

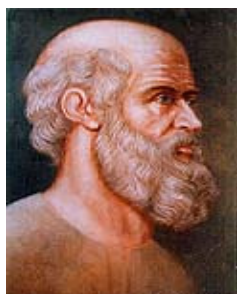
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (A.I.N.E).

Dr. Fernando Gallardo R.

Características comunes de los A.I.N.E.

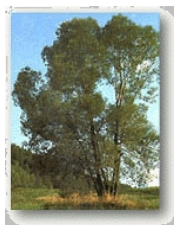
- Estructura química (Ácidos orgánicos)
- Acciones farmacológicas.
- Mecanismo de acción (Inhibir síntesis de las prostaglandinas)
- Reacciones adversas (gástricas, renales, hemostasia)
- Alta fijación a las proteínas plasmáticas

AINEs : Antecedentes históricos

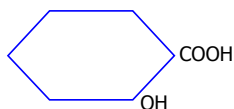


- Hipócrates, 400 años AC descubrió que masticando la corteza del sauce se podía aliviar el dolor y la fiebre
- Dioscorides, cirujano griego 100 años AC también hace referencia a este efecto.

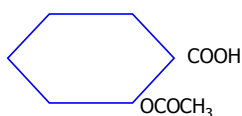
AINEs : Antecedentes históricos



- La corteza de sauce fue redescubierta en 1763 en Chipping Norton, cerca de Oxford por el Reverendo Edward Stone.
- En uno de los primeros ensayos clínicos conocidos le dio infusión de corteza de sauce a 50 pacientes febriles, y presentó los resultados positivos a la Real Sociedad de Londres:
"Account of the success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues"
- Principio activo : salicina



ACIDO SALICILICO



ACIDO ACETILSALICILICO

AINEs : Antecedentes



Felix Hoffmann (1897), químico farmacéutico de Bayer, y cuyo padre padecía de artritis y no podía tomar salicílicos por la irritación gástrica, lo motivó para buscar una nueva molécula : *el ácido acetil salicílico*, mejor tolerado, que sus predecesores

AINes : Antecedentes



En 1899, Bayer introduce el ácido acetilsalicílico con el nombre registrado Aspirina®

MECANISMO DE ACCION

FOSFOLIPIDOS



Fosfolipasas

ACIDO ARAQUIDONICO

Ciclo-oxigenasas



PROSTAGLANDINAS

(PGE_2 , PGI_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, TXA_2)



Lipo-oxigenasa

LEUCOTRIENOS

(LTA_4 , LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4)

EFFECTOS DE PROSTAGLANDINAS EN LA INFLAMACION (PGE_2 - PGI_2)

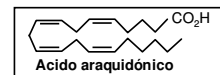
- Acción mediadora y moduladora de la reacción inflamatoria :
 - efecto directo, produciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
 - efecto indirecto, sensibilizando receptores a efectos de otros mediadores de la inflamación : histamina, serotonina, cininas.(dolor)

MECANISMO DE ACCION

Efecto antiinflamatorio:

- Inhibición en síntesis de las prostaglandinas
- Aspirina, acetila irreversiblemente a las ciclooxigenasas
- Otros AINEs, inhiben reversiblemente a las ciclooxigenasas

Mecanismo de Acción de los AINEs:



COX

AINes

Prostaglandinas

Mediadoras de dolor, inflamación, fiebre , protección gastrointestinal, efectos renales, agregación plaquetaria, trabajo de parto etc

Vane. *Nature New Biol.* 1971;231:232-235.
Vane et al. *Inflamm Res.* 1995;44:1-10.

The diagram illustrates the metabolic pathways of Arachidonic acid. At the top, 'Arachidonic acid' is shown. It branches into two main pathways:

- COX-1 (Constitutive) Pathway:** This pathway leads to the production of 'Prostaglandins'. These prostaglandins then lead to 'Physiologic functions', which include:
 - GI cytoprotection
 - Platelet aggregation
 - Kidney
- COX-2 (Inducible by inflammatory stimuli) Pathway:** This pathway is influenced by 'Inflammatory stimuli' (indicated by a red box). It leads to the production of 'Prostaglandins', which then lead to 'Inflammation' and its associated symptoms:
 - Inflammation
 - Pain
 - Fever

The diagram also indicates that there is 'COX-2 specific inhibition' (shown in a red box) that can block the COX-2 pathway.

Expresión fisiológica de la COX2, puede explicar toxicidad de los agentes “selectivos” que la inhiben (Coxibs)

- Riñón
- Cerebro
- Ovarios
- Endotelio vascular

EFEECTO ANALGESICO:

1. Al inhibir síntesis de las prostaglandinas, los AINE bloquean el efecto sensibilizante de PGE_2 y PGI_2 sobre las terminaciones periféricas del dolor, *síto de acción de la bradicinina*.
2. Diversos AINE (paracetamol, dipirona, fenamatos, fenilpropiónicos, ketorolaco) podrían ejercer un *efecto analgésico en el S.N.Central*.

