

**Tema 15.**  
**ANTIINFLAMATORIOS NO  
ESTEROIDICOS (AINEs).**  
**El proceso inflamatorio.**  
**Mecanismos de acción de los  
AINEs. Efectos farmacológicos.**  
**Interacciones y usos.**

# INFLAMACIÓN

Reacción de defensa del organismo contra toda lesión celular con el fin de localizar y destruir los agentes patógenos desencadenantes eso y reparar los daños.

# PROCESO INFLAMATORIO

- **Vasoconstricción pasajera**
- **Vasodilatación**
  - **↑ riego sanguíneo → enrojecimiento (RUBOR) y ↑ temperatura (CALOR).**
- **↑ presión capilar**
  - **→ el endotelio se hincha ⇒ ↑ permeabilidad ⇒ (TUMOR).**
- **Migración de PMN, monocitos, histiocitos. (QUIMIOTAXIS)**
- **Mastocitos ⇒ histamina, bradiquinina, etc.**
- **Fosfolipasa A2 ⇒ hidrólisis de fosfolípidos ⇒ liso-PAF y Á. Araquidónico → Eicosanoides. (DOLOR, FIEBRE)**

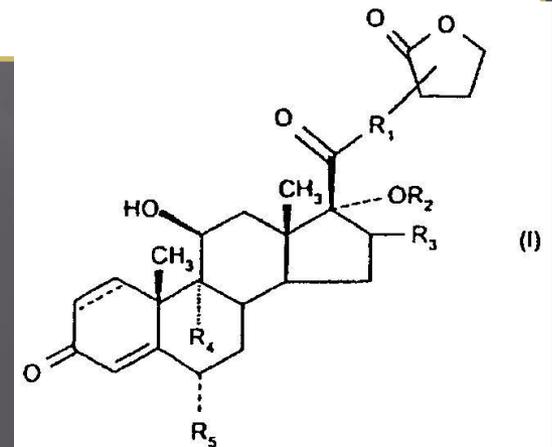
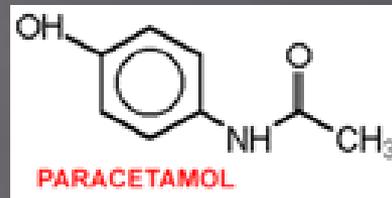
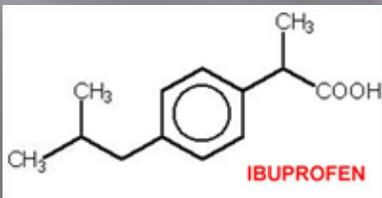
# Propiedades de PAF

