

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

- ANALGESICO
- ANTIPIRETICO
- ANTIINFLAMATORIO

Dr. Fernando Gallardo R.

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

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

FOSFOLIPIDOS



Fosfolipasas

ACIDO ARAQUIDONICO

Ciclo-oxigenasas



PROSTAGLANDINAS

(PGE₂ PGI₂ PGD₂ PGF_{2α} TXA₂)

Lipo-oxigenasa



LEUCOTRIENOS

(LTA₄ LTB₄ LTC₄ LTD₄ LTE₄)

EFFECTOS DE PROSTAGLANDINAS EN LA INFLAMACION (PGE₂ - PGI₂)

- 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)

ACCIONES DE LAS PROSTAGLANDINAS

- Aparato digestivo (rol citoprotector)
 - Inhiben la secreción gástrica
 - Favorecen la síntesis mucus y bicarbonato endógeno
 - Aumentan el flujo sanguíneo de mucosa digestiva
- Reproducción y parto
 - Participan en la ovulación
 - Participan en trabajo de parto
 - Participan en etiología del síndrome premenstrual.

EFFECTOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

- Vasodilatación,(PGE₂-PGI₂) actúan en conjunto con cininas, antagonizando la acción presora de adrenalina, renina, angiotensina.
- Tromboxano A₂ (TXA₂), potente inductor de agregación plaquetaria y vasoconstrictor.
- PGI₂ (prostaciclina), inhibe agregación plaquetaria y produce vasodilatación.

EFFECTOS RENALES DE LAS PROSTAGLANDINAS

- Vasodilatación glomerular, favorece ultrafiltración
- En los tubulos son natriureticas (excretan sodio) y agua
- Inhiben reabsorción de agua inducida por ADH
- Incrementan secreción de renina desde la corteza renal por una acción directa, luego favorecen funcionamiento del sistema angiotensinogeno - angiotensina

Mecanismo de Acción de los AINEs: Primera Teoría :



COX

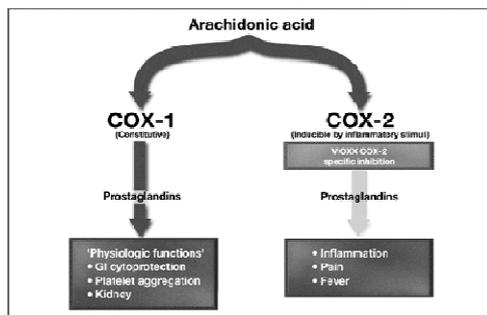
AINEs

PGs

Mediadoras de dolor, inflamación, fiebre y protección gastrointestinal

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

Mecanismo de Acción de los AINEs Nueva hipótesis



Expresión fisiológica de la COX₂ podría explicar toxicidad de fármacos que la inhiben en forma marcada (Coxibs)

- Se ha demostrado una expresión fisiológica de la COX₂ en:
 - Riñon
 - Cerebro
 - Ovarios
 - Endotelio vascular

EFFECTO ANALGESICO:

1. Al inhibir síntesis de las prostaglandinas, los AINE bloquean el efecto sensibilizante de PGE₂ y PGI₂ sobre las terminaciones periféricas del dolor, sitio de acción de la bradicinina.
2. Diversos AINE (paracetamol, dipirona, fenamatos, fenilpropiónicos, ketorolaco) ejercen 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")

EFFECTO ANTIPIRETICO

- La fiebre se produce por un aumento en la síntesis de PGE₂ en el centro termoregulador del hipotálamo
- Los AINE al bloquear su síntesis, reducen la temperatura corporal anormalmente elevada

Reacciones adversas comunes de los A.I.N.E.

