



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Manual de analgésicos narcóticos y no narcóticos utilizados en perros y gatos.
(Revisión bibliográfica)”

TESIS Y EXAMEN PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MÉDICA VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA:

RAMÍREZ DOMÍNGUEZ LUCERO BERENICE

ASESOR:

MVZ. SERNA HUESCA CONCEPCIÓN OSWELIA

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

1.- INTRODUCCIÓN:	1
1.1.- Dolor:	1
1.2.- Analgesia:	2
JUSTIFICACIÓN:	4
OBJETIVOS:	6
CAPITULO 1.- Analgésicos Opioides:	7
1.1.- Concepto:	7
1.2.- Evolución Histórica:	7
1.3.- Sistema de opioides endógenos. (LIGANDOS DE RECEPTORES ENDOGENOS):	8
1.4.- Receptores múltiples de los opioides:	10
1.4.1 Receptores μ :	10
1.4.2 Receptores κ :	10
1.4.3 Receptores δ :	11
1.5 Señalización y mecanismos de la analgesia:	12
1.6 Implicaciones terapéuticas:	13
1.7 Clasificación y características:	14
1.7.1- Agonistas puros:	14
1.7.2.- Agonistas-antagonistas:	14
1.7.3.- Agonistas parciales:	14
1.7.4.- Antagonistas puros:	14
1.8 Descripción de los analgésicos opioides más utilizados en el perro y el gato:	15
1.8.1.- Morfina:	15
1.8.2.- Fentanilo:	15
1.8.3.- Buprenorfina:	16
1.8.4.- Butorfanol:	16
1.8.5.- Naloxona:	17
1.8.6.- Tramadol:	17
1.8.7.- Meperidina:	18
1.8.8.- Codeína:	18
1.8.9.- Oximorfona:	19
1.9 Efectos farmacológicos de los opiáceos:	19
1.9.1.- Farmacocinética:	19
1.9.2.- Farmacodinamia:	20
1.9.3.- Posología:	21
1.9.4.- Usos terapéuticos:	22
1.9.5.- Reacciones adversas:	23
1.9.5.1.- SNC:	23
1.9.5.2.- Aparato Respiratorio:	23

1.9.5.3.- Aparato Cardiovascular:	24
1.9.5.4.- Aparato Digestivo:	24
1.9.5.5.- Aparato Genitourinario:	24
1.9.6.- Contraindicaciones:	25
1.9.7.- Interacciones:	25
1.9.8.- Formas Farmacéuticas:	26
CAPITULO 2.- Analgésicos no narcóticos (AINES):	29
2.1.- Concepto:	29
1.2.- Antecedentes históricos de los AINES:	29
2.3.- Ciclooxygenasa y síntesis de PG:	30
2.4.- Clasificación y estructura química de los AINES:	36
2.5.- Descripción de los analgésicos no esteroideos más utilizados en el perro y el gato:	37
2.5.1.- Meloxicam:	37
2.5.2.- Piroxicam:	38
2.5.3.- Carprofen:	38
2.5.4.- Vedaprofen:	38
2.5.5.- Ketoprofen:	39
2.5.6.- Ácido Tolfenámico:	39
2.5.7.- Ácido Meclofenámico:	39
2.5.8.- Firocoxib:	40
2.5.9.- Ketorolaco:	40
2.5.10.-Etodolaco:	40
2.5.11.-Acetaminofen:	41
2.5.12.-Fenilbutazona:	41
2.5.13.-Metamizol Sódico:	41
2.5.14.-Flunixin de Meglumina:	42
2.5.15.-Diclofenaco Sódico:	42
2.5.16.-Ácido Acetil Salicílico:	42
2.6.- Efectos farmacológicos de los AINES:	43
2.6.1.- Farmacocinética:	43
2.6.2.- Farmacodinamia:	44
2.6.3.- Posología:	45
2.6.4.- Usos terapéuticos:	46
2.6.5.- Reacciones adversas:	46
2.6.5.1.- Sistema Digestivo:	46
2.6.5.2.- Aparato Urinario:	47
2.6.5.3.- Daño hepático:	47
2.6.7.- Contraindicaciones:	48
2.6.8.- Interacciones:	48
2.6.9.- Formas Farmacéuticas:	49

Capítulo 3. Analgésicos no narcóticos y no AINES:	54
3.1.- Introducción:	54
3.2.- Gabapentinoides:	54
3.3.- Descripción de anticonvulsivos más utilizados en el perro y el gato como analgésicos:	54
3.3.1.- Gabapentina:	54
3.3.2.- Pregabalina:	55
3.4.-Efectos Farmacológicos:	55
3.4.1.- Farmacocinética:	55
3.4.1.1.- Gabapentina:	55
3.4.1.2.- Pregabalina:	55
3.4.2.- Farmacodinamia:	56
3.4.3.- Posología:	56
3.4.4.- Usos terapéuticos:	56
3.4.5.- Reacciones adversas:	57
3.4.6.-Contraindicaciones:	57
3.4.6.1.- Pregabalina:	57
3.4.6.2.- Gabapentina:	57
3.4.7.- Interacciones:	57
3.4.8.- Formas Farmacéuticas:	58
3.5 Antagonistas NMDA:	59
3.5.1.- Amantadina:	59
3.6.- Efectos Farmacológicos:	59
3.6.1.- Farmacocinética:	59
3.6.2.- Farmacodinamia:	59
3.6.3.- Posología:	60
3.6.4.- Usos terapéuticos:	60
3.6.5.- Reacciones adversas:	60
3.6.5.1.-SNC:	60
3.6.5.2.-Aparato digestivo:	60
3.6.6.- Contraindicaciones:	61
3.6.7.- Interacciones:	61
3.6.8.- Formas Farmacéuticas:	61
 Bibliografía:	 62
 Anexos:	
Cuadro 1.- Características de los diferentes receptores opioides:	11
Cuadro 2.- Dosis y vías de administración de los fármacos opioides:	21
Cuadro 3.- Usos terapéuticos de los opioides según su clasificación:	22
Cuadro 4.- Clasificación de los AINEs por grupo:	36
Cuadro 5.- Clasificación de los grupos químicos de los AINES:	37
Cuadro 6.- Dosis y vías de administración de los fármacos no narcóticos:	45
Cuadro 7.- Dosis y vías de administración de los fármacos Gabapentinoides:	56

Cuadro 8.- Dosis y vías de administración de los fármacos Antagonistas NMDA:	60
Figura 1.- Manejo de dolor:	2
Figura 2.- Proceso fisiológico de la nocicepción:	4
Figura 3.- Precursores de péptidos opioides endógenos:	9
Figura 4.- Estructura química de la Morfina:	15
Figura 5.- Estructura química del Fentanil:	15
Figura 6.- Estructura química de la Buprenorfina:	16
Figura 7.- Estructura química del Butorfanol:	16
Figura 8.- Estructura química de la Naloxona:	17
Figura 9.- Estructura química del Tramadol:	17
Figura 10.-Estructura química de la Meperidina:	18
Figura 11.-Estructura química de la Codeína:	18
Figura 12.-Estructura química de la Oximorfona:	19
Figura 13.-Presentación de la Morfina:	26
Figura 14.-Presentación del Fentanil:	26
Figura 15.-Presentación de la Buprenorfina:	27
Figura 16.-Presentación del Butorfanol:	27
Figura 17.-Presentación de la Naloxona:	27
Figura 18.-Presentación del Tramadol:	28
Figura 19.-Presentación de la Meperidina:	28
Figura 20.-Presentación de la Codeína:	28
Figura 21.-Presentación de la Oximorfona:	29
Figura 22.-Estructura de la ciclooxigenasa:	32
Figura 23.-Estructura de la lipooxigenasa:	33
Figura 24.-Estructura del citocromo P 450:	34
Figura 25.-Diagrama de la formación de prostaglandinas:	35
Figura 26.-Estructura química del Meloxicam:	37
Figura 27.-Estructura química del Piroxicam:	38
Figura 28.-Estructura química del Carprofen:	38
Figura 29.-Estructura química del Vedaprofen:	38
Figura 30.-Estructura química del Ketoprofen:	39
Figura 31.-Estructura química del Ácido tolfenámico:	39
Figura 32.-Estructura química del Ácido meclofenámico:	39
Figura 33.-Estructura química del Firocoxib:	40
Figura 34.-Estructura química del Ketorolaco:	40
Figura 35.-Estructura química del Etodolaco:	40
Figura 36.-Estructura química del Acetaminofén:	41
Figura 37.-Estructura química de la Fenilbutazona:	41
Figura 38.-Estructura química del Metamizol sódico:	41
Figura 39.-Estructura química del Flunixin de meglumina:	42
Figura 40.-Estructura química del Diclofenaco sódico:	42
Figura 41.-Estructura química del Ácido acetil salicílico:	42
Figura 42.-Presentación del Meloxicam:	49

Figura 43.-Presentación del Piroxicam:	49
Figura 44.-Presentación del Carprofen:	49
Figura 45.-Presentación del Vedaprofen:	50
Figura 46.-Presentación del Ketoprofen:	50
Figura 47.-Presentación del Ácido tolfenámico:	50
Figura 48.-Presentación del Ácido meclofenámico:	51
Figura 49.-Presentación del Firocoxib:	51
Figura 50.-Presentación del Ketorolaco:	51
Figura 51.-Presentación del Etodolaco:	52
Figura 52.-Presentación del Acetaminofén:	52
Figura 53.-Presentación de la Fenilbutazona:	52
Figura 54.-Presentación del Metamizol sódico:	53
Figura 55.-Presentación del Flunixin de meglumina:	53
Figura 56.-Presentación del Diclofenaco sódico:	53
Figura 57.-Presentación del Ácido acetil salicílico:	53
Figura 58.-Estructura química de la Gabapentina:	54
Figura 59.-Estructura química de la Pregabalina:	55
Figura 60.-Presentación de la Gabapentina:	58
Figura 61.-Presentación de Pregabalina:	58
Figura 62.-Estructura química de la Amantadina:	59
Figura 63.-Presentación de la Amantadina:	61

Manual de analgésicos narcóticos y no narcóticos utilizados en perros y gatos.
(Revisión bibliográfica)

1.-INTRODUCCION:

1.1.- Dolor

El dolor se define como un síndrome psiconeurosomático de carácter complejo cuyo hecho fundamental es una sensación desagradable y penosa que se origina en los receptores periféricos del dolor (terminaciones nerviosas libres). (Hoppenfeld, 2014). Como una respuesta a estímulos algógenos o bien se origina a partir de cualquier nivel del SNC. (Kurt A. Grimm, 2013).

