

AINES DERIVADOS PIRROLACETICOS, PIRAZOLONICOS, FENAMATOS

Mgs. Dra. Bustamante C. Gladys¹
Gutierrez Aguilar Hiver Mauricio²

INTRODUCCION

Uno de los puntos focales del uso de los antiinflamatorios no esteroideos, se relaciona al control del dolor en su fase aguda o crónica, es por ello que se han desarrollado grandes esfuerzos para lograr elaborar medicamentos que controlen este desagradable síntoma en forma rápida, eficaz y con la menor cantidad de efectos colaterales posibles.

Es en este sentido, que luego del descubrimiento de la salicilina, que dio origen a la aspirina (ASA), numerosos compuestos han sido experimentados con la intención de mejorar la respuesta de este producto, de este modo es que hace pocos años se dio lugar a la aparición de derivados del ácido acético, con potencia analgésica mayor al proporcionado por el ácido acetil salicílico, como es el caso del Ketorolaco, útil para procesos dolorosos moderados a severos con potencia similar a la morfina, u el metamizol, útil para dolor moderado principalmente de tipo cólico con mayor efecto antitérmico que otros AINES, o la fenilbutazona, retirada ya del mercado por sus grandes efectos colaterales.

El presente artículo tiene como fin realizar un acercamiento sobre algunos de estos fármacos.

PALABRAS CLAVE

Ketorolaco. Metamizol. Clonixinato de Lisina. Fenilbutazona

INTRODUCCION

El hablar de la farmacología del dolor lleva a la comprensión y análisis de varios compuestos, que tienen como fin el manejo de uno de los síntomas más molestos en el área de la salud, y que en ocasiones lleva a acciones terapéuticas de mayor severidad ante la falta de su control.

La capacidad del profesional radica en identificar el estado de ansiedad que este síntoma provoca en los pacientes, y observar la misma durante la terapia a instaurar, con el fin de mejorar la calidad del paciente, reducir sus niveles de estrés, reducir el tiempo de tratamiento y evitar técnicas invasivas para controlar dicho síntoma.¹

El control farmacológico del dolor se realiza con diferentes medicamentos que corresponden inicialmente al grupo de los AINES, que en caso de fracasar en su respuesta, permitirán el uso de otro tipo de analgesia, con corticoides, narcóticos, anestésicos, etc., debiendo de acuerdo al caso, iniciar la analgesia con AINES, en función al caso, intensidad del dolor, tiempo de respuesta esperada, etc.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos incluyen un amplio contingente de medicamentos, los cuales se organizan de acuerdo al grupo de origen. De esta manera los grupos a ser estudiados en éste artículo son derivados:^{2-4,7}

- a) *Pirrolacéticos*: donde se encuentran el ketorolaco y la tolmetamina.

¹ Médico Internista. Docente Emérito Semiología General UMSA. Mg.Sc. Psicopedagogía y Educación Superior.

² Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

- b) *Pirazolonicos*: o pirazolindindionicos como la antipirina, aminopirina (retiradas por mutagenas y carcinogénicas), dipirona, fenilbutazona (retirada por toxicidad hematológica), febrapazona, metamizol, nifenzazona, ixipazona, pinazona y propifenazona, oxifenbutazona, gamacetofenilbutazona, clofenazona, bumidazona, azapropazona
- c) *Fenamatos*: como el ácido mefenámico, flufenámico, nifumínico, meclofenámico, etofenamato.^{5,9}

Muchos de los cuales han sido retirados del mercado por sus efectos colaterales, como en el caso de la fenilbutazona, aminopirina y antipirina.^{3,6,9}

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de los AINES se orienta hacia el efecto analgésico, antiinflamatorio, anti térmico y anti agregante plaquetario, a partir de los cuales, la diferencia de potencia de acción varía de acuerdo a la familia de origen del medicamento, existiendo variaciones independientes sobre los efectos colaterales, que pese a tener una similitud, generan diferencias en base al origen del medicamento, dosis y vía de administración.

En tal sentido se puede mencionar que los AINES son un grupo heterogéneo de compuestos que no se relacionan químicamente, siendo la mayor parte de ellos, ácidos orgánicos, que comparten acciones y efectos colaterales, mientras que aquellos que corresponden a los ácidos inorgánicos (fenilbutazona, propifenazona, metamizol) tienen la misma similitud.