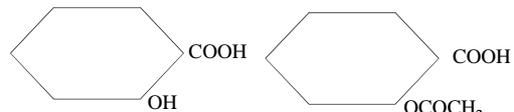
- Irritación gástrica
 - mecanismo directo (ácidos orgánicos)
 - mecanismo indirecto (inhibir rol citoprotector de las prostaglandinas en la mucosa gástrica)
- Reacciones de hipersensibilidad
- Efectos renales (a largo plazo y existencia de co-factores)
- Efectos en la hemostasia (inhibición síntesis de TXA2 en plaquetas causa inhibición en la agregación plaquetaria; aspirina)

Efectos renales Potenciales Asociados con el uso de AINEs en clínica

- Efectos Renales de Los AINEs
 - *Desbalances de Líquido y Electrolitos (retención de sodio, hiperkalemia)*
 - *Falla Renal Aguda*
- Los Efectos Adversos Renales ocurren principalmente en tratamientos prolongados y en pacientes de un mayor riesgo:
 - *Depletados de Volumen (hipovolémicos)*
 - *Hipertensos, con I. Cardíaca Congestiva, diabéticos, etc*
 - *Ancianos con enfermedades concomitantes, particularmente la función renal disminuida*

Salicilicos

- **Acido salicilico**
- **Salicilato de sodio**
- **Salicilato de metilo**
- **Acido acetilsalicilico (Aspirina®)**



ACIDO SALICILICO

ACIDO ACETILSALICILICO

Acido acetilsalicilico

- Administración oral
- Acido acetilsalicílico se hidroliza liberando ácido acético y ion salicilato
- Salicilato :
 - Conjugación con ácido glicurónico
 - Conjugación con glicina
 - Oxidación → Acido gentísico

Acido acetilsalicilico (Aspirina®)

- Utilizado por más de 100 años en Medicina
- Analgésico (500 mg cada 6 horas)
- Antipirético, (500 mg cada 6 horas)
- Antiinflamatorio, (1 gr cada 6 horas)
- Inhibidor de la agregación plaquetaria (100 mg c/24 hrs)
- Reducido costo
- Habitual standard de comparación con otros A.I.N.E.

REACCIONES ADVERSAS

- Irritación gastrointestinal
(Dolor epigástrico, úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva)
- Reacciones de hipersensibilidad
- Inhibe agregación plaquetaria (TXA_2), lo que puede causar hemorragias post cirugía.
- Síndrome de Reye en niños (encefalopatía, hepatotoxicidad)
- Aspirina, como cualquier AINE, en tratamientos prolongados puede causar daño renal

DERIVADOS PIRAZOLONICOS

- Dipirona o Metamizol
(compr 300 mg. amp. 1 gr, Analgésico)
- Propifenazona
Supos. 440 mg, (Antipirético)
- Fenilbutazona → Oxifenbutazona
(Antiinflamatorios)

Dipirona o metamizol

- Efecto analgésico y antipirético, sin actividad antiinflamatoria
- Analgesia es producida por una acción central, mecanismo aún indeterminado
- Administración oral (tabletas 300 mg) parenteral (ampollas de 1 gramo)
- Metabolismo hepático, excreción renal

PIRAZOLONICOS : REACCIONES ADVERSAS

- Depresión medular:
-Leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica (mayor para la dipirona)
- Hipersensibilidad
- Propios de la fenilbutazona y oxifenbutazona
-Irritación gastrointestinal
-Retención de sodio y agua en el riñón
-Efecto hepatotóxico en niños y adolescentes

Derivados de acetanilida : Paracetamol (Acetaminofeno)

- Analgésico y antipirético: acción en el S.N.Central por mecanismo indeterminado
- Sin actividad antiinflamatoria (en clínica)
- Administración oral
- Biotransformación:
-95% conjugación con ácido glicurónico
- 5% oxidación hepática.....benzoquinonaimina, metabolito hepatotóxico, neutralizado por el glutatión