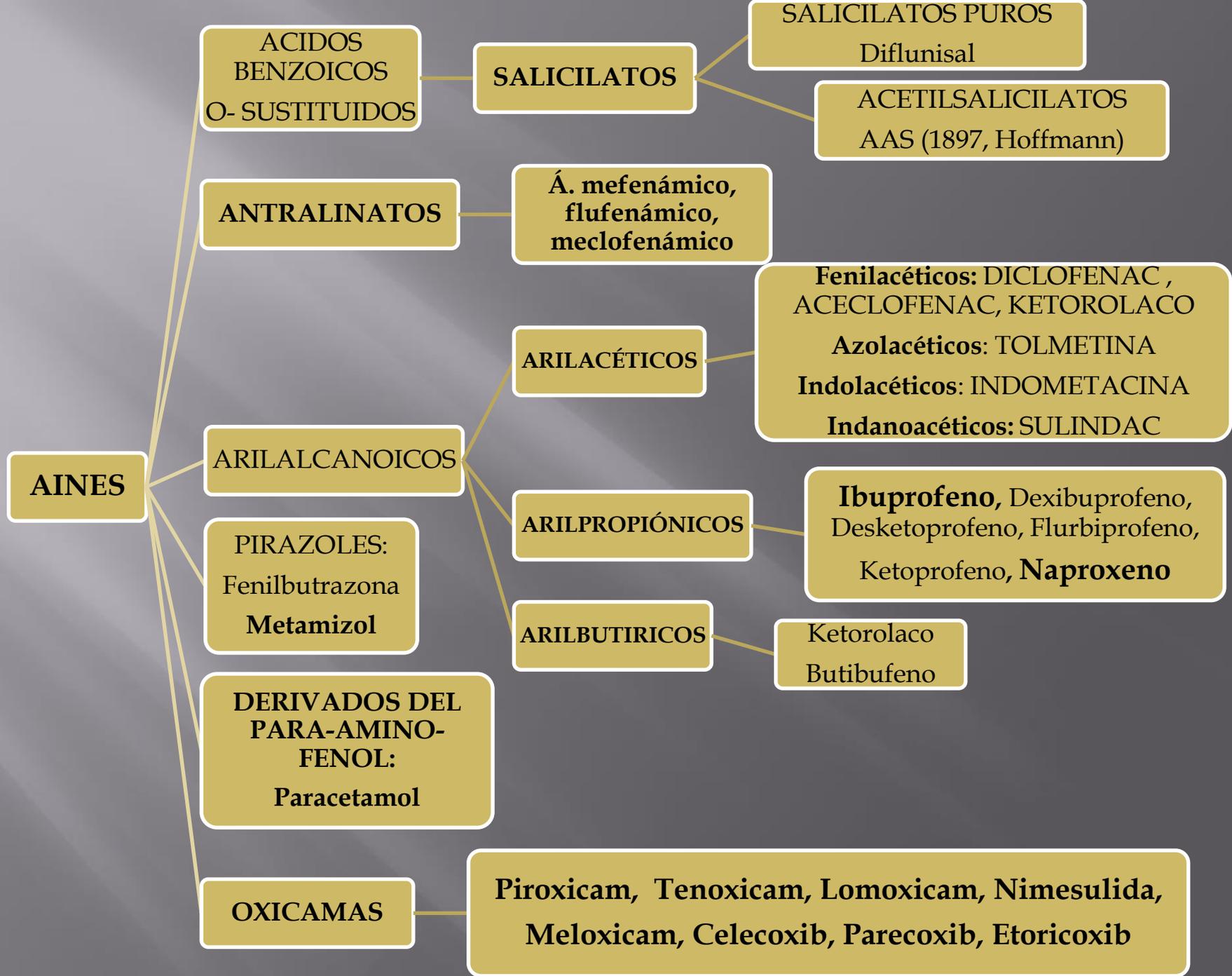
- **↑ permeabilidad capilar y salida de líquidos (1000 veces más potente que histamina y bradiquinina).**
- **↑ activación plaquetaria ⇒ liberación de TXA2**
- **↑ liberación de LTs y radicales libres de superóxido**
- **↑ agregación de PMN, monocitos y desgranulación de eosinófilos.**
- **↑ quimiotaxis.**
- **Contracción uterina.**
- **Broncoconstricción.**
- **Contracción GI ⇒ Factor ulcerogénico más potente.**

**Duplica los signos de la inflamación ⇒ hiperalgesia, ↑ permeabilidad capilar, ↑ edema, ↑ infiltración de neutrófilos.**

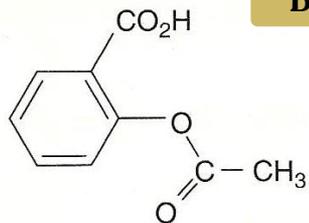
# ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROÍDICOS (AINEs)

Inhiben COX-1 y/o COX-2  $\Rightarrow$  inhiben síntesis de PGs y TXs  $\Rightarrow$  Acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas

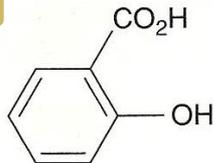




## ACIDOS BENZOICOS

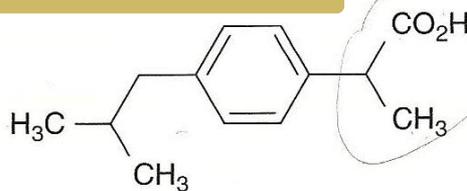


Ácido acetilsalicílico



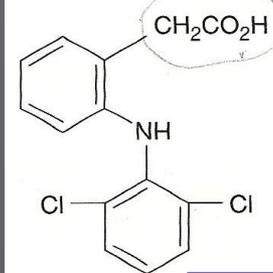
Ácido salicílico

## ARILPROPIÓNICOS



Ibuprofeno

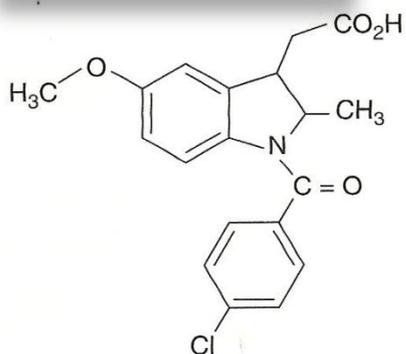
## ARILACÉTICOS



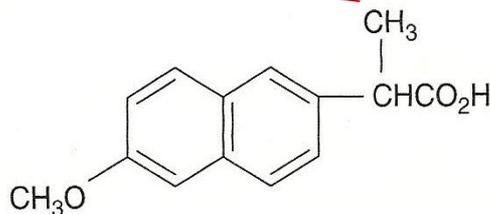
(Voltaren)

Diclofenaco

## Indolacéticos



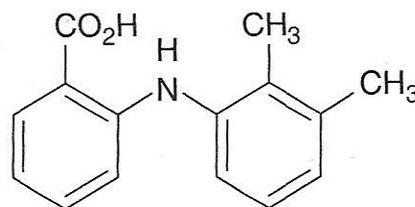
Indometacina



(Antalgin)