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) lo define como una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con daño tisular actual o potencial o que se describe en términos de tal daño. (Raja SN, 2020)

El acto de sentir dolor comienza por lo general, por la despolarización del receptor periférico que puede ser producida por estímulos algógenos de diversos tipos (físico, químico, etc.) continúa en la transmisión de la señal aferente (vías específicas e inespecíficas) a los centros de la médula y del tálamo-corteza y se aferenta en dos planos diferentes: (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

El psíquico y el periférico (motor), este último está asociado a manifestaciones adrenérgicas/colinérgicas, constituyendo en conjunto un cuadro de stress, con una respuesta somática y psíquica frente al dolor. (Fernández, 2010)

Las neuronas que componen la vía del dolor son:

1. Neurona Periférica. Desde el receptor periférico hasta el ganglio espinal.
2. Neurona Medular. Cuyo axón está en la sustancia gris, la atraviesa oblicuamente y constituye el haz espinotalámico.
3. Neurona Talámica. Corresponde a los núcleos talámicos del dolor.
4. Neurona Cortical. La constituyen las células corticales de la primera y segunda área sensoriales de la región postcentral.
5. Neurona inespecífica. Pertenece a la formación reticular mesencefálica. Esta neurona tiene una acción de filtro sobre la cuarta neurona, por lo que sólo las

señales aferentes nociceptivas que pasan el filtro reticular se registran en la corteza. Esta neurona inespecífica tiene, por lo tanto, dos vías posibles de actuar: sobre la tercera neurona (talámica) o bien, sobre la cuarta neurona (cortical). ((SED), 2016)

Es importante identificar la causa del dolor para poder actuar terapéuticamente por cuanto la sensación dolorosa puede ser modificada por diversos fármacos que pueden actuar mediante los siguientes mecanismos: (Kurt A. Grimm, 2013)

- a) Interrumpiendo la conducción nerviosa de los estímulos dolorosos. Anestésicos locales.
- b) Suprimiendo las respuestas reflejas a estímulos algogénos. Neurolépticos.
- (Andres, 1992)c) Reduciendo la percepción central de los estímulos dolorosos. Analgésicos propiamente.
- d) Por depresión general del SNC. Anestesia general. (Pedro, 2017)

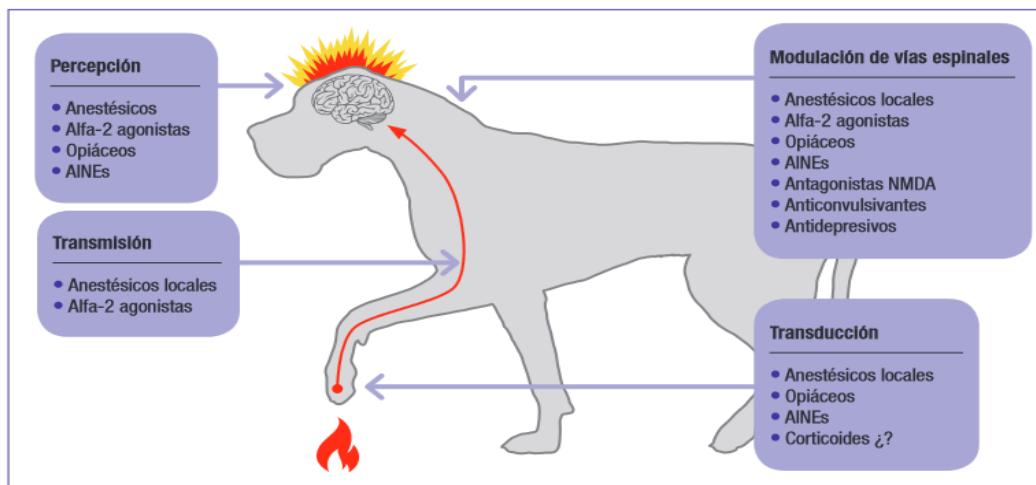


FIGURA 1.- Manejo de dolor

1.2.- Analgesia

Se entiende por analgesia, en el sentido más estricto, la ausencia del dolor, el objetivo no debe ser eliminar el dolor por completo, si no hacerlo lo más tolerable posible sin deprimir indebidamente a los pacientes. (Héctor S. Sumano López, 2006)

En el ambiente clínico puede inducirse analgesia al atenuar o interrumpir procesos nociceptivos en uno o más puntos en el nociceptor periférico y a corteza cerebral.

La nocicepción implica cuatro procesos fisiológicos sujetos a una modulación farmacológica.

1.- Transducción: Conversión de energía física en actividad eléctrica en el nociceptor periférico. Esta puede abolirse en gran medida mediante el uso de anestésicos locales infiltrados en el sitio de lesión o incisión.

2.- Transmisión: Propagación de impulsos nerviosos por el sistema nervioso. Esta puede suprimirse mediante bloqueo anestésico local de nervio periféricos o plexos nerviosos.

3.- Modulación: Ocurre a través de los sistemas analgésicos descendentes endógenos, que modifican la transmisión nociceptiva. Puede ampliarse con agonistas adrenérgicos α_2 o aplicación de opioides. Se puede disminuir con anestésicos generales o administración de opioides y agonistas adrenérgicos ya sea solos o combinados con tranquilizantes-sedantes.

Estos sistemas endógenos modulan la nocicepción mediante la inhibición de las células del asta dorsal.

4.- Percepción: Proceso final que resulta de la transducción, transmisión y modulación exitosas, la integración de las funciones talamocortical, reticular y límbica. (Hoppenfeld, 2014)

5.-Proyección: Las señales que se originan por el dolor, viajan por la médula hasta hacer sinapsis con el tálamo y otras estructuras subcorticales. Durante este trayecto se forman proyecciones que activan el núcleo reticular, las neuronas de este núcleo se proyectan al tálamo y se activan la sustancia gris periacueductal. (Scott Armstrong, 2022)

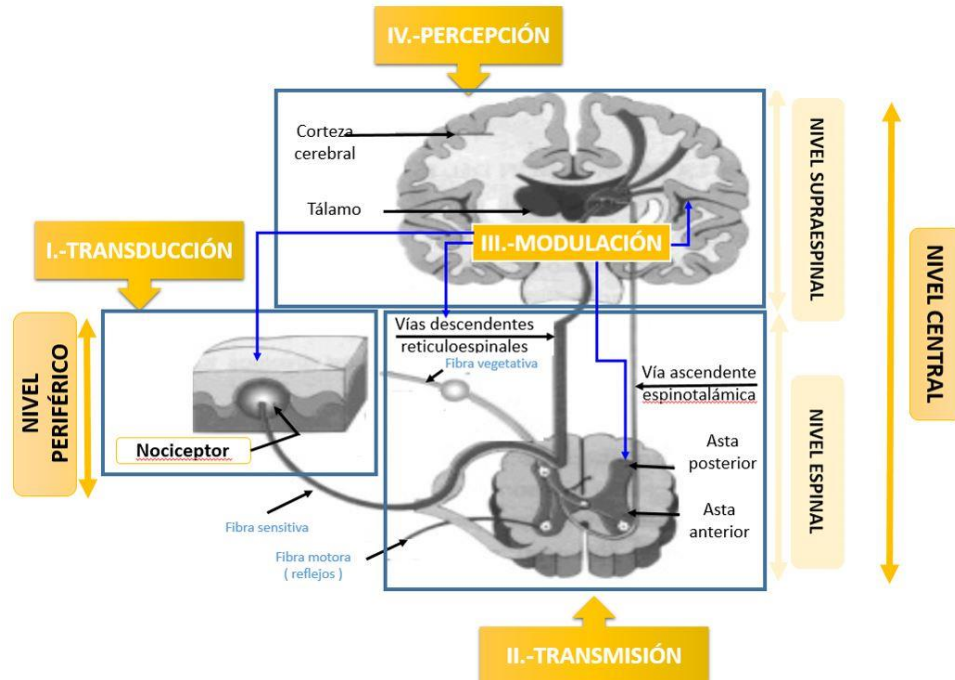


FIGURA 2.- Proceso fisiológico de la nocicepción

La analgesia equilibrada o multimodal resulta de la administración de analgésicos combinados y en múltiples sitios para inducir analgesia al modificar más de una parte de proceso nociceptivo. Se basa en los efectos aditivos o sinérgicos de dos o más analgésicos que actúan por diferentes mecanismos.

La analgesia preventiva es la aplicación de técnicas equilibradas antes de exponer a los pacientes a estímulos dolorosos (invasión quirúrgica). Al hacerlo, la médula espinal no se expone al bombardeo.

De impulsos nociceptivos aferentes que inducen los cambios neoplásicos causantes de la hipersensibilidad. (Pedro, 2017)

JUSTIFICACIÓN:

Analgésicos opioides:

En términos generales, los conceptos opiáceos y opioide han sido utilizados indistintamente. (Candyce M. Jack, 2005). Los opiáceos guardan relación química con un grupo de compuestos que se han purificado a partir del jugo de una especie particular de amapola: *Papaverum somniferum*. El extracto no depurado de a mapola se llama opio y contiene de manera natural 20 compuestos con actividad farmacológica, incluida la codeína y a morfina. (Kurt A. Grimm, 2013). El término opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas, agonistas parciales antagonistas con actividades semejantes a la morfina, lo mismo que a los pepitos opioides naturales. (José Gabriel

Ruiz Cervantes, 2010). Los opioides son todavía la piedra angular del tratamiento eficaz del dolor en medicina veterinaria, ya que son un grupo versátil de fármacos con aplicaciones extensas en el control del dolor en pacientes con traumatismo agudo, sometidos a intervenciones quirúrgicas, con afecciones medicas dolorosas de tipo crónicas, o cual requiere tratamiento de largo plazo. (M., 2016)

Sistema de opioides endógenos. (LIGANDOS DE RECEPTORES ENDOGENOS)

Es bien conocido que los opioides administrados de manera exógena ejercen sus efectos al interactuar con receptores específicos y asemejarse a moléculas naturales llamados péptidos opioides endógenos, los cuales son producidos en manera natural el en SNC y también en diversas glándulas como hipófisis y suprarrenales. (Kurt A. Grimm, 2013). Se han identificado tres familias distintas e péptidos opioides endógenos y cada una de ellas se deriva de un precursor distinto: proopiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina

1.- El fraccionamiento de a proopiomelanocortina da lugar a la β -endorfina, obteniéndose además otros péptidos no opioides de interés biológico, como la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la hormona estimulante de melanocitos (MSH) y a β -lipoproteína. La producción de proopiomelanocortina se localiza en las neuronas del núcleo arqueado y del núcleo del tracto solitario, los cuales proyectan sus axones hacia el sistema límbico y la médula espinal.

2.- La proencefalina da origen a varias copias de met-enkefalina y una de leu-enkefalina. En cuanto a los derivados de la proencefalina, su distribución está más generalizada a lo largo de todo el SNC y en algunas ocasiones pueden localizarse en las mismas neuronas. Además existe liberación de enkefalinas en la médula suprarrenal, los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas intestinales.

3.- Finalmente la prodinorfina da lugar a la dinorfina A, la dinorfina b y la neoendorfina

Recientemente se han descrito dos nuevos péptidos opioides endógenos: FQ y las endomorfina 1 y 2. (McDonald J, 2015)

Analgésicos no narcóticos (AINES)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos, presentan una gran variedad de indicaciones terapéuticas como antiinflamatorios, analgésicos, y antipiréticos, los cuales constituyen un grupo heterogéneo de compuestos con frecuencia no relacionados químicamente. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010) Sin embargo, difieren en la importancia relativa que cada una de estas propiedades representa en el conjunto de su efecto farmacológico. Alivian el dolor leve a moderado y a eficacia depende del AINE específico que se administre. (Kurt A. Grimm, 2013)

De igual forma confieren sinergia cuando se usan en combinación con opioides y pueden ejercer un efecto ahorrador de opioide si se requieren dosis menores del mismo. Su efecto prolongado, además de su eficacia analgésica y libertad de alteraciones de SNC (sedación o distrofia), hacen a estos analgésicos ideales para tratar el dolor agudo en pacientes veterinarios. (Pedro, 2017)

Ciclooxigenasa y síntesis de PG

Como se había mencionado con anterioridad en 1971 se demostró que los AINES inhibían la actividad de una enzima ciclooxigenasa (COX), que producía PG capaces de intervenir en la patogenia de inflamación, tumefacción, dolor y fiebre, tiempo después se descubrió a segunda enzima COX y en fechas más recientes la COX 3. (Candyce M. Jack, 2005). La COX antes llamada PG sintetasa oxida al ácido araquidónico hasta diversos eicosanoides, los cuales son denominados como derivados biológicos de los fosfolípidos de membrana, estos formados por 3 vías enzimáticas.