PARACETAMOL o ACETAMINOFENO

- Reacciones adversas: bien tolerado, no irrita la mucosa gástrica, no afecta la agregación plaquetaria, no deprime la médula ósea
- Daño hepático en dosis tóxicas
(10 gr. en el adulto, 5 gr en niños, en una sola dosis)
-Precaución en pacientes alcohólicos, con daño hepático pre-existente)
- Presentación : tabletas de 500 mg - 80 mg
gotas pediátricas - jarabes
- Dosis habitual : 500 mg (80 mg) cada 6 horas
- N.comerciales :Panadol-Zolben-Eraldor-Tapsin

INDOMETACINA (Derivado del indol)

- Marcado efecto inhibitor sobre la ciclooxigenasa.
- Menor actividad analgésica.
- Adm.oral, alto % fijación pr.plasma
- R.A.M.: gastrointestinal, cefaleas, tinnitus, mareos, depresión S.N.C.
- Usos : Reumatología; para cierre del ductus arterioso; gota aguda

DERIVADOS FENILPROPIONICOS

- Ibuprofeno 400 mg c/6-8hrs
- Naproxeno 250 mg c/8-12 hrs
- Ketoprofeno 50 mg c/8 hrs
100 mg i.m. o i.v
c/ 12 hrs.
- Flurbiprofeno 100 mg c/ 12 hrs

DERIVADOS FENILPROPIONICOS

- Actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria
- Mejor tolerancia gástrica en relación a aspirina
- Ampliamente utilizados en diversas especialidades médicas
- Ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno aceptados por la F.D.A como medicamentos de venta libre (O.T.C.) en Estados Unidos

OTROS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

- Fenamatos { Acido mefenámico (1) 250 mg
Acido meclofenámico(1,2) 100 mg
Clonixinato de lisina (1) 125 mg
- Fenilacéticos Diclofenaco (1,2,3) 50 mg
- Enólicos Piroxicam (2) 10 y 20 mg
- Pirrolacéticos Ketorolaco (1) 10 y 30 mg
1=Analgésico 2=Antiinflamatorio 3=Antipirético

NIMESULIDA

- Administración oral y rectal
- Bloqueador selectivo de la COX2
- Analgésico y antiinflamatorio
- R.A.M:
 - Irritación gastrointestinal (menor)
 - Hipersensibilidad
- Presentación : Compr 100 mg , Supos 200 mg
- Dosis habitual : 100 - 200 mg cada 12 horas
- N.comerciales : Ainex - Nisulid - Nisural

MELOXICAM : (Mobex - Tenaron)

- A.I.N.E. Derivado enólico
- Mayor actividad inhibitoria sobre COX 2 que COX 1 (bloqueador selectivo)
- Predomina efecto antiinflamatorio sobre acción analgésica
- Menor irritación gastrointestinal y menor daño renal en comparación a otros A.I.N.E.
- Vida media larga
- Presentación : Compr. de 15 y 7,5 mg
Ampollas y supos. de 15 mg
- Dosis : 7,5 - 15 mg cada 24 horas

COXIBS: fármacos disponibles

- Celecoxib
(*Celebra, compr 200 mg*)

Celecoxib (Celebra® caps 100 y 200 mg)

- Bloqueador específico de la COX₂
- Aprobado inicialmente por la FDA como antiinflamatorio.
- Posteriormente, FDA otorga aprobación para su uso como analgésico (2002)
- 100 mg cada 12 hrs o 200 mg cada 24 hrs
- Menor toxicidad comparado con AINE tradicionales(gastrico, renal etc)
- Administración sólo en adultos.

Interacciones de AINEs con otros fármacos

- Todos los AINEs (excepto paracetamol y dipirona) se fijan en alto % a las proteínas plasmáticas pudiendo desplazar de su sitio de fijación a otros fármacos como anticoagulantes orales y sulfonilureas (hipogliceminas), aumentando el efecto de éstos fármacos
- Todos los AINEs (excepto paracetamol y dipirona) al inhibir la síntesis de PGs reducen el efecto de algunos fármacos hipotensores como diuréticos e inhibidores de la ECA