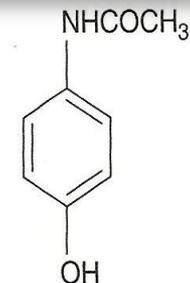
Naproxeno

## ANTRALINATOS



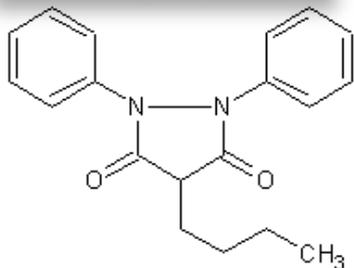
Ácido mefenámico

## P-AMINO-FENOL

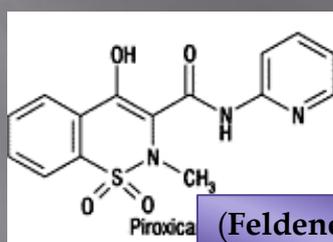


Paracetamol

## PIRAZOLES



FENILBUTAZONA

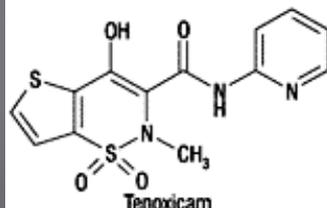


(Feldene)

Piroxicam



Meloxicam

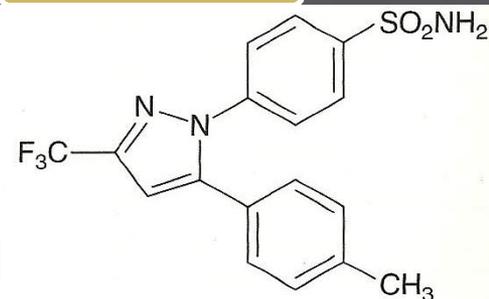


Tenoxicam



Lomoxicam

## OXICAMAS



Celecoxib

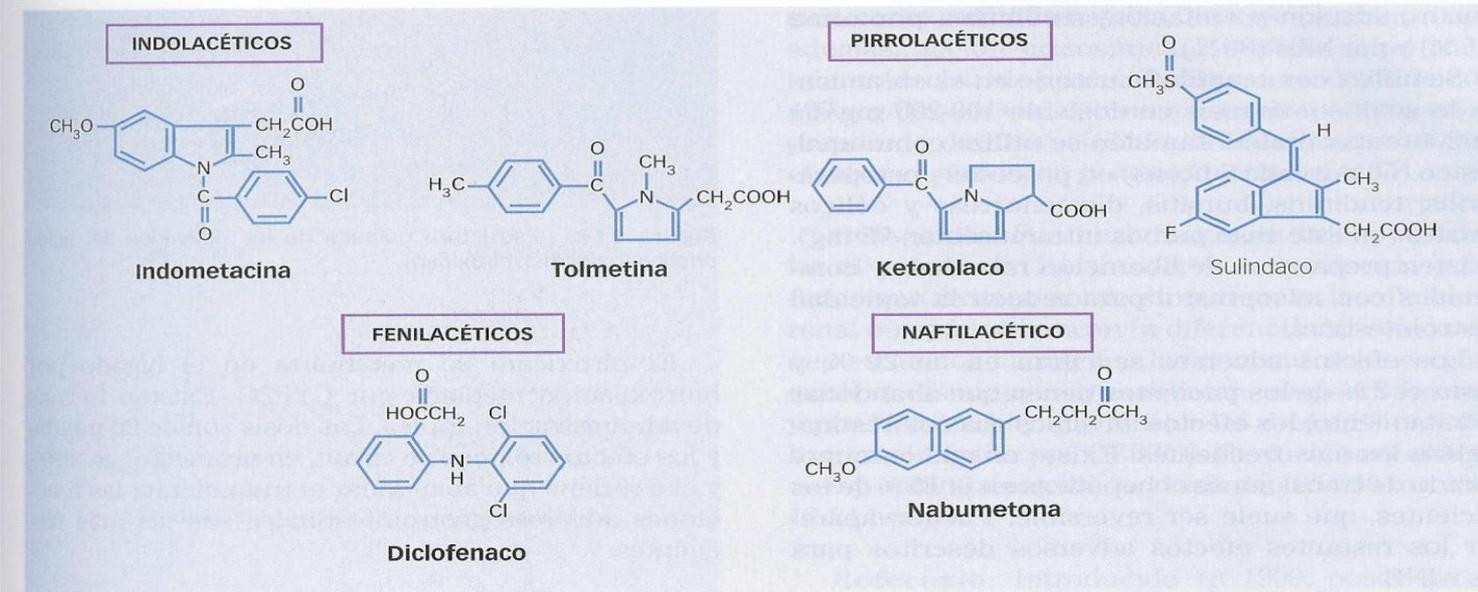
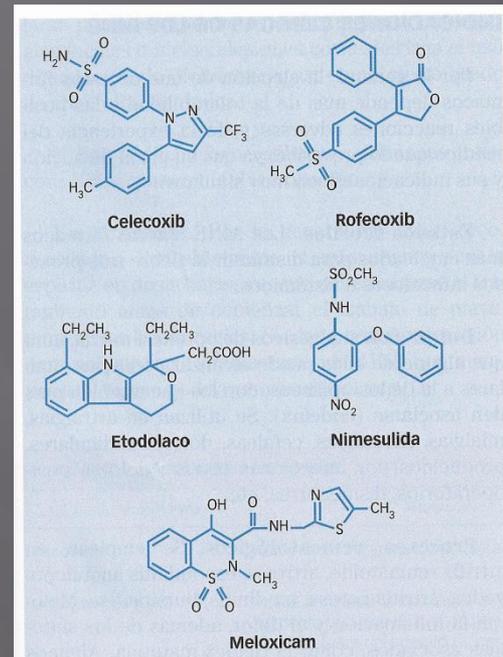
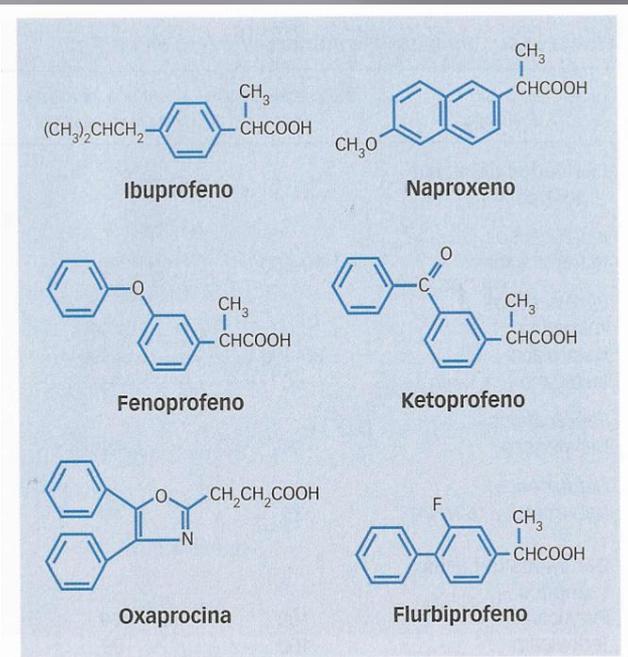