1.- Vía de la Cox: formando endoperoxidos inestables PGG₂ y PGH₂ de los cuales se derivan los tromboxanos y las PG.

2.- Vía de la lipooxigenasa: Catalizan la oxidación del ácido araquidónico a sus correspondientes ácidos hidroperoxi-eicosatrienoicos de los cuales se derivan los leucotrienos, las lipoxinas y hepoxinas.

3.- Vía del citocromo p450: que metaboliza el ácido araquidónico a los epóxidos y a los ácidos hidroxieicosaterenoicos. (Pedro, 2017)

La liberación de ácido araquidónico desde el fosfolípido se cataliza por acción de la fosfolipasa A y es el paso limitante de la velocidad en la síntesis de PG y leucotrienos. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

La PG₂ es el prostanoide inicial formado seguido por PGH₂ que sirve como sustrato para PG sintetasa, PGD isomerasa, PGF reductasa, prostaciclina sintetasa y tromboxanos TXA₂ TXB₂ todos con diversas funciones.

Las PG producidas por COX1 Y COX-2 son ubicuas en todo el organismo y facilitan mucho las funciones fisiológicas en los estados de salud y patológicos. ((SED), 2016).

OBJETIVOS

Objetivo general: Reafirmar el conocimiento que se tiene de sobre estos fármacos de manera general y específica.

Objetivos particulares: Dar a conocer si existe alguna actualización sobre la información obtenida demostrando cambios o avances en el uso de estos tipos de analgésicos.

Saber si existen diferencias entre fármacos clasificados dentro de mismo grupo.

Capítulo 1. Analgésicos opioides:

1.1.-Concepto

En términos generales, los conceptos opiáceos y opioide han sido utilizados indistintamente. (Candyce M. Jack, 2005)

Los opiáceos guardan relación química con un grupo de compuestos que se han purificado a partir del jugo de una especie particular de amapola: *Papaverum somniferum*. El extracto no depurado de a mapola se llama opio y contiene de manera natural 20 compuestos con actividad farmacológica, incluida la codeína y a morfina. (Kurt A. Grimm, 2013)

El término opioide es más amplio, pues se aplica a todos os agonistas, agonistas parciales antagonistas con actividades semejante a la morfina, lo mismo que a los pepitos opioides naturales. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

Los opioides son todavía la piedra angular del tratamiento eficaz del dolor en medicina veterinaria, ya que son un grupo versátil de fármacos con aplicaciones extensas en el control del dolor en pacientes con traumatismo agudo, sometidos a intervenciones quirúrgicas, con afecciones medicas dolorosas de tipo crónicas, o

cual requiere tratamiento de largo plazo. (M., 2016)

1.2 Evolución histórica:

En 1806, un farmacéutico alemán, Friedrich W. A. Sertûrner, aisló por primera vez el principal componente del opio, una base alcalina de color blanco amarillento a la que denominó Morfina en honor a Morfeo, dios griego del sueño. Debemos destacar que la morfina es a primera sustancia química pura aislada e identificada como el principio activo de un producto natural. La morfina representa aproximadamente el 15% de peso total del opio. (Pedro, 2017)

El opio, además de morfina contiene hasta un 25% de su peso en alcaloides. Con el tiempo se llegaron a aislar otros componentes del opio como a codeína o metilmorfina (0.5 en peso de opio), importante sustancia con propiedades antitusígenas y ligeramente adictivas; tebaína (dimetilmorfina) que posee efectos convulsivantes pero no analgésicos (1%); papaverina con ligeras propiedades relajantes musculares (1%); y noscapina también con propiedades antitusígenas. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

Dado que estas sustancias se reconocieron como adictivos y se dieron a conocer sus efectos indeseables, se procedió a la búsqueda de nuevos compuestos que carecieran de estas características; así Heinrich Dreser en 1875 desarrolló la heroína, un derivado diacetilado que llega con más facilidad al sistema nervioso. Sin embargo no fue hasta principios del siglo XX cuando se dio a conocer que la heroína poseía propiedades tan adictivas como la morfina. (Kurt A. Grimm, 2013)

1.3.- Sistema de opioides endógenos. (LIGANDOS DE RECEPTORES ENDOGENOS)

Es bien conocido que los opioides administrados de manera exógena ejercen sus efectos al interactuar con receptores específicos y asemejarse a moléculas naturales llamados péptidos opioides endógenos, los cuales son producidos en manera natural en el SNC y también en diversas glándulas como hipófisis y suprarrenales. (Kurt A. Grimm, 2013)

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos y cada una de ellas se deriva de un precursor distinto: proopiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina

1.- El fraccionamiento de la proopiomelanocortina da lugar a la β -endorfina,

obteniéndose además otros péptidos no opioides de interés biológico, como la hormona adrenocorticotropa (ACTH).

La hormona estimulante de melanocitos (MSH) y a β -lipoproteína. La producción de proopiomelanocortina se localiza en las neuronas del núcleo arqueado y del núcleo del tracto solitario, los cuales proyectan sus axones hacia el sistema límbico y la médula espinal.

2.- La proencefalina da origen a varias copias de met-enkefalina y una de leu-enkefalina. En cuanto a los derivados de la proencefalina, su distribución está más generalizada a lo largo de todo el SNC y en algunas ocasiones pueden localizarse en las mismas neuronas. Además existe liberación de encefalinas en la médula suprarrenal, los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas intestinales.

3.- Finalmente la prodinorfina da lugar a la dinorfina A, la dinorfina b y la neoendorfina

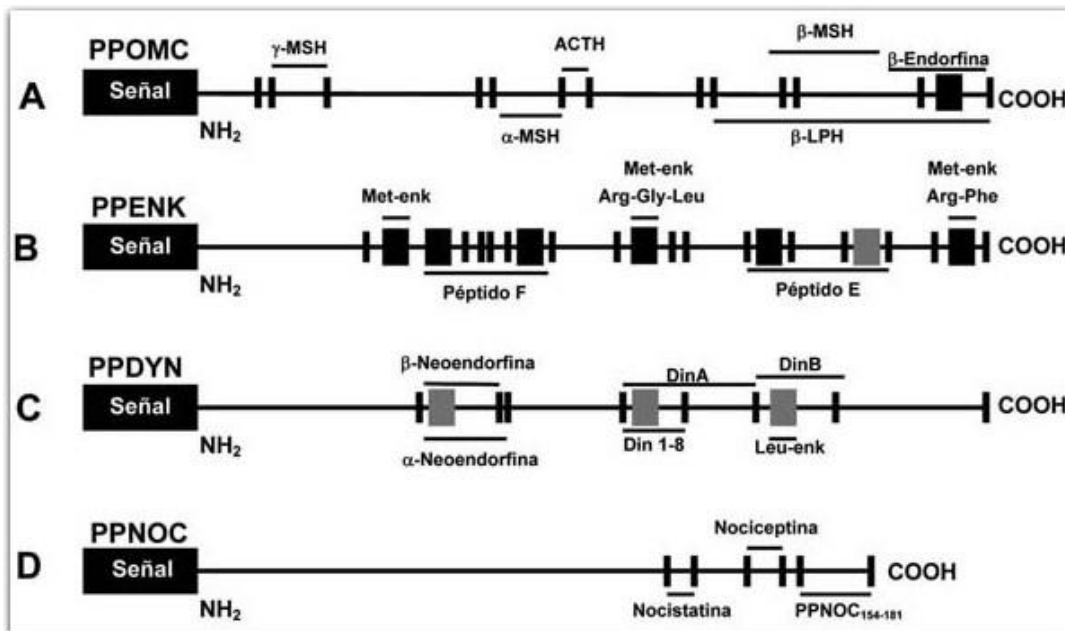


FIGURA 3.- Precursores de péptidos opioides endógenos

Recientemente se han descrito dos nuevos péptidos opioides endógenos: FQ y las endomorfina 1 y 2. (McDonald J, 2015)

La nociceptina también llamada orfanina FQ es el ligando endógeno del receptor de nociceptina, descubierto en fechas recientes, la nociceptina deriva de la ponociceptina y su secuencia de aminoácidos guarda estrecha relación con la propia de los péptidos opioides endógenos ya señalados. (Hoppenfeld, 2014)

Las endomorfina son pequeños tetrapéptidos sin relación estructura con los péptidos opioides endógenos.

1.4. Receptores múltiples de los opioides:

Receptores múltiples de los opioides:

Existen en el SNC 3 tipos bien definidos de receptores de opioides designados, como μ (mu), κ (kappa) y δ (delta), lo mismo que sus subtipos dentro de cada clase: μ (μ_1 - μ_3), κ (κ_1 - κ_3), δ (δ_1 - δ_2).

Los estudios de fijación en receptores revelan perfiles de la selectividad diferente para cada clase, en tanto que los estudios funcionales han establecido sus peculiares perfiles farmacológicos. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

1.4.1 Receptores μ :

La mayor parte de los opioides utilizados son relativamente selectivos por estos receptores, los cuales se definieron inicialmente por su afinidad con la morfina, no se han establecido otros ligandos para este receptor. (Kurt A. Grimm, 2013)

Estos receptores se encuentran localizados en las vías de percepción y modulación del dolor en el SNC, asta dorsal de a médula espinal, ganglios basales, centros

límbicos, corteza, tálamo, región pre óptica, núcleo arcuato y eminencia media del hipotálamo. (McDonald J, 2015) Sus acciones selectivas generales comprenden la analgesia, supresión de tos, constipación, hipotensión, sedación, depresión respiratoria, tolerancia, dependencia y supresión de la neurosecreción de gonadotropinas, abre los canales de potasio, así como es responsable de muchos de los efectos adversos asociados al uso de opioides. ((SED), 2016)

1.4.2 Receptores κ :

Los receptores κ se encuentran localizados en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, centros límbicos, corteza, tálamo y el riñón, entre sus funciones selectivas están la analgesia moderada (desde la medula espinal), diuresis, sedación y distrofias además de cerrar los canales de calcio. (McDonald J, 2015)

Respecto a los subtipos de este receptor existen diferencias entre ellos.

κ_1 producen analgesia en nivel raquídeo mientras que los receptores κ_3 alivian el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos.

1.4.3 Receptores δ :

Los fármacos que actúan en este receptor tienden a ser analgésicos deficientes, pero en determinadas circunstancias puede modificar la antinocicepción mediada por receptores mu medir la comunicación cruzada entre receptores de opioides.

