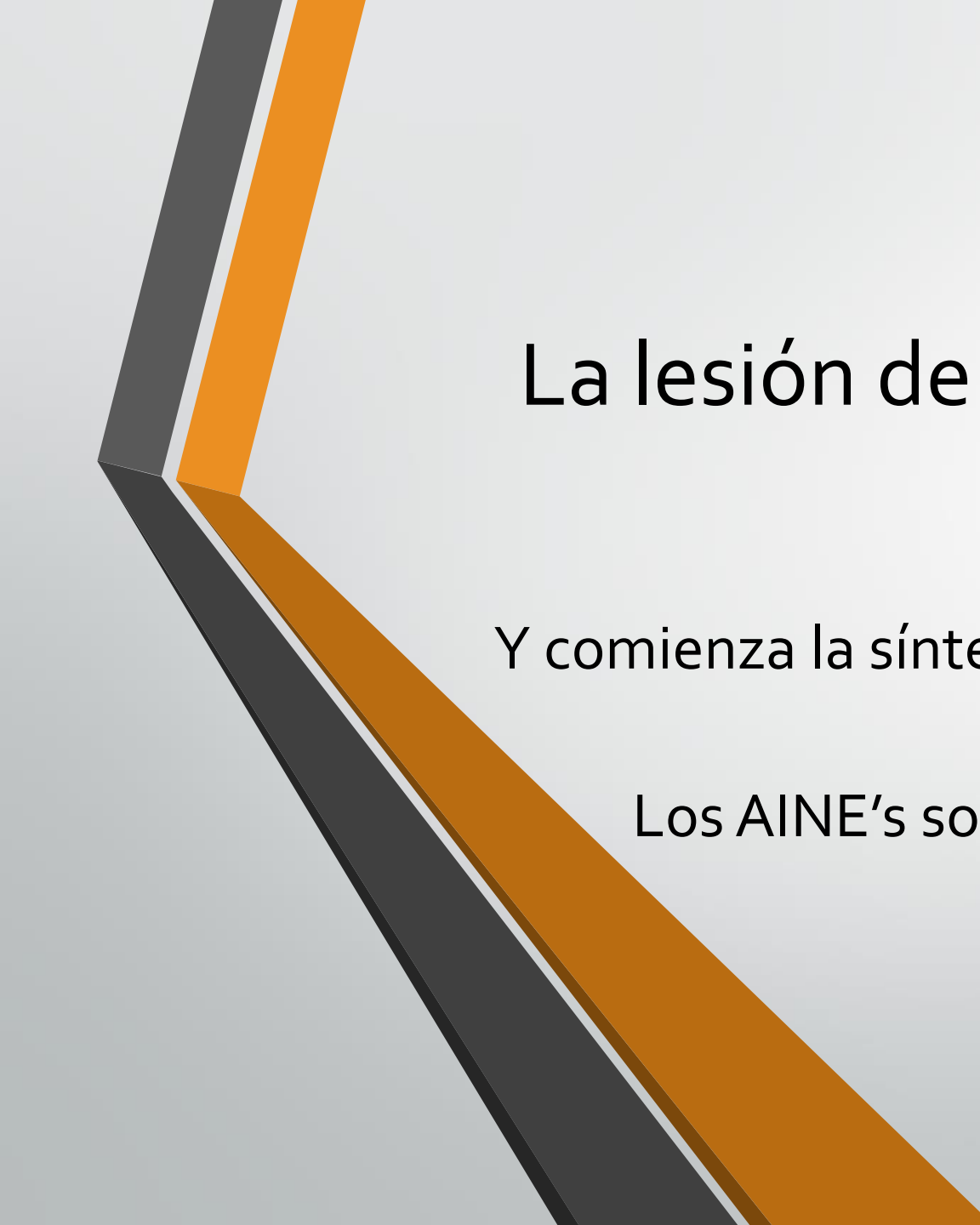
bloquean los efectos de los leucotrenos



Corticoides Inhalados

bloquean los efectos de las citocinas

Bronquio normal




La lesión de la membrana celular libera fosfolípidos

Y comienza la síntesis de Ácido Araquidónico que
producirá prostaglandinas

Los AINE's son inhibidores de COX₁ y COX₂

ANALGESICOS

- Derivados del Opio se utilizan para corregir el dolor intenso.
- AINES, se utilizan para el dolor moderado a leve; consecuencia del proceso inflamatorio.



ANALGÉSICOS,
ANTIPIRÉTICOS Y ANTI-
INFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS


AINEs

AINEs

- Son un grupo de fármacos de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de PROSTAGLANDINAS, a través de la inhibición de la CICLO-OXIGENASA
- Le enzima es responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de ***fiebre, dolor e inflamación***

Agentes anti-inflamatorios

- Anti-inflamatorios esteroideos o glucocorticoides; potentes anti-inflamatorios
- Analgésicos antipiréticos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o drogas tipo aspirina.
- Existe un grupo bien diferenciado de analgésicos potentes: opioides como la morfina, meperidina, fentanilo.