Figura 31-7. Estructura química de los derivados del ácido acético.

# TIPOS DE COX

Ácido araquidónico

Estímulos que mantienen la homeostasia, como la regulación del flujo sanguíneo, el equilibrio electrolítico y la citoprotección

Estímulos inducidos por procesos patológicos como inflamación, estrés oxidativo, lesión e isquemia

**Isoleucina**

COX-1 constitutiva

COX-2 constitutiva

COX-2 inducible

**Valina**

AINE no selectivos  
Aspirina  
Indometacina  
Ibuprofeno

AINE COX-2 selectivos  
«Coxib»  
Celecoxib  
Rofecoxib

Prostanoides

- GI: PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>  
Citoprotección
- Plaquetas: TXA<sub>2</sub>  
Agregación
- Riñón: PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>  
Flujo sanguíneo  
Equilibrio electrolítico
- Circulación: PGI<sub>2</sub>

Prostanoides

- La COX-2 constitutiva se encuentra en el SNC y el riñón
- Sus funciones orgánicas aún no se conocen bien

Prostanoides y otros mediadores

- Inflamación: PGE<sub>2</sub>  
Artrosis, artritis reumatoidea, cáncer de colon

**COX-3: Isoforma de COX-2**

- Origen cerebral

Fisiológico

Fisiopatológico

Dexametasona

⊖

⊖

⊖

⊖

⊖

⊖

⊖



# MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES

## COX-1

- *Inactivación irreversible de la enzima:*
  - Destruir actividad catalítica. (ASPIRINA).
- *Inhibición reversible no competitiva:*
  - Act. Colaterales (O,  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$  ). PARACETAMOL.  
**(COX-3)**
- *Inhibición reversible competitiva:*
  - Falsos sustratos (4 - 10% de actividad catalítica). **Mayoría de AINEs.**