Se encuentran localizados en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, corteza y tálamo, cuya función principal es la analgesia, y es el responsable de la apertura de los canales e potasio. (Katzung, 2019)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	TIPO DE RECEPTOR		
	MU (μ)	KAPPA (κ)	DELTA (δ)
Algunos agonistas selectivos con indicaciones clínicas	Morfina Meperidina Metadona Oximorfona Fentanilo Metomidato Remifentanilo	Butorfanol (también es agonista μ débil) Pentazocina (también es agonista μ débil) Nalbufina Buprenorfina	Ninguno disponible
Ubicación de los receptores	<ul style="list-style-type: none"> • Vías de percepción y modulación del dolor en el SNC • Asta dorsal de la médula espinal (AD) • Z Q G (zona quimiorreceptora gatillo) • Ganglios basales • Centro límbicos • Corteza y tálamo • Centros barorreflejos • Plexo mioentérico 	<ul style="list-style-type: none"> • A D • Ganglios basales • Riñón • Centros límbicos • Corteza y tálamo • Plexo mioentérico 	<ul style="list-style-type: none"> • A D • Ganglios basales • Corteza y tálamo
Acciones selectivas	Analgesia intensa Supresión de la tos Constipación Hipotensión Sedación Excitación motora Depresión respiratoria: causa de muerte por sobredosis Tolerancia y dependencia Vómitos	Analgesia (moderada: desde la médula espinal) Diuresis Sedación Disforia Supresión de la tos	Analgesia (leve: desde la médula espinal) Puede producir excitación motora

CUADRO 1. Características de los diferentes receptores opioides.

1.5 Señalización y mecanismos de la analgesia

Los receptores de opioides son parte de una gran superfamilia de receptores unidos a membranas que se acoplan a las proteínas G. por ello guardan relación estructura y funcional con receptores de muchos otros neurotransmisores y neuropéptidos que modulan la actividad de células nerviosas. (Katzung, 2019)

La unión a receptores a través de la activación de diversos tipos de proteína G, pueden inhibir a actividad de adenililciclasa (monofosfato de adenosina cíclico, activar corrientes de iones de potasio y suprimir corrientes de iones de calcio. (M., 2016)

En el plano pre sináptico la disminución de la entrada de calcio reduce la liberación de sustancias transmisoras como sustancia P, desde las fibras aferentes primarias en el asta dorsal de la médula espinal con lo cual se inhibe también a transmisión sináptica de señales aferentes nociceptivas. (McDonald J, 2015)

En el plano postsináptico, el aumento de la salida de potasio da lugar a la hiperpolarización de neuronas de proyección de la médula espinal e inhibe vías nociceptivas ascendentes. (Pedro, 2017)

Otro modo posible de acción de los opioides implica la regulación a la alza de vías antinociceptivas descendentes supraespinales en la MGP. ((SED), 2016) Ahora se sabe que este sistema está sujeto a inhibición tónica mediada por neuronas GABAérgicas, y se ha demostrado que la activación de receptores de opioides suprime esta influencia inhibitoria y amplifica a transmisión antinociceptiva descendente.

La base celular propuesta para ello implica receptores u que activan a iones de Potasio dependientes del voltaje presentes en terminales nerviosas GABAérgicas presinápticas, las cuales inhiben la liberación de GABA en la hendidura sináptica. (McDonald J, 2015)

Los opioides no tienen un efecto directo sobre la neurosecreción de gonadotropinas desde la pituitaria anterior ya que la glándula contiene pocas receptores hacia estas moléculas. Estos opioides parecen inhibir a secreción de gonadotropinas a prevenir a liberación de la GnRH desde la eminencia media. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

Actúan también suprimiendo la liberación de la GnRH hipotalámica y están implicados en otras actividades por ejemplo:

- Es el mecanismo que suprime a la LH durante el periodo pre-puberal.
- Los esteroides gonadales en algunas circunstancias ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de la LH a través de rutas donde intervienen las neuronas secretoras de los péptidos opioides endógenos. ((SED), 2016)

1.6 Implicaciones terapéuticas:

Son complejas las interacciones entre los grupos de receptores opioides en diversos sitios espinales y supraespinales, así como las interacciones entre diferentes tipos de receptores en un sitio particular. (Katzung, 2019)

Aunque los opioides se han considerado el prototipo de analgésicos de acción central, se han identificado receptores de opioide de los 3 tipos principales en el proceso de neuronas sensitivas y estos receptores reaccionan a opioides aplicados en la periferia y a los péptidos opioides endógenos liberados localmente cuando se regulan de forma ascendente durante estados de dolor inflamatorio. (Hoppenfeld, 2014)

Si bien las características de unión de receptores de opioides periféricos y centrales son similares, al parecer la masa molecular de receptores de opioides μ periféricos y centrales difiere, lo cual sugiere que podrían desarrollarse ligandos selectivos para estos receptores periféricos que produjeran analgesia opioide sin el potencia de inducir efectos adversos de mediación central. (Fernández, 2010)

Para que estos fármacos ejerzan su efecto analgésico existen tres procesos involucrados entre el opiáceo y el receptor que son:

1. Selectividad del opiáceo por los diferentes tipos de receptores.
2. Afinidad por el receptor, lo que va a determinar el tiempo de acción.
3. La actividad intrínseca o efecto producido en el receptor, que consiste en la habilidad del fármaco para producir el efecto. Es importante recalcar que la afinidad y la actividad intrínseca de un fármaco están muy relacionados con la potencia de acción de este, por lo que para que un opiáceo ejerza su acción analgésica, estas 2 propiedades deben ser elevadas lo suficiente. Por lo contrario un agonista posee una alta afinidad a los receptores pero una actividad intrínseca muy baja. (Andres, 1992)

1.7 Clasificación y características:

Los analgésicos opiáceos a su vez se dividen en diferentes grupos los cuales son los siguientes:

1.7.1- Agonistas puros: Son aquellos que se comportan como agonistas completos o exclusivos de los receptores μ , por ejemplo: Morfina, Fentanilo, Meperidina, Codeína, Tramadol. (Aristil Chery, 2013)

Como consecuencia de la activación de este tipo de receptor se produce

analgesia, euforia, depresión respiratoria, estreñimiento, náuseas, vómito y retención urinaria. El hecho de que a activación de este receptor origine tal variedad de efectos se traduce a nivel práctico, en un serio inconveniente puesto que el efecto analgésico deseado se acompaña de numerosos efectos colaterales no deseados. Su efecto analgésico puede ser útil si se asocian antipiréticos o AINEs. (Héctor S. Sumano López, 2006)

1.7.2.- Agonistas-antagonistas: Son aquellos que tienen actividad agonista sobre los receptores κ y actividad antagonista de los receptores μ , por ejemplo: Butorfanol.

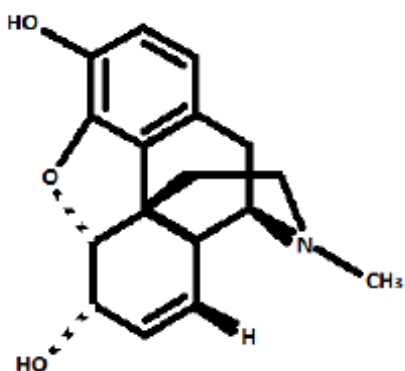
El conjunto de sus efectos no incluye depresión respiratoria, que es poco importante, sin embargo, pueden dar lugar a otro tipo de malestares en general, aunque pueden llegar a producir farmacodependencia, esta no es cruzada con los fármacos agonistas puros.

1.7.3.- Agonistas parciales: Esto hace referencia a que su actividad intrínseca sobre los receptores μ es menor que la de un agonista puro, además de que tienen la capacidad de antagonizar los receptores κ , por ejemplo Buprenorfina. Su interacción con ambos tipos de receptores es muy firme por lo que, si moderada intensidad.

1.7.4.- Antagonistas puros: Estos fármacos poseen una alta afinidad a todos los receptores opioides pero tienen una nula actividad intrínseca, es decir, tras su administración desplazan a los fármacos agonistas creando la actividad clínica de estos últimos por ejemplo Naloxona. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

1.8 Descripción de los analgésicos opioides más utilizados en el perro y el gato.

1.8.1 MORFINA:



Nombre genérico: Sulfato de morfina.

Alcaloide derivado del opio, principio activo contenido en los frutos del *Papaverum somniferum*

Origen: Es una sal blanca, cristalina, considerada

como un opioide natural agonista μ primordialmente. Actúa como agonista completo no solo en los receptores μ , sino también en los δ y κ .

Es relativamente hidrófila y cruza la barrera hematoencefálica con mayor lentitud que el fentanilo u oximorfona, con lo que demora un tanto e efecto máximo incluso después de la administración. (Richard, 2003)

Figura 4.- estructura química de la morfina

1.8.2 FENTANIL:

Nombre genérico: Fentanilo, citrato de Fentanil.
Es un opiáceo sintético, derivado de la serie fenilpiperidina, que posee diversas acciones estimulantes y depresoras del SNC, siendo su efecto más importante la analgesia. Su acción es breve y altamente liposoluble.

Origen: agonista μ primordialmente. (Richard, 2003)

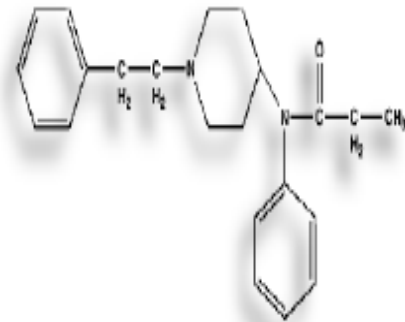
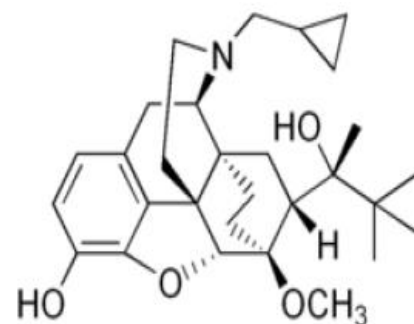


Figura 5.- estructura química del Fentanil.

1.8.3 BUPRENORFINA:



Nombre genérico: Buprenorfina.

Origen: Analgésico opioide alcaloide semisintético altamente lipófilo, derivado de la tabaína.

A diferencia de los otros opioides un agonista parcial del receptor μ , se disocia con lentitud de ellos.

Pero no puede inducir una respuesta clínica máxima, también es un antagonista de receptor κ . ((SED), 2016)

Figura 6.- estructura química de la Buprenorfina.

1.8.4 BUTORFANOL:

Nombre genérico: Tartrato de Butorfanol

Origen: Miembro de la serie del fenantreno. Es una sustancia cristalina soluble en soluciones acuosas e insolubles en alcohol. Cabe mencionar que éste, ejerce efectos relevantes al interactuar con receptores κ , así como con los receptores μ . ((SED), 2016)

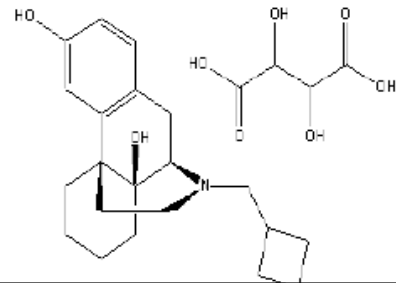


Figura 7.- estructura química de la Butorfanol.

1.8.5 NALOXONA:

Nombre genérico: Clorhidrato de Naloxona

Origen: Es un derivado de la tabaína, cuya fórmula química es 17-alin-4,5/alfa epoxi-3,4-dihidromorfina-beta-ona. Es un compuesto cuaternario que se constituye de varios núcleos aromáticos.

