

**Licenciatura en Medicina Humana**

Materia:

**Terapéutica Farmacológica**

Trabajo:

**Reporte de Investigacion AINES**

Docente:

**Dr. Alfredo López López.**

Alumno:

**Carlos Alfredo Solano Díaz.**

Semestre y Grupo:

**4° "A"**

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 11 de Septiembre de 2020.

### AINES.

Los salicilatos y otros fármacos similares utilizados para tratar la enfermedad reumática comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación, incluyendo el dolor; estos fármacos también ejercen efectos antipiréticos.

Los NSAID se clasifican mecánicamente como NSAID no selectivos de iso- forma, que inhiben la COX-1 y la COX-2, y los NSAID selectivos de COX-2 (FitzGerald y Patrono, 2001). Por lo general los NSAID son competitivos, no competitivos o inhibidores reversibles combinados de las enzimas COX. El ácido acetilsalicílico (ASA) es un inhibidor no competitivo e irreversible porque acetila las isozimas en el canal de unión al AA. El acetaminofén, que es antipirético y analgésico pero en gran parte desprovisto de actividad antiinflamatoria, actúa como un inhibidor reversible no competitivo mediante la reducción del sitio de peróxido de las enzimas.

La mayoría de los NSAIDs son ácidos orgánicos con valores de pKa relativamente bajos. Como ácidos orgánicos, los compuestos suelen absorberse bien por vía oral, se unen en alto grado a proteínas plasmáticas, y son excretados por filtración glomerular o por secreción tubular. También se acumulan en sitios de inflamación, donde el pH es más bajo, lo que puede confundir la relación entre las concentraciones plasmáticas y la duración del efecto del fármaco. La mayoría de los NSAID selectivos de COX-2 tienen un grupo lateral relativamente voluminoso, que se alinea con una gran bolsa lateral el canal de unión AA de COX-2, pero dificulta su orientación óptima en el canal de enlace más pequeño de COX-1 (Smith et al., 2011). Ambos NSAID no selectivos de isoforma y los NSAID selectivos de COX-2 en general son fármacos hidrofóbicos, una característica que les permite acceder a la canal fóbico de unión a AA y da como resultado una

característica compartida con la farmacocinética. Nuevamente, el ácido acetilsalicílico y el paracetamol son excepciones a esta regla.

## **MECANISMO DE ACCIÓN**

### **Inhibición de la ciclooxigenasa**

Los principales efectos terapéuticos de los NSAID derivan de su capacidad para inhibir la producción de PG. La primera enzima en la ruta sintética de la PG es la COX, también conocida como PG G/H sintasa. Esta enzima convierte AA en los intermediarios inestables PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> y conduce a la producción de los prostanoïdes, TxA<sub>2</sub> y una variedad de PG. La COX-1, expresada constitutivamente en la mayoría de las células, es la fuente dominante de prostanoïdes para funciones de mantenimiento, como la hemostasia. Por el contrario, la COX-2, inducida por citocinas, tensión por cizallamiento y promotores tumorales, es la fuente más importante de formación de prostanoïdes en la inflamación y tal vez en el cáncer.

Mientras que las enzimas COX funcionales son homodímeros de secuencia, se configuran como heterodímeros conformacionales en los que una de las funciones de monómeros como la subunidad catalítica con hemo unido y el otro sin hemo, sirve como la subunidad alostérica.

### **Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por el ácido acetilsalicílico**

El ácido acetilsalicílico acetila covalentemente las subunidades catalíticas de los dímeros de la COX-1 y de la COX-2, que inhiben irreversiblemente la actividad de la COX. Ésta es una importante distinción de todos los demás NSAID porque la duración de los efectos del ácido acetilsalicílico se relaciona con la tasa de rotación de COX en diferentes objetivos histicos.