**COX-2: Inhib. reversible competitiva**

# ÍNDICE DE SELECTIVIDAD COX-2/COX-1

IC 50 - COX-2 / IC 50 - COX-1

>> 1 ⇒ Inhib. COX-1

<< 1 ⇒ Inhib. Selectivo COX-2

- **Eficacia ⇒ inhibición de COX-2 inducida**
  - ⇒ ↓ dolor, fiebre e inflamación
  - Sin afectar a la regulación fisiológica por la COX-1 constitutiva a nivel GI, plaquetas y riñón.
- **Efectos adversos ⇒ inhibición de COX-1**

**Inhibidores selectivos COX-2:** MELOXICAM, NIMESULIDA, ETODOLAC, CELECOXIB, ETORICOXIB, VALDECOXIB, LUMIRACOXIB.

# Farmacocinética

**Absorción:** Oral buena: gástrica y parte alta intestinal

En alto flujo sanguíneo → acceso a zonas inflamadas.

**Distribución:** irregular

- $V_d \downarrow$
- Unión a pp.  $\uparrow$  (90%)
- Conc. Altas en líquido sinovial

**Metabolización:** hepática

- Prod. inactivos o activos

Ojo en I.R. o I.H.

**Excreción:** renal (metab. del á. glucurónico)

**Posología:** Según  $t_{1/2} \rightarrow \cong$  cada 6 horas

# Precauciones

## Recién nacidos y edad avanzada:

- ↓ flujo sanguíneo, ↓ p.p. → > conc. Libre
- ↓ metab y ↓ funcionamiento renal

→ Toxicidad

## Embarazo

- PGE y PGF son uterotrópicas
- Al inhibir la síntesis de PGs ⇒
  - Prolongan gestación
  - Prevenir prematuridad parto
- Pero ⇒ Cierre del conducto arterioso  
⇒ No usar en el último trimestre del embarazo
- Salicilatos (teratógenos) → Evitar su consumo por la gestante  
→ Retirarse antes del parto para evitar hemorragias

# ACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Analgésica**
- **Antipirética**
- **Antiinflamatoria**
- **Antiagregante plaquetaria**

# ACCIÓN ANALGÉSICA DE LOS AINES

- Inhibición de síntesis de PGs a **nivel periférico**
- Las PGs ↑ acción dolorosa de bradiquinina, 5-HT, sensibilizando terminaciones nerviosas nociceptivas.
- **Acción subcortical:** depresión del tálamo óptico
- **No acción sobre corteza cerebral**
  - → Ausencia de efectos mentales y anestesia
- **No inhiben la LOX → Analgesia incompleta.**

**Usos: Dolores articulares, musculares, espasmos uterinos y vasculares, cefaleas de origen vascular.**

# ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

- Inhibición de COX  $\Rightarrow$   $\downarrow$  vasodilatación  $\Rightarrow$   $\downarrow$  edemas
- +  $\downarrow$  agregación de neutrófilos +  $\downarrow$  motilidad leucocitaria +  $\downarrow$  quimiotaxis.
- $\downarrow$  fosforilación oxidativa en mitocondria  $\Rightarrow$   $\downarrow$  niveles ATP  $\Rightarrow$  Estabilización de lisosomas  $\Rightarrow$   $\downarrow$  liberación de enzimas responsables del proceso inflamatorio y lisis celular.

**Mayor dosis** que para act. **analgésica** o **antipirética**

**USOS:** Procesos inflamatorios agudos o crónicos

# ACCIÓN ANTIPIRÉTICA

## Hipotálamo $\Rightarrow$ Termostato

- Equilibrio entre pérdida y producción de calor
- **Desequilibrio**  $\Rightarrow$   $\uparrow$  Pirógenos endógenos (**citoquinas**) en área preóptica y el hipotálamo anterior (control de  $T^a$ )  $\Rightarrow$  IL-1  $\Rightarrow$  liberación de PGE2  $\Rightarrow$  **Reacción febril**
- **PARACETAMOL: Inhibe síntesis de PGE2 en hipotálamo (COX-3)  $\Rightarrow$   $\downarrow$  Fiebre.**
- **AINES: COX-2 constitutiva**
- Sólo alteran el centro termorregulador cuando está alterado por pirógenos  $\rightarrow$  **No producen hipotermia.**

# ACCIÓN ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

No la comparten todos los AINEs aunque sea debida a su inhibición de la COX-1.

Especial: **AAS** (inhib. irreversible COX-1 plaquetario).