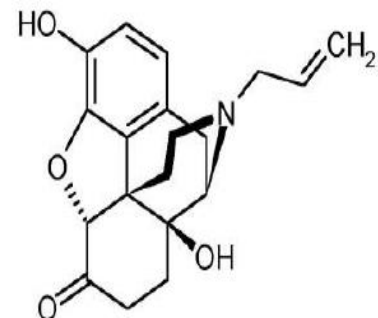


Figura 8.- estructura química de la Naloxona

Entre otras características que posee, se describe como una molécula soluble en agua y alcohol, además de ser insoluble en éter.

Es un polvo blanquecino con un pK de 7.94 que debe de mantenerse entre 15 y 30°C así como protegerse de la luz. Su p H es de 3^a 4. (Aristil Chery, 2013)

1.8.6 TRAMADOL:

Nombre genérico: Tramadol

Origen: Es un analgésico sintético y agonista de receptores μ que posee un potencial que se ve influenciado por diversos mecanismos que afectan las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas involucradas en la modulación del dolor leve a moderado.

De igual forma este fármaco posee isoformas positivas que estarían relacionadas con los efectos μ y rotoninergicos, mientras que las isoformas negativas son las responsables de inhibir la recaptación de noradrenalina. ((SED), 2016)

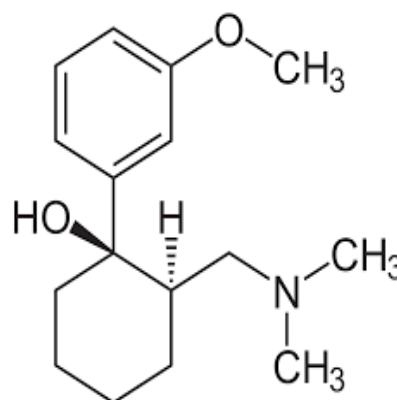


Figura 9.- estructura química del Tramadol.

1.8.7 MEPERIDINA:

Nombre genérico: clorhidrato de meperidina

Origen: es un narcótico analgésico que actúa como depresor del sistema nervioso central y se utiliza para aliviar el dolor de intensidad media o alta.

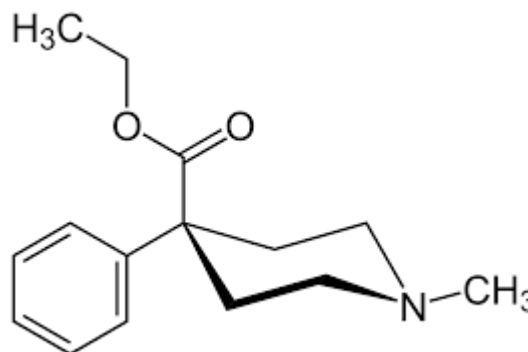


Figura 10.- estructura química de la Meperidina

Pertenece al grupo de los opioides sintéticos, más concretamente a la familia de las fenilpiperidinas (familia con estructura y propiedades farmacológicas diferentes a los fármacos de la familia de las fenilpropilaminas como por ejemplo la metadona).

Al igual que otros opioides, causa dependencia y síndrome de abstinencia si se deja de tomar de forma repentina tras varios días de administración, por lo que la dosis debe retirarse de forma gradual.

Tiene la propiedad única entre los opioides de producir bloqueo de los canales iónicos, de esta forma también provee analgesia mediante un mecanismo anestésico local. (Fernández, 2010)

1.8.8 CODEINA:

Origen: alcaloide que se encuentra de forma natural en el opio. Se utiliza con fines médicos como analgésicos, sedantes y antitusígenos.

También se le considera un narcótico. Puede presentarse en forma de cristales inodoros e incoloros o bien como polvo cristalino blanco. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

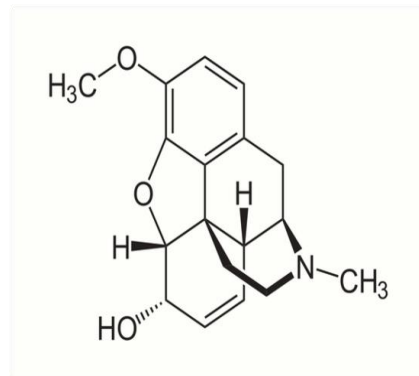


Figura 11.- estructura química de la Codeína

1.8.9 OXIMORFONA:

Nombre genérico: Clorhidrato de oximorfona

Origen: Es un agonista completo para los receptores μ , es de utilidad en todos los estados perioperatorios así como en la mayoría de los pacientes traumatizados.

Este fármaco es mucho más eficaz como premedicación cuando se combina con algún

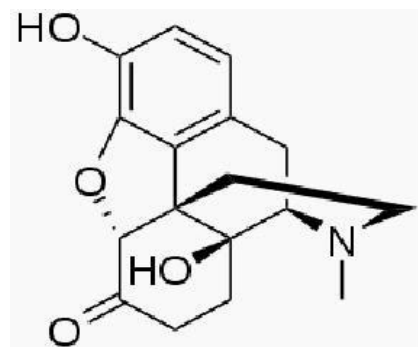


Figura 12. - estructura química de la Oximorfona

agonista α_2 adrenérgicos.

Llega a ser más liposoluble que la morfina. Tiene buen efecto analgésico y una excelente duración en su efecto. ((SED), 2016)

1.9 Efectos farmacológicos de los opiáceos:

1.9.1 Farmacocinética:

La administración sistémica de los analgésicos opioides mediante inyecciones intravenosa, intramuscular o su cutánea induce un inicio de acción relativamente rápido por interacción con esos receptores, la administración oral, transdérmica, rectal o en la mucosa oral producen una absorción sistémica variable, de acuerdo con las características de agente específico, los efectos analgésicos son mediados en gran medida por los mismos receptores.

Además resulta eficaz la administración neuraxial, ya sea en el espacio subaracnoideo o epidural. La distribución de los opioides alcanza concentraciones efectivas en SNC ya que todos presentan un buen paso a través de la barrera hematoencefálica. (Glen, 2003)

Dentro de este se han encontrado pruebas de la existencia de RNA mensajero para receptores de opioides o la unión de péptidos opioides en sitios supraespinales como la MGP mesencefálica y en regiones de prosencéfalo y la médula espinal dentro del asta dorsal.

La dosis pequeña de opioides por estas vías penetra con facilidad la médula espinal e interactúan con receptores espinales, supra espinales o ambos para producir analgesia profunda potencialmente prolongada, cuyas características depende del fármaco específico usado.

Se excreta principalmente por la orina previa conjugación de ácido glucorónico a nivel del hígado y una pequeña porción es desmetilada a normorfina. (Ruiz Gallo Mariano, 2013)

1.9.2 Farmacodinamia:

La percepción de los estímulos dolorosos implica la participación de varias estructuras neurales, desde los terminales periféricos hasta las zonas somatosensoriales de la corteza cerebral, cada uno de los cuales participan como mecanismos moduladores muy diversos y es también objetos de otros sistemas

reguladores. (Katzung, 2019)

El sistema aferente transmite la sensación dolorosa desde las terminaciones de fibras nerviosas del tipo A- δ y C, que inervan las astas dorsales de la médula espinal, a través de vías espino-talámicas, espino-reticular y espino-mesencefálica, así como otras vías como las espino-límbicas y espino-cervicotalámicas, hasta un número de regiones del tronco del encéfalo y diencefalo incluyendo tálamo, sustancia gris periacueductal, región parabraquial, formación reticular parabraquial y núcleos de la médula rostral ventral. (Andres, 1992)

Además, hacen sinapsis en tálamo proyectándose hacia distintas áreas, como el área sensitiva secundaria parietal, el lóbulo frontal, zonas del lóbulo temporal, el sistema límbico o el hipotálamo. (M., 2016)

Los opioides actúan tanto sobre el sistema aferente que lleva la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que lo controla, y reducen la actividad ascendente por estas vías, impidiendo la liberación de sustancias perceptivas del dolor. El origen del sistema eferente reside en la corteza, mesencéfalo y bulbo e incluye estructuras como la sustancia gris periacueductal, locus ceruleus, subceruleus, núcleos de Kólliker-Fuse, núcleos Magnus del rafe y varios núcleos de la formación reticular bulbar. Este sistema regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal. (Katzung, 2019)

Activan las conexiones excitatorias entre la sustancia gris periacueductal y los núcleos de rafe en la médula rostral ventral. Las neuronas del rafe conectan a su vez con las neuronas nociceptivas en las láminas I, II, V, VI, y VII de las astas de la espina dorsal, a las que inhiben, incluyendo neuronas espinotalámicas y espinoreticulares. En la médula rostral ventral existen dos clases de neuronas importantes para la transmisión del dolor:

LAS CELULAS ON: Facilitan la transmisión nociceptiva y las sustancias opiáceas impiden su activación.

LAS CELULAS OFF: Inhiben la transmisión del impulso doloroso y son activadas por las sustancias opiáceas, no directamente, sino por la inhibición de un mecanismo inhibitorio que es ejercido sobre ellas por interneuronas que contienen GABA, que son asimilables a las células ON. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

Actúan también a nivel límbico y cortical no sólo reduciendo la sensibilidad al estímulo doloroso, sino atenuando la percepción del dolor y el tono desagradable o angustioso de mismo, substituyéndolo incluso en ocasiones por una sensación placentera que sigue a la administración de estos. (Aristil Chery, 2013)

1.9.3 Posología:

FÁRMACO	ESPECIE	DOSIS
Morfina	Caninos	0.5-1mg/kg (IM,SC)
	Felinos	0.05-0.1mg/kg (IM, SC)
Fentanilo	Caninos	0.002-0.006mg/kg (IV)
	Felinos	0.002-0.003mg/kg (IV)
Buprenorfina	Caninos y Felinos	0.005-0.02mg/kg (IM,IV,SC)
Butorfanol	Caninos y Felinos	0.1-0.4mg/kg (IM, IV, SC)
Naloxona	Caninos y Felinos	0.002-0.04mg/kg
Tramadol	Caninos	1-5mg/kg (PO)
	Felinos	1-2mg/kg (PO)
Meperidina	Caninos	0.002-0.005mg/kg (IV)
	Felinos	3-5mg/kg (IM, SC)
Codeína	Caninos	0.1-0.3mg/kg (PO)
Oximorfona	Caninos	0.002-0.02mg/kg (IM, IV, SC)
	Felinos	0.02-0.1mg/kg (IM,IV, SC)

CUADRO 2.- Dosis y vías de administración de los fármacos opioide (Miguel, 2002)

1.9.4 Usos terapéuticos:

Útil para el tratamiento de dolor intenso de carácter agudo, traumatismos, o para el dolor asociado a procesos potencialmente terminales como el caso de cáncer.

También se acepta en la actualidad el tratamiento en pacientes que experimentan dolor intenso, con una etología clara como artritis reumatoide o con aplastamientos vertebrales, en la artrosis muy avanzada. ((SED), 2016)

Agonistas

Dolor agudo y crónico

Tos

Diarrea

Edema agudo de pulmón

Disnea de enfermos terminales

Analgesia durante anestesia

Desintoxicación opioides

Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con agonistas)

Agonistas parciales

Dolor agudo y crónico

Desintoxicación opioides

Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con agonistas parciales)

Antagonistas

Intoxicación aguda opioides

Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con antagonistas)

CUADRO 3.- Usos terapéuticos de los opioides según su clasificación (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

1.9.5 Reacciones Adversas:

Aunque estos fármacos se emplean sobre todo por su capacidad para aliviar el dolor, también producen múltiples efectos en varios aparatos y sistemas.