Es de allí que el primer efecto sobre el cual trabajan los AINES, se relaciona a la limitación del dolor inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual tiene dos isoenzimas la 1 y 2 codificadas por genes diferentes. La isoenzima COX1 interviene en la formación de prostaglandina I con acción antitrombogénica y protectora de la mucosa gástrica, mientras que la COX2 se encuentra solamente en tejidos con inflamación, aumentando sus niveles por influencia de los fibroblastos, citoquinas, etc.^{4,6}

Por lo tanto los AINES inhibirán a la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico de diferentes tipos celulares, compitiendo por el mismo durante la respuesta inflamatoria, acoplándose al sitio activo de los canales enzimáticos, reduciendo el dolor y la inflamación..⁵ (5)

Los AINES en forma general inhiben el Tromboxano A2^{4,5}, reduciendo la agregación plaquetaria, esta inhibición puede ser reversible.

Mientras que la acción antipirética se relaciona a

DERIVADOS PIRROLACETICOS

En el grupo de los derivados pirrolacéticos se tiene al **ketorolaco** como medicamento representativo, es así que este medicamento denominado también como *ketorolaco trometamia* es un antiinflamatorio no esteroideo de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, derivado del ácido arilpropiónico, que tiene un alto nivel analgésico inhibiendo débilmente las prostaglandinas, comparándose su acción al de los analgésicos opiáceos. Su acción sobre la ciclooxigenasa es dependiente de la dosis, compete con el sustrato, teniendo una biodisponibilidad

con el consumo oral del 90% y muscular del 100%.

El consumo de los alimentos retrasa la absorción digestiva, sin modificar su potencia, difunde poco por la barrera hematoencefálica y mamaria, pero pasa con facilidad a la placenta.

Su acción analgésica con administración por vía intramuscular se inicia a los 10 min, y administrado por vía oral comienza a los 30-60 min, alcanzando su pico máximo de acción a las 1,2-3 y 1,5-4 horas, permaneciendo con niveles estables por 6 a 8 horas. Es el primer medicamento analgésico para uso endovenoso e intranasal.^{3,7,8}

Una vez administrado, se une a las proteínas plasmáticas fijándose en un 99% y se metaboliza en el hígado, dando metabolitos sin acción analgésica ni antiinflamatoria útil, eliminándose por orina un 91% y el 3% restante se elimina por vía biliar, durante las 4-6 horas posteriores a su ingesta.³

Sus efectos adversos son similares al de los demás AINES, siendo importantes de mencionar: las hemorragias gastrointestinales, broncoespasmo, síndrome de Stevens Johnson, síndrome de Lyell, edema angioneurótico, etc.

Su uso está contraindicado en hipersensibilidad a los AINES, anemia aplásica y deficiencia de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa, debiéndose tener precaución en pacientes con hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal o hepática, discrasias sanguíneas, entre otras.^{3,7}

PIRAZOLONAS

Las pirazolonas son inhibidores competitivos de la ciclooxigenasa y al igual que los demás AINES, tienen los

efectos, analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.

El **metamizol** es el agente de mayor uso dentro de este grupo, y representa la mayor parte de acciones correspondientes a los integrantes de esta familia.

Es de esta forma remarcable la acción analgésica del metamizol y la propifenazona, los cuales actúan con potencia analgésica en dolor moderado, con acción similar a la aspirina, siendo menos lesivo para la mucosa gástrica que ésta última, además posee acción relajante sobre la musculatura lisa, por lo que se indica en dolor de tipo cólico.^{6,7}

Es de hacer notar que su acción antiinflamatoria es de muy bajo poder al igual que su acción antipirética.⁵⁻⁷

Al igual que el ketorolaco, se absorbe bien por vía oral, adhiriéndose a las proteínas plasmáticas en un 90%. Su metabolismo es hepático en un 90% y su excreción se realiza por vía renal.

La administración del metamizol debe hacerse con precaución, ya que a diferencia de otros AINES provoca agranulocitosis con mayor facilidad, y de igual forma que otros antiinflamatorios no esteroideos puede inducir rush, urticaria, angioedema, náuseas, vómitos. La posibilidad de provocar oliguria, anuria, nefritis intersticial, y anemia hemolítica idiosincrática la hace diferente a los demás medicamentos de los grupos en mención.

Su aplicación por vía endovenosa puede provocar irritación local, y por vía endovenosa puede llevar al paciente a cuadros de hipotensión arterial, asociados a náuseas, rubor facial, sensación de calor y palpitaciones.