- Queda inhibida durante toda la vida de la plaqueta (10 días).
- → ↓ los niveles de *TXA2* plaquetario ⇒ **Efecto antiagregante.**
- **Niveles de PGI2 inalterados:**
  - Fenómeno 1º paso del AAS → conc. plasm. muy baja ⇒ **No inhibir COX ni en tejidos sistémicos ni en pared vascular → EFECTO ANTIAGREGANTE.**

# ACCIÓN ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

PLAQUETAS  
(10 días)

ENDOTELIO VASCULAR

AAS

COX-1

TXA<sub>2</sub>

COX-2

PGI<sub>2</sub>

COXIB

- NO CIRUGÍA
- SÍ PREVENTIVO

HEMORRAGIAS

TROMBOS

## Consecuencias de acción antiagregante plaquetaria de AINEs

➤ ↑ hemorragias

⇒ No administrar antes de operación quirúrgica

⇒ NO USAR con tratamientos que afecten a coagulación sanguínea

➤ **Uso: PREVENCIÓN** de accidentes tromboembólicos

**Inhib. selectivos COX-2 ⇒ Alt. CV ⇒ TROMBOS**

- Al inhibir COX-2 endotelial → **inhiben PGI<sub>2</sub>**
- No inhiben COX-1 plaquetaria → **↑ TXA<sub>2</sub>**

# Diferencias entre AINEs

## SALICILATOS

**DIFLUNISAL** → analg, antiinflam, no antipirético

**AAS** → analg, antiinflam, antipirético, antiagreg plaq

## ANTRANILATOS

**MEFENÁMICO, FLUFENÁMICO, MECLOFENÁMICO**  
Analg, antipiréticos, inflamación musculoesquelética

## ARILACÉTICOS

**DICLOFENAC, ACECLOFENAC:** antiinflam.

**TOLMETÍN, INDOMETACINA, SULINDAC:** Artritis, gota

## Á. ARILPROPIÓNICOS

**IBUPROFENO:** analg, antiinflam, antipirético

**KETOPROFENO, NAPROXENO:** antiinflam..

## PIRAZOLES

**FENILBUTAZONA:** antiinflam., uricosúrica

**METAMIZOL:** analg, antipirético (relaj. musculatura lisa).

**P-AMINOFENOL:** **PARACETAMOL:** analg, antipirético, **NO ANTIINFLAM.**

**OXICAMAS:** PIROXICAM, TENOXICAM, MELOXICAM, COXIBS: ANTIINFL.

## INHIBIDORES DE LA COX-2

- **CELECOXIB** (edemas, diarreas, flatulencias + CV)
- **ETORICOXIB** (más selectivo COX-2)
- **PARECOXIB** ⇒ **VALDECOXIB**
  - **Dolor post-operatorio i.v.**
  
- **Antiinflamatorios**
- **En pacientes con riesgo CV bajo**
- **Inflamación crónica**

**VISADO**

## EFFECTOS SECUNDARIOS

### Gastroagresividad

Las PGs:

- ↑ secreción bicarbonato y moco
- ↑ riego sanguíneo

“CITOPROTECCIÓN”

- ✓ Administrar Misoprostol (análogo de PGE<sub>1</sub>)
- ✓ Alcalinizar el contenido gástrico
- ✓ Tomar con el estómago lleno.
- ✓ Tomar preparados de AAS con revestimiento entérico ó Benorilato (AAS + Paracetamol ⇒ profármaco).

**Mayor daño:** ASPIRINA, INDOMETACINA, SULINDAC, DICLOFENAC.

**Mejor tolerados:** Inhibidores de COX-2

# ALTERACIONES HEPÁTICAS

- ✓ Asintomática (↑ transaminasas)
- ✓ Dependen de la idiosincrasia del individuo
- ✓ PARACETAMOL: dosis > 10 g
- ✓ **Primeros síntomas:** Náuseas, vómitos
- ✓ Hepatotoxicidad tardía: 24 a 48 horas.
- ✓ **↑ en Alcohólicos: inductores enzimáticos**
- ✓ Tratamiento:
  - ✓ **Lavado gástrico, carbón activado**
  - ✓ **Adm. acetilcisteína i.v., o metionina oral**