1.9.5.1 SNC:

Existen considerables diferencias entre especies en la respuesta del SNC, las

cuales pueden atribuirse solo a variaciones farmacocinéticas. Las náuseas y el vómito se deben a una estimulación directa de la zona activadora de los quimiorreceptores localizados en el bulbo raquídeo. ((SED), 2016)

Es común observar en perros depresión, vómito después de la administración especialmente de la morfina, jadeo, el cual disminuye cuando el sistema termorregulador hipotalámico se modifica con la administración de estos fármacos.

La respuesta más común tiende a ser la hipotermia, en particular cuando se utilizan durante el periodo perioperatorio en presencia de otros depresores de SNC. La miosis observada en esta especie se produce por un efecto excitatorio en la activación neural en el núcleo oculomotor. (Fernández, 2010)

Sin embargo en algunas circunstancias clínicas, el suministro de opioides causa estimulación de este sistema e hipertermia en gatos. Parte de la elevación de la temperatura corporal puede atribuirse a un aumento de la actividad muscular vinculada con la excitación del mismo, se observa midriasis se debe al aumento de la actividad en el complejo nuclear oculomotor pero el efecto miotico es ocultado por una mayor liberación de catecolaminas. (Hoppenfeld, 2014)

1.9.5.2 *Aparato respiratorio:*

Producen depresión de ventilación dependiente de la dosis mediada en especial por los receptores μ_2 , lo cual tiene un efecto depresor en los centros respiratorios del tallo encefálico. Este efecto se caracteriza por decremento de la reactividad de dichos centros al dióxido de carbono y se refleja en una mayor presión parcial arterial en reposo del dióxido de carbono.

Esto se complica con la coadministración de agentes sedantes, anestésicos o ambos lo cual implica que es mucho más probable que ocurran depresión respiratoria significativa e hipercapnia en pacientes anestesiados que reciben opioides que en los que están conscientes. ((SED), 2016)

1.9.5.3 *Aparato cardiovascular:*

Se tienen efectos mínimos en gasto y ritmo cardiaco, presión arterial, cuando se administran en dosis analgésicas con acción clínica. La estimulación vagal del bulbo raquídeo inducida por opioides puede causar bradicardia, que reacciona con facilidad al tratamiento colinérgico. En específico la morfina y meperidina pueden producir liberación de histamina, en especial después de la administración intravenosa rápida con el resultado de vasodilatación e hipotensión. Debido a los

efectos relativamente benignos en el funcionamiento cardiovascular, estos son casi siempre la base de los protocolos de anestesia para pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. ((SED), 2016)

1.9.5.4 Aparato digestivo:

Se tiene medición de receptores μ y δ localizados en el plexo mientérico del tubo digestivo. Estimula con frecuencia la defecación en perros, y menos a menudo en gatos, después de esta respuesta inicial, el espasmo del músculo liso gastrointestinal predispone a los pacientes a íleo y estreñimiento. Estos efectos tienden a ser más significativos con la aplicación prolongada en perros y gatos que experimentan dolor crónico.

Se ha demostrado que en el ser humano estos fármacos elevan la presión en las vías biliares, a pesar de las diferencias anatómicas esta observación ha suscitado inquietud acerca de la administración de opioides a perros y gatos con pancreatitis, colangitis o ambas. ((SED), 2016)

1.9.5.5 Aparato genitourinario:

En particular cuando se administran por vía neuraxial, pueden causar retención urinaria por supresión dependiente de la dosis de la contractilidad de detrusor y el decremento de la sensación de orinar. El volumen urinario también puede verse afectado. Los agonistas μ tienden a causar oliguria esto debido a una mayor liberación de vasopresina que altera el funcionamiento de los túbulos renales.

A la inversa los agonistas κ tienden a inducir un efecto diurético, tal vez a inhibir la secreción de vasopresina. Otros mecanismos periféricos que implican estimulación de receptores α_2 adrenérgicos renales también pueden contribuir a este efecto. (Miguel, 2002)

1.9.6 Contraindicaciones:

1.- uso de antagonista puro con parciales: hay un riesgo de disminución de la analgesia o incluso la inducción de un estado de supresión.

2.- Uso en pacientes con lesiones encefálicas: la retención de bióxido de carbono causada por la depresión respiratoria origina vasodilatación cerebral, en pacientes con presión intracraneana elevada, esto puede producir alteraciones mortales de

a función cerebral. ((SED), 2016)

3.- Uso en pacientes con función pulmonar alterada: En pacientes con reserva respiratoria limítrofe, las propiedades depresoras de los opioides pueden conducir a una insuficiencia respiratoria aguda.

4.- Uso en pacientes con función renal o hepática alteradas: Debido a que la morfina y sus derivados se metabolizan en el hígado, su uso es cuestionable, en pacientes con deterioro de la función renal a vida media del fármaco es prolongada y puede acumularse morfina y su metabolito glucorónido activo, la dosificación a menudo puede reducirse o simplemente evitar a administración. (Candyce M. Jack, 2005)

5.- Uso en pacientes con enfermedad endócrina: Los pacientes con insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) y aquellos con hipotiroidismo (mixedema) pueden tener respuestas prolongadas y exageradas a los opioides. (Hoppenfeld, 2014)

1.9.7 Interacciones:

Las acciones sedantes de los opioides se potencian con la administración de otros sedantes centrales (benzodiacepinas, hipnóticos, antipsicóticos, IMAO, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos o alcohol, entre otros). Su efecto analgésico puede potenciar-se con la administración de anfetamina, antidepressivos tricíclicos y algunos antagonistas del calcio.

Los opioides pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos por sus acciones digestivas. Los IMAO incrementan la toxicidad de la petidina (hipotensión, rigidez, hipertermia, coma) y del tramadol, por lo que debe evitarse su uso conjunto. (Hoppenfeld, 2014)

El tramadol puede interactuar con sustratos e inhibidores del CYP2D6, entre los que destacan quinina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina, ya que todos ellos disminuyen la formación del metabolito M1 1, 7, 36,37. Destacan la codeína o el dextrometorfano en preparados para el tratamiento sintomático del resfriado y la gripe. Para el tratamiento del dolor leve-moderado, se asocian la codeína, el tramadol o el dextropropoxifeno con paracetamol, ácido acetilsalicílico o ibuprofeno. (Fernández, 2010)

La buprenorfina y la pentazocina se asocian a la naloxona en formulaciones para uso sublingual u oral para reducir su utilización abusiva. Por estas vías de administración la naloxona no se absorbe y por ello no interfiere en los efectos opioides, pero si el preparado se utiliza por vía intravenosa, puede producir síndrome de abstinencia. (Miguel, 2002)

1.9.8 Formas farmacéuticas:

PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO COMERCIAL
Morfina	Graten ®, Analfin L.C. ®



Figura 13.- Presentación de la morfina

Fentanilo	Durogesic® Fentanest ®
-----------	------------------------



Figura 14.- Presentación de fentanilo

Buprenorfina Brospina® Temgesic®



Figura 15.- Presentación de la Buprenorfina

Butorfanol Torbugesic®, Stadol®



Figura 16.- Presentación del butorfanol

Naloxona Narcanti®

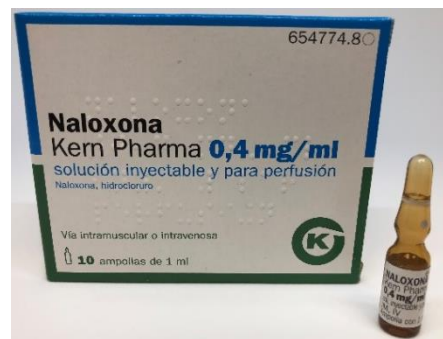


Figura 17.- Presentación de la Naloxona

Tramadol

Pisadol ®, Trama Pet's ®



Figura 18.- Presentación del tramadol

Meperidina

Demerol ®, Petidina ®



Figura 19.- Presentación de la meperidina

Codeína

Histaverin®



Figura 20.- Presentación de la codeína

Oximorfona Oxycontin ®



Figura 21.- Presentación de la oximorfona

(José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

Capítulo 2. Analgésicos no narcóticos (AINES)

2.1. Concepto

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos, presentan una gran variedad de indicaciones terapéuticas como antiinflamatorios, analgésicos, y antipiréticos, los cuales constituyen un grupo heterogéneo de compuestos con frecuencia no relacionados químicamente. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010) Sin embargo, difieren en la importancia relativa que cada una de estas propiedades representa en el conjunto de su efecto farmacológico. Alivian el dolor leve a moderado y a eficacia depende del AINE específico que se administre. (Kurt A. Grimm, 2013)

De igual forma confieren sinergia cuando se usan en combinación con opioides y pueden ejercer un efecto ahorrador de opioide si se requieren dosis menores del mismo. Su efecto prolongado, además de su eficacia analgésica y libertad de alteraciones de SNC (sedación o distrofia), hacen a estos analgésicos ideales para tratar el dolor agudo en pacientes veterinarios. (Pedro, 2017)

2.2 Antecedentes históricos de los AINES

Desde los tiempos de Galeno hasta Edward Stone en 1763, se han empleado

empíricamente “cocimientos o polvos de hojas de sauce” en el tratamiento de algunos dolores intermitentes y de la fiebre. Se tuvo que llegar a 1827, en plena época de los alcaloides y en 1929 con Leroux se purificó el componente activo de la corteza de sauce, que recibió el nombre de salicina, la cual da lugar glucosa y alcohol salicílico (ácido salicílico). ((SED), 2016)

En 1858 Koble y Lautmann sintetizan el salicilato sódico, pero fue en 1876 que en el hospital Charite de Berlín se establecieron por primera vez sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010).

En relación con el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no opiáceos, hay oscuridad hasta que en la década de los setenta, cuando Vane y Cols ofrecen una explicación analgésica y antiinflamatoria de estos fármacos por la interferencia con la biosíntesis de prostaglandinas a través de las ciclooxigenasas. (Kurt A. Grimm, 2013)

Sin embargo, durante los últimos años se ha podido comprobar la importancia de otros mecanismos distintos a la inhibición de biosíntesis de prostaglandinas. Así podemos destacar a inhibición de formación de leucotrienos, sustancias con un gran poder quimiotáctico que contribuyen al proceso proliferativo celular en el locus de la inflamación, los leucotrienos se obtienen de la transformación de a lipooxigenasa y se ha demostrado que determinados fármacos con actividad antiinflamatoria inhiben su acción. (Miguel, 2002)

2.3 Ciclooxigenas y síntesis de PG

Como se había mencionado con anterioridad en 1971 se demostró que los AINES inhibían la actividad de una enzima ciclooxigenasa (COX), que producía PG capaces de intervenir en la patogenia de inflamación, tumefacción, dolor y fiebre, tiempo después se descubrió a segunda enzima COX y en fechas más recientes la COX 3.

La COX antes llamada PG sintetasa oxida al ácido araquidónico hasta diversos eicosanoides, los cuales son denominados como derivados biológicos de los fosfolípidos de membrana, estos formados por 3 vías enzimáticas.