La importancia del cambio enzimático en la recuperación de la acción del ácido acetilsalicílico es más notable en las plaquetas, que, al ser anucleadas, tienen una limitada capacidad para la síntesis de las proteínas. Por tanto, las consecuencias de la inhibición de COX-1 de la plaqueta persisten durante la vida de la misma. La inhibición de la formación de TxA<sub>2</sub> dependiente de la COX-1 de la plaqueta es acumulativa con dosis repetidas de ácido acetilsalicílico (apenas 30 mg/d) y toma 8-12 días (el tiempo de recambio plaquetario) para recuperarse por completo una vez que se ha detenido la terapia.

### **Inhibición selectiva de la ciclooxigenasa 2**

El uso crónico de los NSAID está limitado por su poca tolerancia GI. Los inhibidores selectivos de COX-2 se desarrollaron para proporcionar una eficacia similar a los tradicionales NSAID con mejor tolerancia GI

### **ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)**

**Absorción.** Los NSAID se absorben muy rápido después de la ingestión oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2-3 h. La escasa solubilidad acuosa de la mayoría de los NSAID a menudo se refleja por un aumento menos proporcional en el AUC de las curvas de tiempo de concentración plasmática, debido a la disolución incompleta, cuando se aumenta la dosis.

**Distribución.** La mayoría de los NSAID están extensamente unidos a las proteínas sanguíneas (95-99%), por lo general albúmina. Las condiciones que alteran las concentraciones de las proteínas sanguíneas pueden dar como resultado una mayor fracción de fármaco libre con efectos potenciales tóxicos.

Los NSAID altamente unidos a proteínas tienen el potencial de desplazar a otros medicamentos si compiten por los mismos sitios de unión.

**Metabolismo y excreción.** La biotransformación hepática y la excreción renal son las principales vías de metabolismo y eliminación de la mayoría de los NSAID. La  $t_{1/2}$  plasmática varía de manera considerable entre estos fármacos. El ibuprofeno, el diclofenaco y el paracetamol tienen una  $t_{1/2}$  de 1-4 h, mientras que la del piroxicam es de casi 50 h en estado estacionario. El naproxeno tiene una duración comparativamente larga, pero una  $t_{1/2}$  muy variable que está entre 9 a 25 h.

### Usos terapéuticos

Los NSAID son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol, que es antipirético y analgésico, pero está desprovisto en gran medida de actividad antiinflamatoria.

### Inflamación

Los NSAID proporcionan un alivio sintomático del dolor y la inflamación asociada con trastornos musculoesqueléticos, como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Algunos NSAID están aprobados para el tratamiento de espondilitis anquilosante y la gota.

### Dolor

Los NSAIDs son efectivos contra el dolor inflamatorio de intensidad baja a moderada. Aunque su eficacia máxima es generalmente menor que la de los opiáceos, los NSAID carecen de los efectos adversos no deseados de aquellos en el CNS, incluyendo la depresión respiratoria y el potencial para el desarrollo de la dependencia física. La coadministración de NSAID puede reducir la dosis de

opiáceos necesaria para controlar el dolor y reducir la probabilidad de los efectos adversos de los opiáceos.

### **Fiebre**

La terapia antipirética está reservada para pacientes en quienes la fiebre en sí misma puede ser perjudicial y para aquellos que experimentan un alivio considerable cuando la fiebre está bajando.

### **Sistema circulatorio fetal**

Las PG están implicadas en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterial y la indometacina, el ibuprofeno y otros NSAID han sido utilizados en neonatos para cerrar el conducto que no tiene permeabilidad apropiada.