MEDICAMENTO	VIA DE ADM.	DOSIS	ACCION
Ketorolaco	V.O. I.M. Topica	10 mg c/4-6h No más de 40 mg/d x 7 d.	Dolor agudo moderado a severo
Metamizol	V.O. V.R. E.V. I.M.	250 mg c 6-8h 1-3 amp. c/6.8 h	Dolor agudo moderado Antitérmico
Propifenazona	V.O.	175 mg c/6-8h	Dolor moderado.
Oxifenbutazona	V.O.	100mg c/6-8h.	Dolor crónico moderado. Antiinflamatorio.
Ac. Mefenámico	V.O.	250-500 mg c/6h	Analgesia en dolor moderado. Antiinflamatorio de segunda categoría.
Ac. Meclofenámico	V.O.	100 mg c/8h	Dolor moderado, cólico
Ac. Nufuminico	V.O.	500 -750 mg c/6- 8h	Dolor moderado uso solo en mayores de 12 años
Etofenamato	Tópica E.V.	300 mg 1g c/24h	Analgésico antiinflamatorio dolor crónico leve a moderado.

Vía de administración y dosis
Fuente: Elaboración propia

FENAMATOS

Son aquellos medicamentos derivados del ácido arilantranílico, que son utilizados desde 1950, sin mayores diferencias en relación a la aspirina.

El medicamento representativo del grupo y aquel que se utiliza con más frecuencia en el comercio, es el **ácido mefenámico**, el cual sirve principalmente para disminución del dolor en procesos artropáticos y dismenorrea, éste medicamento es el único fenamato que presenta acciones centrales y periféricas para producir analgesia, teniendo potencia antiinflamatoria menor a la fenilbutazona (50%), mientras que el ácido flufenámico es 50% más potente que la primera droga.

Este grupo de medicamentos se administran por vía oral, alcanzando una concentración máxima entre 30 y 120 min., con una vida media de 2 a 4 h. eliminándose por orina en forma de 3 hidroxilatos y/o carboxilatos, su eliminación por heces es de solo el 30% de la concentración plasmática.

Los efectos colaterales son similares a los otros AINES, siendo sobresalientes, la esteatorrea, diarrea, anemia hemolítica, por lo que se recomienda no utilizarlos en pacientes con antecedentes de estos cuadros.^{7,8}

En este grupo es remarcable un nuevo medicamento, el etofenamato que tiene aplicación percutánea, que tiene acción local y también sistémica, disminuyendo la inflamación zonal, con menor toxicidad que el ácido flufenámico, es también notable la potencia antiinflamatoria ya que a diferencia de algunos otros AINES, incluyen la inhibición de la bradiquinina y de la serotonina a través de un efecto estabilizador de membrana. Su vida media es de 1,6 horas, alcanzando su concentración plasmática máxima a las 2 h.⁹

BIBLIOGRAFIA

- Control del dolor Universidad de Valparaíso URL disponible en : <http://es.scribd.com/doc/62324544/5/FENAMATOS-DERIVADOS-DEL-AC-ANTRANILICO> Fecha de acceso: 1 de octubre del 2012
- Ramírez Guerrero A. Burch-Bonechi J. Dolor agudo postoperatorio, su frecuencia y manejo. Rev. Mex. Anest: 1992;77:439-445
- Argueta López R. Propiedades farmacológicas básicas del ketorolaco trometamina 10 mg. Oral en analgesia perioperatoria para cirugía dental. Congreso Virtual de Anestesiología México. URL disponible en:

- <http://www.slideshare.net/ravetmx13/propiedades-farmacologicas-basicas-del-ketorolaco-trometamina-10-mg-oral-en-analgesia-perioperatoria-para-cirugia-dental> Fecha de acceso 1 de octubre del 2012
4. Delgado de Molina P. AINEs preferentemente inhibidores de la COX2, complicaciones de los COX2 URL disponible en: http://revista.sedolor.es/pdf/2000_09_03.pdf Fecha de acceso 1 de octubre del 2012.
 5. Farmacología de los analgésicos no opiáceos AINEs. Capitulo 6. URL disponible en: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%206.pdf>. Fecha de acceso 1 de octubre del 2012
 6. Criterios de selección de un analgésico no esteroideo URL disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacologia/temas/tema5-6/criterios5.htm?botsearch>
 7. Valsecia M. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) cap. 7. URL disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_aines.pdf. Fecha de acceso 1-10-2012
 8. Farmacología de los analgésicos no opioides. 1-18 URL disponible en: http://www.plandolor.grupoaran.com/pdfs/Uni3_1.pdf. Fecha de acceso 1 de octubre del 2012.
 9. Carretero M. Medicamentos de Vanguardia. Etofenamato. URL disponible. http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=10022249&pidet_usuario=0&pidet_revista=4&fichero=4v20n03a10022249pdf001.pdf&ty=110&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es. Fecha de acceso: 1 de octubre del 2012.