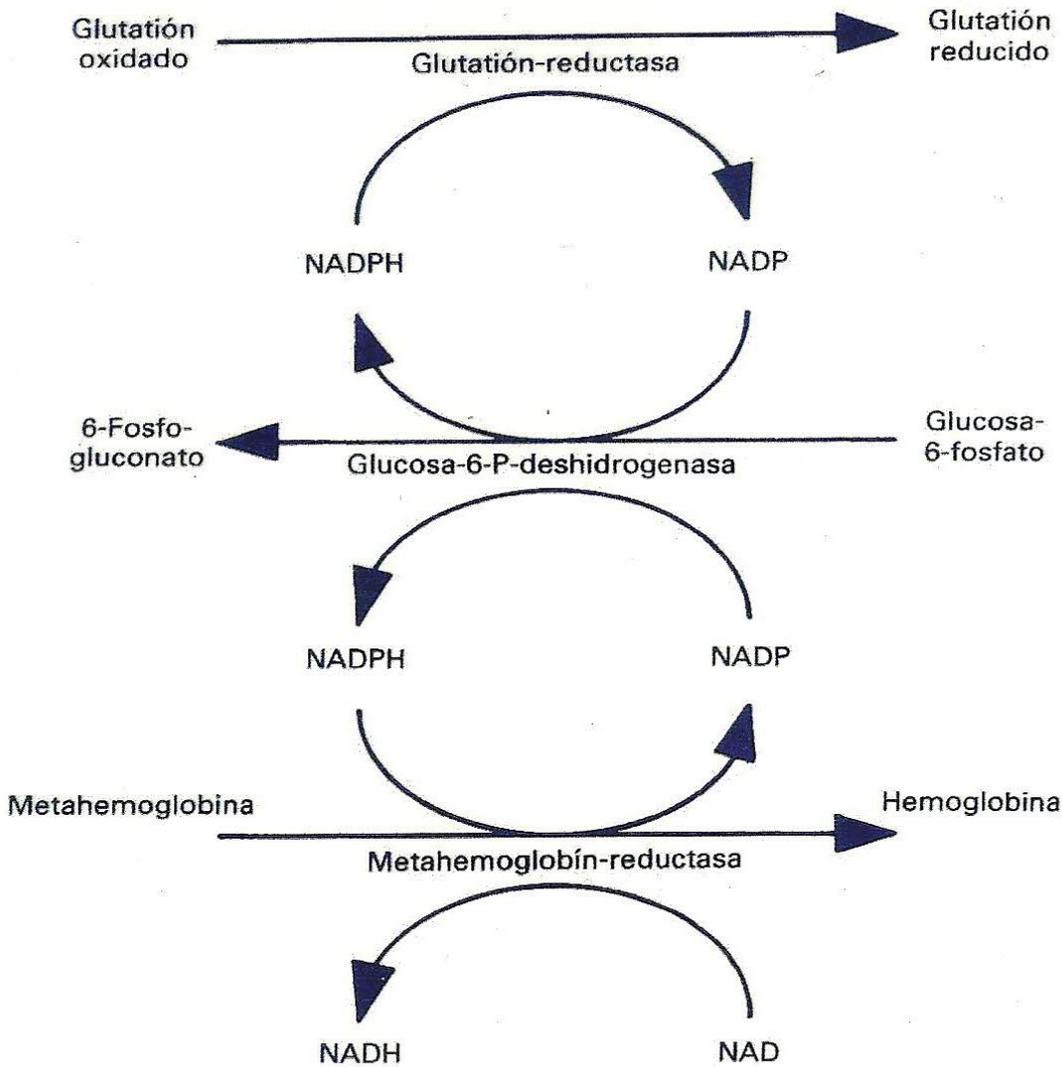
**Mayor incidencia:** PIRAZOLONAS, INDOLES, DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO, SULINDAC Y DICLOFENAC.

**Menor incidencia:** FENAMATOS, OXICAMAS.



# SÍNDROME DE REYE

- Encefalopatía metabólica asociada a alteración hepática.
- Tras **dosis altas de salicilatos** como tratamiento a una enfermedad vírica aguda.
- Tiene lugar principalmente en niños
- Produce entre un 20 y 40% de **mortalidad infantil**.



**Fig. 10-1.** Interrelaciones metabólicas de las reacciones catalizadas por la glucosa-6-P-deshidrogenasa, la metahemoglobin-reductasa y la glutation-reductasa en el hematíe.

## HEMÓLISIS

**Tabla 10-2.** Fármacos capaces de desencadenar hemólisis en personas con deficiencia de G-6-PD

*Fármacos con efecto muy pronunciado*

- Fenacetina
- Nitrofurantoína
- Primaquina
- Probenecida
- Sulfamidas
  - Sulfafurazol
  - Sulfanilamida
  - Sulfapiridina
  - Sulfasalazina

*Otros fármacos de uso común*

- Analgésicos: salicilatos
- Antimaláricos: cloroquina, mepacrina
- Diversos: cloranfenicol, sulfonas, dimercaprol, quinidina, vitamina K

# ALTERACIONES RENALES

- ✓ **Alteración del flujo renal:**
- ✓ Las PGs (PGE2 y PGI2) autorregulan el flujo renal y transporte tubular.
- ✓ **Retención de agua, sodio y potasio** ⇒ edemas, hiperpotasemia
  - ✓ Las PGs regulan el equilibrio hidroelectrolítico
  - ✓ Agravar insuf. Cardíaca, HTA.
- ✓ **Toxicidad renal crónica (nefropatía analgésica):**
  - ✓ hipertensión, poliuria, aumento de creatinina, anemia, hematuria, cólicos renales

**Riesgo máximo:** Fenoprofeno, Indometacina, Fenilbutazona

**Riesgo menor:** Salicilatos no acetilados, sulindac, piroxicam, meloxicam.

# EFECTOS HEMATOLÓGICOS

## Mecanismos inmunológicos:

- ✓ **anemia ferropénica y anemia aplásica** (FENILBUTAZONA, PIROXICAM, DICLOFENAC, INDOMETACINA)
- ✓ **anemia hemolítica** (ASPIRINA, ACIDO MEFENÁMICO, IBUPROFENO, SULINDAC)
- ✓ **agranulocitosis** (FENILBUTAZONA, OXIFENBUTAZONA, INDOMETACINA, METAMIZOL)
- ✓ **↓ agreg. plaq. con ↑ hemorragia** (irreversible con AAS).