El efecto analgésico de los AINE, a diferencia de los opiodes tiene un efecto máximo (efecto "techo")

EFEECTO ANTIPIRETICO

- La fiebre se produce por un aumento en la síntesis de PGE_2 en el centro termoregulador del hipotálamo.
- Pirógenos endógenos como IL-6, IL- 1β , TNF- α , interferones, o tóxicos de origen bacteriano (endotoxinas o lipopolisacáridos) estimulan la síntesis de PGE_2)
- Los AINE al bloquear su síntesis, reducen la temperatura corporal anormalmente elevada

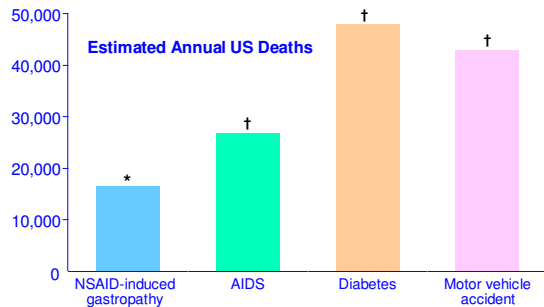
REACCIONES ADVERSAS

- Irritación gastrointestinal
- Efectos renales
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones hematológicas

Efecto irritante gastrointestinal

- Dolor epigástrico, dispepsia, gastritis, úlcera gástrica o duodenal, hemorragia digestiva
- Mecanismo de producción:
 - Acción directa en la mucosa (ácidos orgánicos)
 - Acción indirecta, inhibir rol citoprotector de PGs en mucosa gástrica
- En U.S.A. se estima un total de 19.000 casos de muerte/año por consumo crónico de AINEs (artritis)
- AINEs desarrollados en forma posterior a Aspirina, son mejor tolerados, especialmente los bloqueadores selectivos

Mortality Associated With NSAID-Induced Gastropathy Compared With Other Causes



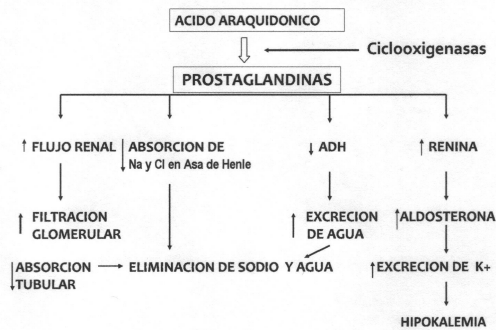
*Singh et al. *Am J Med.* 1998;105(suppl 1B):31S-38S.

†National Center for Health Statistics, based on 1991 data.

Profilaxis en gastropatías por AINEs

- Omeprazol
- Lanzaprazol
- Famotidina
- Misoprostol

EFFECTOS DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL RIÑÓN



Consecuencias renales de la inhibición en la síntesis de PGs

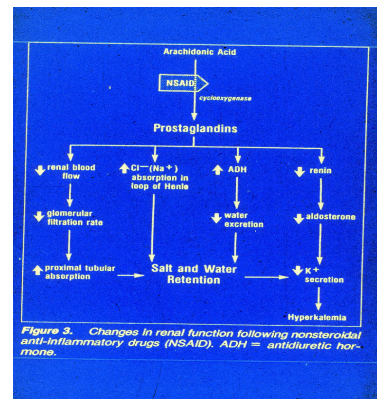


Figure 2. Changes in renal function following nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). ADH = antidiuretic hormone.

Efectos renales de los AINE

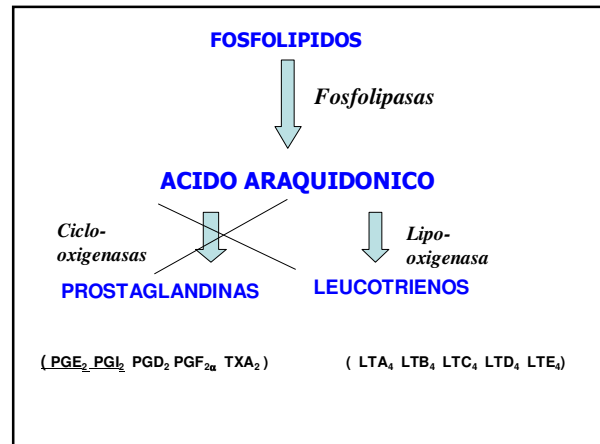
- No hay efectos en tratamientos cortos en pacientes con una función renal normal.
- Puede aparecer, edema, retención de Na, agua y K (3-5%)
- Sin embargo, cuando está comprometida la perfusión renal, (hipotensión, hiperactividad de sistema renina-angiotensina, ICC, cirrosis hepática con ascitis, hipovolemia, etc) el riñón incrementa síntesis de PGs
- También en pacientes con glomerulonefritis crónica, adultos mayores bajo tratamiento con diuréticos o IECA
- Consecuencias : nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis tubular aguda : tratamientos prolongados (+ de 6 meses)

Toxicidad renal crónica de los AINEs

- Corresponde a la nefropatía analgésica, detectada en la década de los años 50 con la fenacetina, un derivado aminofenol, por consumo crónico. (efecto estimulante)
- Fenacetina fue retirada del mercado
- Se han detectado casos con paracetamol, un derivado de la misma
- Se caracteriza por una nefritis intersticial crónica que progresa a necrosis papilar e insuficiencia renal crónica
- Enfermedad sólo mejora con la suspensión del fármaco
- Etiología desconocida: idiosincrasia

Reacciones de hipersensibilidad

- Cabe considerar a) las reacciones alérgicas propiamente tales y b) las “pseudoalérgicas”
- Las alérgicas adoptan formas variadas: rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculo papulares, urticaria, asma bronquial, anafilaxia etc
- Afectan a uno o más miembros de las familias de AINEs (pirazolónicos, fenilpropiónicos etc)
- Las reacciones pseudoalérgicas, causadas por un desvío en la vía metabólica del ácido araquidónico con formación de leucotrienos y que son cruzadas con cualquier AINE. Expresión clínica similar a las alérgicas



Efectos hematológicos de los AINEs

- Hemorragias, por inhibir síntesis de TXA₂ plaquetario (*efecto marcado para aspirina*)
- Depresión medular, con leucopenia y agranulocitos, causada por derivados pirazolonicos (aminopirina, dipirona)
- Episodios hemolíticos en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

FIN CLASE AINE 1