Clasificación Farmacológica AINEs

SALICILATOS

- AAS, Ácido salicílico, Acetilsalicilato de metilo, Diflunisal, Sulfasalacina, Salicilato de sodio (inhibición de COX-2), Salicilamida (inhibición de COX-2)
- Producen inhibición irreversible de ciclo-oxigenenasa plaquetaria por medio de la acetilación (aspirina)

PIRAZOLONAS

- **Antipirina** o Fenasona y **Aminopirina**, **dipirona**, **fenilbutazona**, **oxifenbutazona**, **Gamacetofenilbutazona**, **Pirazonobutazona**, **Clofenazona**, **Suxibuzona**, **Azapropazona**.
- Son inhibidores competitivos de la ciclo-oxigenasa: analgésicos y antipiréticos.

DERIVADOS DEL PARA-AMINOFENOL

- Fenacetina (se retiró por su toxicidad renal),
Acetaminofeno o Paracetamol
- Inhibe selectivamente la ciclo-oxigenasa del área pre-
óptica del hipotálamo; COX₃.

INDOLES

- **Indometacina**, Benzidamida, **Sulindac**, Acemetacina, Proglumetacina, Talmetacina.
- Se une e inhiibe preferentemente a COX₁

DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

1. ARILACÉTICOS o FENILACÉTICOS: **Diclofenac**, Aceclofenac, Alclofenac, Ácido metiazinico, Fenclofenac, Fentiazaco; acciones semejantes a las pirazolonas.
2. PIRROL-ACÉTICO. **Ketorolaco**, analgésico potente; **Tolmetin**.

DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

3. PIRANOACÉTICO: **Etodolac**; inhibidor de COX₂

4. OTROS: Clometacina

FENAMATOS o ARILANTRANILICOS

- Ácido mefenámico, **Flufenámico**, Nilfúmico, Flufenamato de aluminio, Talniflumato, Floctafenina, Glafenina, Meclofenamato, Ácido tolfenámico, Ácido meclofenámico, Tolfenámico.
- Son inhibidores reversibles y competitivos de la ciclooxigenasa.

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

- **Ibuprofen, Ketoprofeno, Naproxeno, Indoprofeno, procetofeno, Fenbufen, Piroprofeno, Suprofeno, Flurbiprofeno, Fenilpropionato de lisina, Fenpropofeno, Ácido tiaprofénico**
- Efecto analgésico semejante al AAS.

OXICAMAS

- **Piroxicam**, Tenoxicam, Isoxicam, **Meloxicam** (inhibición selectiva de COX₂)

DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

- **Clonixinato de Lisina**

DERIVADOS DE LA NAFTILALCANONAS

- Nabumetona

DERIVADOS DE ÁCIDOS HETEROCÍCLICOS

- Oxaprozin

DERIVADOS DE LA SULFONANILIDA

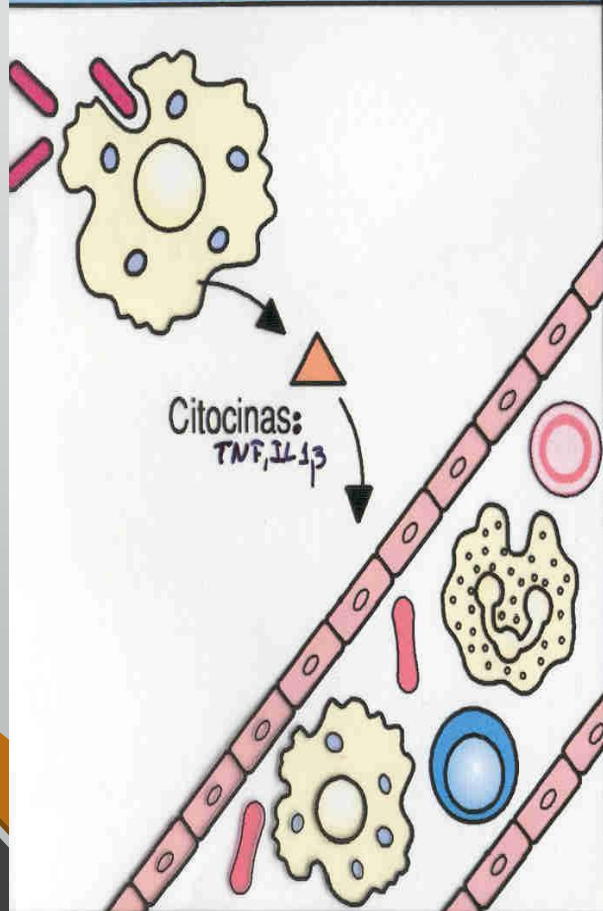
- **Nimesulida**; inhibición de COX₂

DERIVADOS DE LAS BENSOXACINAS

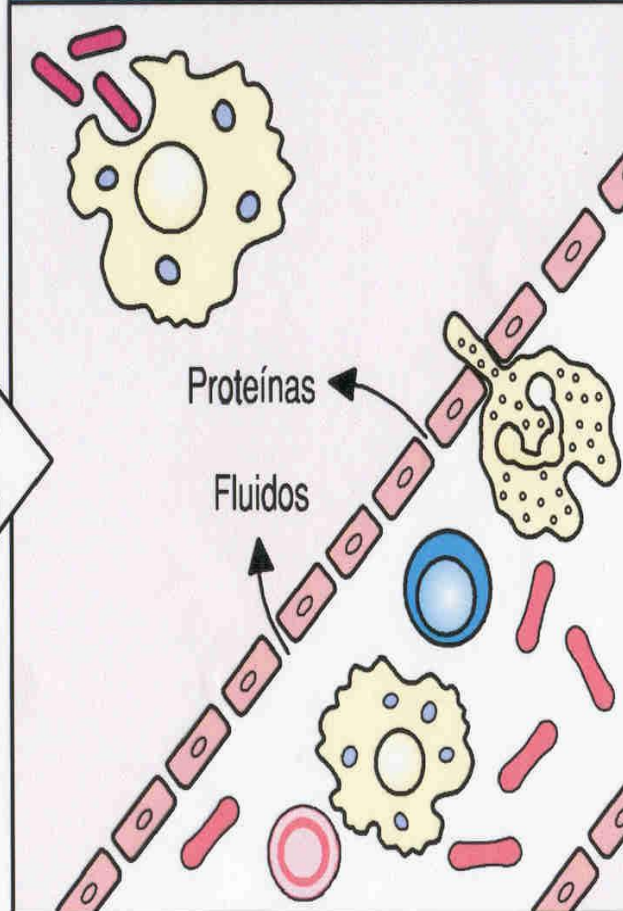
- Nefopam, analgésico misceláneo no opiáceo de acción central

INFLAMACION

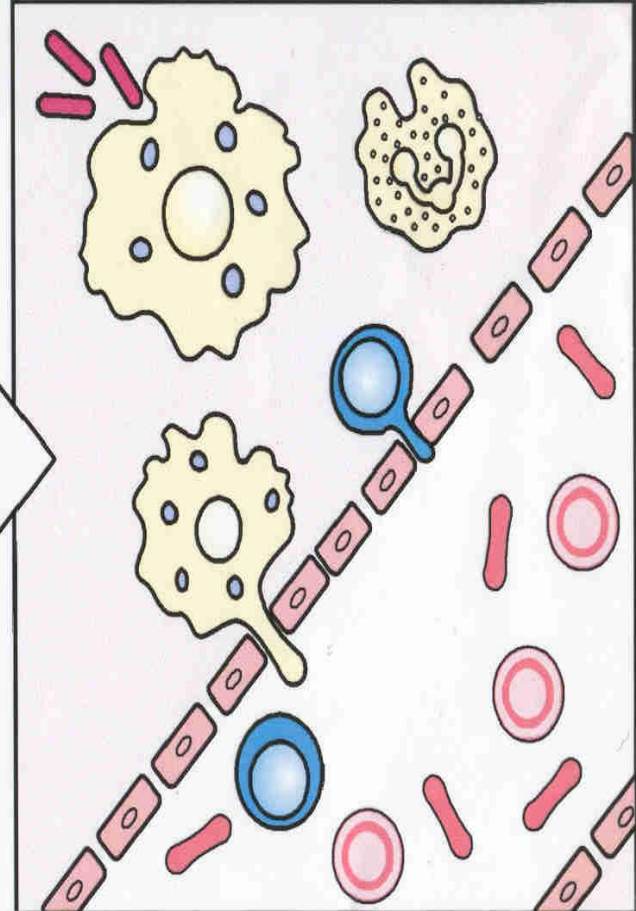
Las bacterias inducen a los macrófagos a secretar citocinas




La vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular causan enrojecimiento, calor e hinchazón



Las células inflamatorias migran al interior del tejido, liberando mediadores de inflamación que causan dolor





Farmacodinamia de los AINEs

Mecanismo de acción: inhibición de la ciclo-oxigenasa

- La inhibición de la ciclo-oxigenasa o de la prostaglandin sintetasa parece ser el principal mecanismo de acción, y por tanto, inhiben a las prostaglandinas.
- La mayoría de los AINEs son inhibidores reversibles y competitivos de la ciclo-oxigenasa: el AAS es un inhibidor irreversible, acetila la enzima en el sitio activo; antiagregante plaquetario, COX₁.