1.- Vía de la Cox: formamos endoperoxidos inestables PGG y PGH de los cuales se derivan los tromboxanos y las PG. (Pedro, 2017)

Las PG en especial la PGE₂ y prostaciclina, son potentes mediadores de inflamación y dolor.

Los efectos antinociceptivos de los AINE se ejercen de forma periférica y central. Los AINE penetran los tejidos inflamados donde se tiene un efecto local, esto los hace excelentes opciones analgésicas para el tratamiento de lesiones con inflamación acompañante, así como de afecciones (sinovitis, artritis, cistitis y dermatitis). Su acción central se ejerce a los niveles espinal y supra espinal, con contribuciones de COX-1 y COX-2.

Este efecto puede explicar el bienestar global y la mejoría del paciente en el alivio del dolor agudo. ((SED), 2016)

El uso racional de estos analgésicos debe basarse en la comprensión de las vías fisiológicas y fisiopatológicas. En las vías nociceptivas pueden participar el gen obtenido para COX-1, o el que codifica a COX-2, esto debido a que se expresan en diferentes sitios y circunstancias.

El incremento de los valores de COX eleva la producción de prostanoïdes, que actúan como amplificadores de señales aferentes nociceptivas y la transmisión tanto en el sistema nervioso periférico como en el central, por lo que se ha demostrado que COX-2 tiene utilidad clínica para el tratamiento del dolor inflamatorio tanto en animales como en seres humanos. (Candyce M. Jack, 2005)

Aunque la COX-2 se induce durante la inflamación, se ha demostrado que también se induce durante la resolución de la respuesta inflamatoria, momento en que se producen las PG antiinflamatorias (PGD_2 y PGF_2) pero no PGE_2 , proinflamatoria. La inhibición de esta isoenzima durante esta fase, en realidad podría prolongar la inflamación. (Hoppenfeld, 2014)

La mayoría de los AINE actualmente en uso son inhibidores de ambas isoenzimas, aunque varían en el grado de inhibición de cada una de ellas. El efecto antiinflamatorio está claramente relacionado con la inhibición de la COX-2, y es probable que al utilizarse como antiinflamatorios, sus efectos indeseados se deban mayoritariamente a la inhibición de la COX-1. ((SED), 2016)

Relacionado a lo anterior la diferencia as importante entre ambas enzimas desde el punto de vista farmacológico se deriva en que Cox.1 se expresa constitucionalmente, es decir es una enzima constitutiva en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastro intestinal.

Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas y esto es responsable de

proteger estos epitelios y el agregue de plaquetas. (Candyce M. Jack, 2005)
 En el caso de la Cox-2 parece manifestarse en algunas células bajo efecto inductor de determinados estímulos como algunos mediadores químicos de a inflamación, por lo tanto mantiene los mecanismos de este proceso y amplifica las señales dolorosas que surgen de diferentes áreas. ((SED), 2016)

Describiendo a Cox-3, es sintetizada a partir de gen que codifica la Cox-1 y por su ubicación se diferencia en la retención de 1 INTRON en su RNAm.

De igual forma ésta ciclo oxigenasa tiene a capacidad de realizar glucosilación similar a la que es realizada por la Cox-1 y Cox-2, es decir sintetiza PGs a partir de AA. (Glen, 2003)

La Cox-3 cuenta dentro de sus propiedades la de ser constituida como Cox-1 y no inducida como la Cox-2, igualmente su concentración, es inversa a la concentración de peróxidos en los tejidos. El mecanismo de producción de analgesia a nivel central no es tan claramente explicado por la inhibición de la COX-3 y postulan que este puede deberse a su leve efecto sobre la COX-1 y COX-2. (Willoughby DA, 2000)

La inhibición selectiva o no selectiva de la COX-1, COX-2 y COX-3 produce disminución de la temperatura corporal y control de la fiebre como respuesta del bloqueo del estímulo de las PGs COX-1 y PGs COX-2 sobre el área pre-óptica del hipotálamo o por inhibición directa de la COX-3 con bloqueo de la síntesis de la PGE2 mediador final del proceso. (S., 2002)

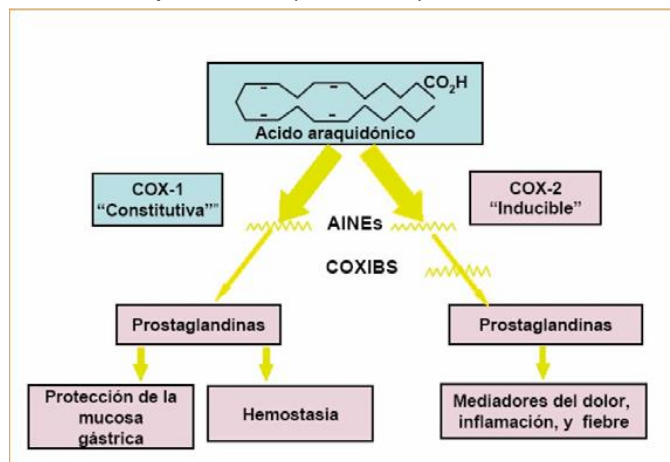


FIGURA 22.- Estructura de la ciclooxigenasa

2.- Vía de la lipooxigenasa: Catalizan oxidación del ácido araquidónico a sus correspondientes ácidos hidroperoxieicosatrienoico de los cuales se derivan:

Leucotrienos: Vasoconstrictores y broncoconstrictores. Aumentan la permeabilidad vascular y forman parte de diferentes fisiopatologías.

Lipoxinas: Favorecen la resolución del proceso inflamatorio. Controlan la entrada de neutrófilos disminuyen la permeabilidad vascular y facilitan la eliminación de restos celulares y cicatrización. (Pedro, 2017)

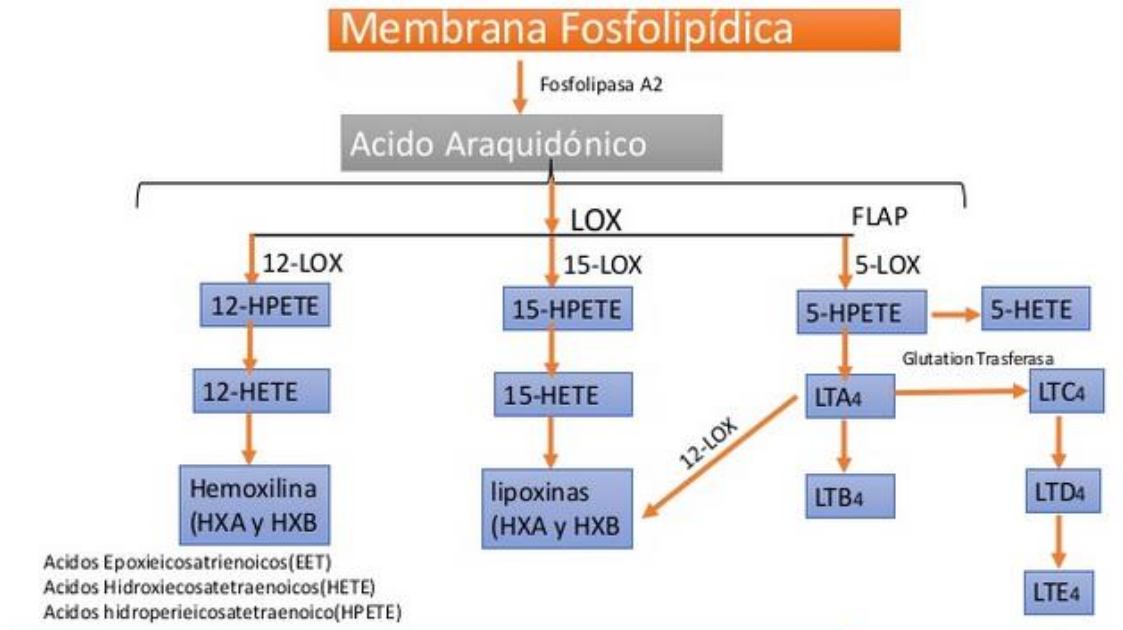


FIGURA 23.- Estructura de la lipooxigenasa

3.- Vía del citocromo p450: que metaboliza el ácido araquidónico a los epóxidos y a los ácidos hidroxieicosatetraenoico.

Es importante en tejidos que no expresan ni COX ni lipooxigenasa. Modulan la función y se puede comportar como EDHF (factor hiperpolarizante derivado de endotelio en vasos coronarios).

En conjunto, cada uno de ellos tiene receptores específicos en membrana que van a estar asociados a proteínas G, aunque tienen diferentes acciones. Unos activan adenilato ciclasa provocando el aumento de AMPc y otros activan fosfolipasa C aumentando las concentraciones de calcio. (Pedro, 2017)

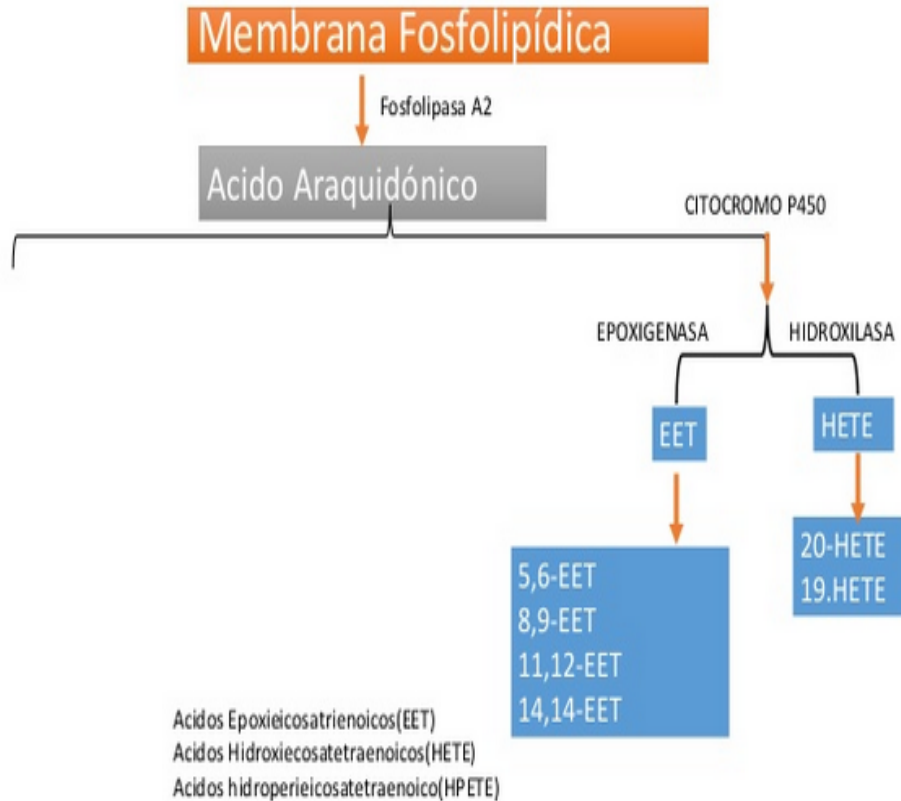


FIGURA 24.- Estructura del citocromo P 450

La liberación de ácido araquidónico desde e fosfolípido se cataliza por acción de la fosfolipasa A y es el paso limitante de la velocidad en la síntesis de PG y leucotrienos. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

La PG_2 es el prostanoides formado seguido por PGH_2 que sirve como sustrato para PG sintetasa, PGD isomerasa, PGF reductasa, prostaciclina sintetasa y tromboxanos TAX_2 TXB_2 todos con diversas funciones.