**NO se deben administrar AINEs a pacientes con problemas de coagulación.**

# EFECTOS CENTRALES

- ✓ **Dosis altas de Aspirina** ⇒ acúfenos y pérdida de audición.
- ✓ **INDOLES (INDOMETACINA)** ⇒ fuertes cefaleas y vértigo
  - ✓ En casos graves: confusión, alucinaciones, irritabilidad, somnolencia, pérdida de equilibrio, mareo, desfallecimiento, lipotimia, etc.
- ✓ **PIROXICAM, NAPROXENO:** Dosis altas ⇒ estados confusionales y trast. de personalidad en ancianos.

# TOXICIDAD CUTÁNEA

- **Erupciones** benignas, urticaria (ASPIRINA, INDOMETACINA, PIRAZOLONAS Y DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO)
- **Fotosensibilización** (PIROXICAM, NAPROXENO, INDOMETACINA),
- **Eritema** (ASPIRINA, PIRAZOLONAS)
- **Dermatosis** (PIRAZOLONAS).

# REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

- ✓ En especial las que afectan al **aparato respiratorio**: AAS
- ✓ Rinorrea, urticaria, asma bronquial, broncoconstricción, rubor cutáneo, hipotensión y choque.
- ✓ 10 - 25% de pacientes, en especial con asma, rinitis ...
- ✓ Pueden surgir a dosis muy pequeñas de AAS (< 80 mg).
- ✓ Si una persona no tolera el AAS, tampoco tolera otros AINEs.
- ✓ Menores respuestas → salicilatos no acetilados y paracetamol

# INTERACCIONES

- ***Farmacocinéticas y/o***
  - ***farmacodinámicas***
  - ***Debidas al paciente***

# DEBIDAS AL PACIENTE

- **Absorción:** ↓ producción de HCl, ↑ el pH gástrico, < movilidad y < flujo sanguíneo G.I.
- **Distribución:** ↓ albúminas.
- **Metabolismo:** ↓ actividad enzimática y < flujo sanguíneo hepático, insuf. hepática
- **Excreción:** ↓ flujo sanguíneo renal y velocidad de filtrado glomerular y función tubular, insuf. renal.

# FARMACOCINÉTICAS Y/O FARMACODINÁMICAS

➤ Los AINEs desplazan a otros fármacos de la albúmina plasmática → ↑ toxicidad (anticoagulantes orales, fenitoína, hipoglucemiantes).

➤ Los AINEs compiten por secreción renal con diuréticos, uricosúricos.

➤ CIN4 ⇒ > reabsorción tubular de salicilatos ⇒ ↑ salicilemia.

# FARMACOCINÉTICAS Y/O FARMACODINÁMICAS

✓ **AINES con Litio: Litemia**

✓ **Alcohol y corticosteroides: ↑ulceraciones y hemorragias gástricas de AINEs.**

✓ **AINES + Antihipertensivos: ↓ efecto de AHT.**

# APLICACIONES TERAPÉUTICAS

## ✓ Dolor:

- ✓ **Ibuprofeno o Paracetamol:** fármacos de elección para la analgesia a corto plazo. 3 ó 4 veces al día.
- ✓ **Naproxeno** (2 diarias) o **Piroxicam** (una/día) para dolor crónico asociado a procesos inflamatorios.

## ✓ Inflamación:

- ✓ **Aguda:** Ibuprofeno
- ✓ **Crónica** (Artritis reumatoide, osteoartritis, gota, artrosis) ⇒ **Inhib. selectivos de la COX-2** (meloxicam, tenoxicam, celecoxib, rofecoxib) mejor tolerados.

## ✓ Fiebre: **Ibuprofeno, Paracetamol**

# APLICACIONES TERAPÉUTICAS

✓ Los Salicilatos y la Fenilbutazona ↑ excreción de *ácido úrico* al disminuir su reabsorción tubular.

✓ *Dermatología:*

✓ Asociados a corticoides que inhiban la formación de leucotrienos. No usarlos solos pues favorecen la vía de la LOX.

***AAS en dosis bajas:***

***Tratamiento y profilaxis de enfermedades isquémicas, infarto de miocardio, tromboembolia cerebro-vascular***