Mecanismo de acción...

- Algunos AINEs inhiben a la LIPO-OXIGENASA; Diclofenac e Indometacina. Disminuyen los leucotrienos y prostaglandinas de leucocitos y células sinoviales por la estimulación de la reincorporación de ácido araquidónico libre en los triglicéridos de la membrana.

Mecanismo de acción...

- Interfieren en muchos procesos asociados a la membrana celular como la activación de fosfolipasa C en los neutrofilos, la de NADPH oxidasa de los macrofagos.
- Piroxicam, Indometacina, Ibuprofeno y salicilatos inhiben algunas funciones de los neutrofilos.

Mecanismo de acción...

- También inhiben algunos procesos celulares por desacoplar las interacciones proteína-proteína dentro de la bicapa lipídica de la membrana celular, incluyendo algunos procesos regulados por Proteína G.

COX₁

- Inhibición selectiva
- Enzima constitutiva
- Control de procesos fisiológicos: prostaglandinas
- Su expresión tisular aumenta 2-3 veces en patologías
- Su bloqueo produce reacciones adversas de los AINEs

COX₂

- Enzima inducible, inducida por citokinas, factores de crecimiento y séricos
- Su expresión aumenta 20 veces en patologías
- Su bloqueo produce el efecto terapéutico de los AINEs
- Importancia de los inhibidores selectivos de COX₂

COX₁

- Responsable de las funciones basales dependiente de prostanooides
- Encargada de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras gástrica y renal
- Regulación de flujo sanguíneo
- Regulación de función renal
- Regulación de función plaquetaria

COX₂

- Se expresa en respuesta a procesos inflamatorios y otros mediadores
- Estimula síntesis de prostaglandinas que producen fiebre, dolor o inflamación
- Inhibida por glucocorticoides y por inhibidores selectivos (Meloxicam)
- ¿? Enzima constitutiva cerebral

Inhibidores selectivos de COX₁

- AAS, a bajas dosis se usa como antiagregante plaquetario; es un inhibidor selectivo irreversible de COX₁ plaquetaria
- Dosis altas: inhibe en forma generalizada COX₁; a estas dosis el salicilato inhibe COX₂

Inhibidores no selectivos de COX

- Inhiben tanto COX₁ como COX₂: aspirina, indometacina, piroxicam, diclofenac, ibuprofeno
- Inhibe agregación plaquetaria
- Produce efectos G.I. y renales

Inhibidores selectivos de COX₂

- Meloxicam
- Salicilatos
- Nimesulida
- Nabumetona
- Etodolac

FARMACODINAMIA

- Actividad anti-inflamatoria mediada por la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas
- AINE'S inhiben: quimiotaxis, regulación descendente de la producción de interleucina I, menor producción de radicales libres y superóxidos e interferencia con los sucesos intracelulares mediados por el Ca^{++}

FARMACODINAMIA

- ASS, acetila de manera irreversible a la COX de plaquetas y la bloquea
- La mayoría de AINE's selectivos de COX son inhibidores reversibles
- Inhibidores selectivos de COX: mejorar la seguridad G.I., aumentan la incidencia de edema, hipertensión y quizás infarto del miocardio

EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE AINE'S

- Disminuyen la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la bradicinina y la histamina, afectan la producción de linfocinas (linfocitos T) y revierten la vasodilatación de la inflamación
- Son irritantes gástricos (úlceras y hemorragias)
- Nefrotoxicidad, interferencia del riego sanguíneo regulada por prostagandinas

EFFECTOS ADVERSOS

- SNC: cealea, tinnitus, mareo y raro meningitis ascéptica
- CARDIOVASCULAR: retención de líquidos, hipertensión, edema y raro infarto del miocardio e ICC
- G.I.: dolor abdominal, displasia, náusea, vómito –úlceras o hemorragias-
- HEMATOLÓGICAS: trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica

EFFECTOS ADVERSOS

- HEPÁTICAS: PFH anormales y rara vez insuficiencia hepática
- PULMONARES: asma
- DÉRMICAS: exantemas, prurito
- RENALES: insuficiencia renal, hiperpotasemia y proteinuria

BIBLIOGRAFÍA

- Katzung, B.G.; Farmacología Básica y Clínica; Manual Moderno; 2005
- Goodman y Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa, Vol. I; 10ª. Ed. Interamericana-McGraw Hill; México; 2003
- Harvey, R. A. y Champe, P.C; FARMACOLOGÍA; McGraw Hill; México; 2004