### **Cardioprotección**

El consumo de ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto se debe a la acetilación irreversible de la COX de las plaquetas y a la consecuente inhibición de la función de las estas últimas. Se considera que la supresión permanente de la formación de TxA2 plaquetario es la base del efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

### **Otros usos clínicos**

Mastocitosis sistémica. La mastocitosis sistémica es una condición en la cual hay exceso de mastocitos en la médula ósea, el sistema reticuloendo- telial, el sistema GI, los huesos y en la piel

Tolerabilidad a la niacina. Grandes dosis de niacina (ácido nicotínico) reducen de manera efectiva los niveles de colesterol sérico, disminuyen las lipoproteínas de baja densidad y aumentan la lipoproteína de alta densidad

Síndrome de Bartter. El síndrome de Bartter incluye una serie de trastornos raros (la frecuencia  $\leq 1/100\ 000$  personas) caracterizados por alcalosis metabólica hipoclorémica, hipocaliémica, con presión arterial normal e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

Quimioprevención del cáncer. Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso diario de ácido acetilsalicílico se asocia con una deficiencia de 24% en la incidencia de cáncer de colon.

### **Efectos adversos de la terapia con NSAID**

Para minimizar los posibles eventos adversos de los NSAID se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Por lo general, la edad se correlaciona con una mayor probabilidad de desarrollar reacciones adversas graves a los NSAID, y se debe tener precaución al elegir una dosis inicial más baja para los pacientes de edad avanzada.

### **Gastrointestinal**

Los síntomas más comunes asociados con estos medicamentos son GI (~40% de los pacientes), incluyendo dispepsia, dolor abdominal, anorexia, náuseas y diarrea. Sin embargo, estos síntomas no son predictivos de lesiones gástricas o intestinales tales como hemorragias subepiteliales, erosiones y úlceras, que pueden ser detectadas por endoscopia en aproximadamente 30-50% de las personas que usan NSAID con regularidad, pero a menudo son asintomáticos y tienden a curarse espontáneamente.

### **Cardiovascular**

Los NSAID selectivos para COX-2 se desarrollaron para mejorar la seguridad GI. Sin embargo, los inhibidores de COX-2 deprimen la formación de PGI<sub>2</sub> pero no inhiben la formación de TxA<sub>2</sub> en plaquetas catalizada por COX-1. La PGI<sub>2</sub> inhibe

la agregación de plaquetas y restringe el efecto de los estímulos protrombótico y aterogénico por TxA2

### **Presión arterial y eventos adversos renales**

Todos los NSAID han sido asociados con eventos adversos renales y renovasculares. Se puede esperar que hasta 5% de los usuarios regulares con NSAID desarrollen hipertensión. Los estudios clínicos sugieren que las complicaciones hipertensivas son más comunes en pacientes tratados con COX-2 selectiva que con NSAID no selectivos. El riesgo de insuficiencia cardíaca es más o menos el doble.

### **El embarazo**

La expresión de COX-2 miometrial y los niveles de PGE y PGF aumentan en el miometrio durante el trabajo de parto. Está demostrada la prolongación de la gestación por NSAID en humanos. Algunos NSAID, en particular la indometacina, se han utilizado fuera de etiqueta para detener el trabajo de parto prematuro. Sin embargo, este uso está asociado con el cierre del conducto arterioso y alteración de la circulación fetal en el útero, en particular en los fetos que tienen más de 32 semanas de gestación.

### **Hipersensibilidad**

Los síntomas de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y los NSAID van desde rinitis vasomotora, urticaria generalizada y asma bronquial hasta edema laríngeo, broncoconstricción, rubor, hipotensión y choque. La intolerancia al ácido acetilsalicílico (incluido el asma asociado a dicho fármaco) es una contraindicación para el tratamiento con cualquier otro NSAID debido a la sensibilidad cruzada.



### **Síndrome de Reye**

Debido a la posible asociación con el síndrome de Reye, el ácido acetilsalicílico y otros salicilatos están contraindicados en niños y en jóvenes menores de 20 años de edad con fiebre asociada a enfermedad viral (Schrör, 2007). El síndrome de Reye, una enfermedad grave y a menudo mortal, se caracteriza por el inicio agudo de encefalopatía, disfunción hepática e infiltración grasa del hígado y otras vísceras

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (13a Edición. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.