Las PG producidas por COX1 Y COX-2 son ubicuas en todo el organismo y facilitan mucho las funciones fisiológica en os estados de salud y patológicos. ((SED), 2016)

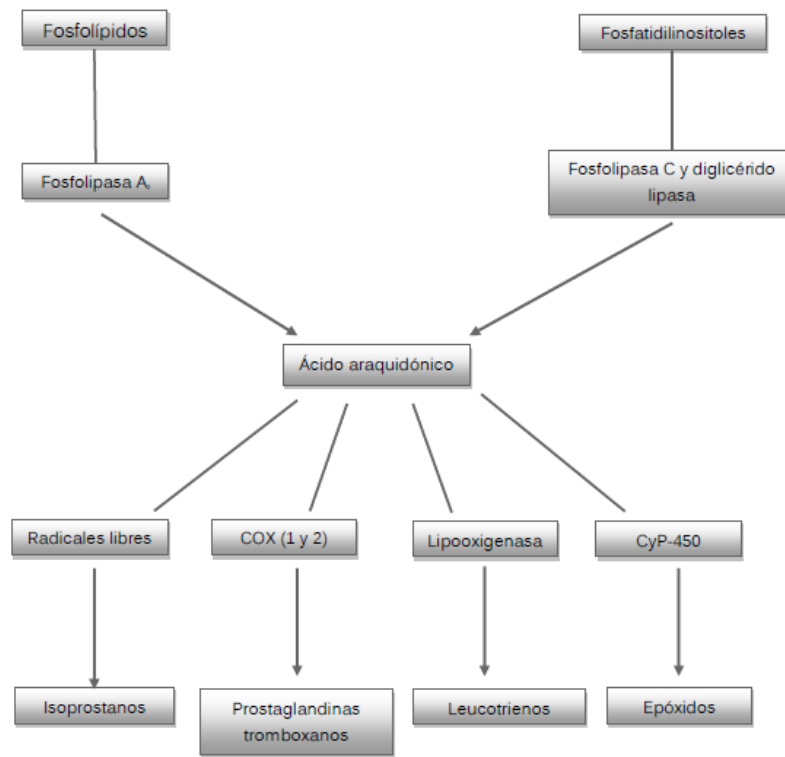


FIGURA 25.- Diagrama de la formación de prostaglandinas

En la actualidad la administración de AINEs debe ser considerada en pacientes bien hidratados, normotensos, sin daño hepático ni renal, sin anomalías hemostáticas, sin evidencias de alteraciones gastrointestinales (úlceras gástricas). Los AINEs tienen gran propiedad de ser efectivos para el manejo del dolor después de procedimientos quirúrgicos en ortopedia y de tejidos blandos (sobre todo en procedimientos en los que la inflamación es intensa) (Ruiz Gallo Mariano, 2013)

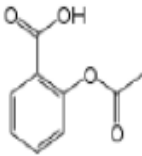
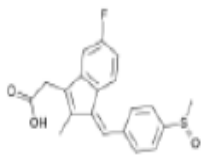
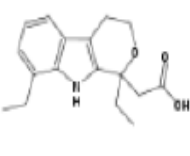
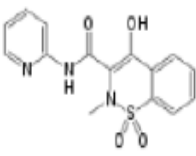
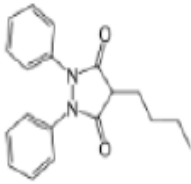
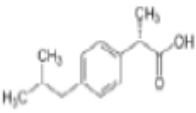
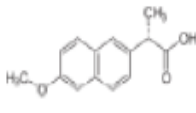
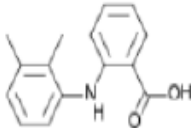
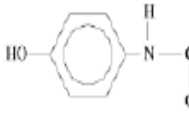
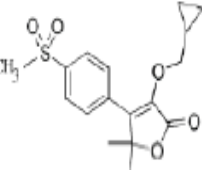
2.4 CLASIFICACION Y ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS AINES

Los AINEs, incluyen muy diversos compuestos, que aunque casi nunca tienen relación química alguna, sí comparten actividades terapéuticas y efectos colaterales.

En este vasto grupo se incluyen los fármacos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

Grupo	Analgésico
Salicilatos	Acido acetil salicilico Salicilato de sodio
Ácidos orgánicos (ácido propiónico)	Ibuprofén
	Ketoprofén
	Naproxén
	Fenbufén
	Vedaprofén
	Carprofén
Indoles	Indometacina Etodolac
Paraminofenoles	Acetaminofén (paracetamol)
Pirazolonas	Fenilbutazona
	Metamizol sódico (dipirona)
Oxicanos	Piroxicam
	Meloxicam
Acido aminonicotínico	Flunixin de meglumina
Acido antranílico	Acido meclofenámico
	Ácido tolfenámico
Antileucotrienos	Leucotrin
Acido fenilacético	Diclofenaco sódico
Acido acético heteroarílico	Ketorolaco
Sulfonanilidas	Nimesulida
Aminoácidos	Clonixinato de Lisina
	Firocoxib
Inhibidores de la COXIB	Deracoxib
	Celecoxib
	Refecoxib
	Valdecoxib
	Etoricoxib
	Lumiracoxib

CUADRO 4.- Clasificación de los AINEs por grupo

Salicilatos	Derivados indol-acéticos	Derivados arilo-acéticos	Ácidos enólicos	
			Oxicanos	Pirazolonas
				
Aspirina	Sulindac	Etodolaco	Piroxicam	Fenilbutazona
Derivados Arilpropiónicos		Fenematos	Para-aminofenoles	Coxibs
				
(S)-Ibuprofeno	Naproxeno	Ácido mefenámico	Paracetamol	Firocoxib

CUADRO 5.- Clasificación de los grupos químicos de los AINES

2.5 Descripción de los analgésicos no esteroideos más utilizados en el perro y el gato.

2.5.1 MELOXICAM

Nombre genérico: Meloxicam

Origen: Pertenece a la familia de los AINE oxicam, ejerce preferencia hacia la inhibición de COX-2. Es un polvo amarillo, de consistencia sólida.

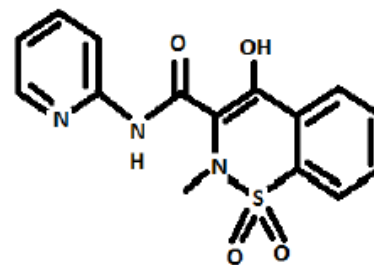


Figura 26.- Estructura química del meloxicam

Datos recientes *in vivo* e *in vitro* han demostrado que tiene poca actividad sobre las COX-1 y tiene más actividad hacia las COX-2.

Está aprobado para el control del dolor y la inflamación asociados con osteoartritis y está disponible en formulaciones orales y parenterales. (Ruiz Gallo Mariano, 2013)

2.5.2 PIROXICAM

Nombre genérico: Piroxicam

Origen: pertenece al grupo de los Oxicanos, se presenta en forma de polvo amarillo pálido, igual que el meloxicam y a menos que se indique lo contrario las soluciones inyectables deben ser conservadas en refrigeración. (Kurt A. Grimm, 2013)

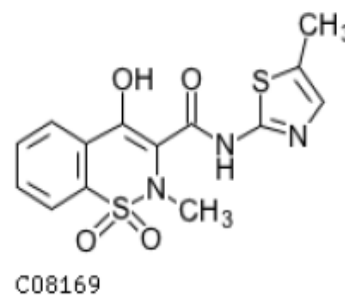


Figura 27.- Estructura química del piroxicam

2.5.3 CARPROFEN

Nombre genérico: Carprofen, Carprofeno

Origen: al igual que ketoprofeno pertenece al grupo de los ácido arilpropiónicos, pero a diferencia de este, Carprofeno es altamente selectiva para COX 2 en líneas celulares caninas.

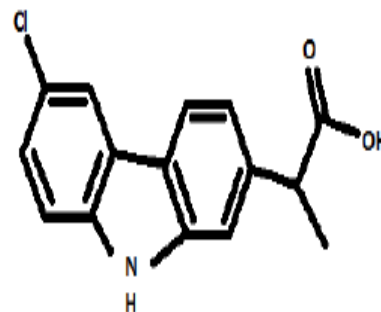


Figura 28.- Estructura química del carprofeno

También es inhibidor moderado de la fosfolipasa A2, la cual es responsable de la liberación del ácido araquidónico desde la membrana celular e inhibe la producción de prostaglandinas a partir de células inflamatorias. (Kurt A. Grimm, 2013)

2.5.4 VEDAPROFEN:

Nombre genérico: Vedaprofeno

Origen: Es un derivado del ácido propiónico que inhibe la síntesis de prostaglandinas. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

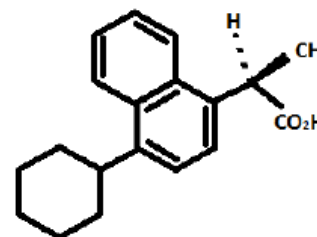


Figura 29.- Estructura química del vedaprofeno

2.5.5 KETOPROFEN

Nombre genérico: Ketoprofen, Ketoprofeno

Origen: El ketoprofeno pertenece al grupo de los ácidos arilpropiónicos, subgrupo de los ácidos carboxílicos.

El efecto analgésico del ketoprofeno se debe a dos mecanismos de acción diferentes, uno a nivel periférico y otro a nivel central. (Kurt A. Grimm, 2013)

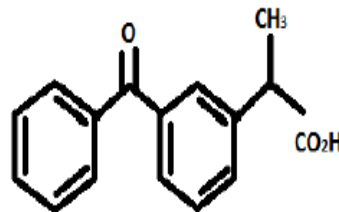
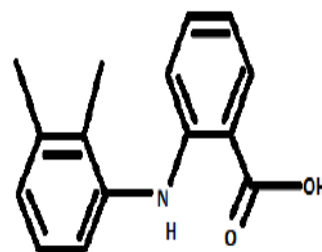


Figura 30.- Estructura química del ketoprofen

2.5.6 ÁCIDO TOLFENÁMICO:

Nombre genérico: Acido tolfenámico

Origen: Es un inhibidor selectivo de la COX2, aunque también inhibe el tromboxano.



Está disponible tanto inyectable como oral, tiene excelentes propiedades antipiréticas antiinflamatorias, y una vida media larga. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

Figura 31.- Estructura química del ácido tolfenámico

2.5.7 ÁCIDO MECLOFENÁMICO

Nombre genérico: Ácido miclofenámico

Origen: Es un derivado del fenamato, es un cristal insoluble en agua. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

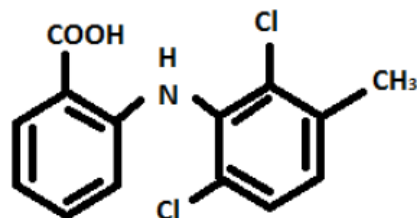


Figura 32.- Estructura química del ácido meclofenámico

2.5.8 FIROCOXIB:

Nombre genérico: Firocoxib

Origen: es miembro de la clase Coxib de AINE. Los datos in vitro apoyan al firocoxib como un medicamento que conserva COX-1 (selectivo para COX-2); sin embargo, la conformación in vivo aún no está disponible. (Candyce M. Jack, 2005)

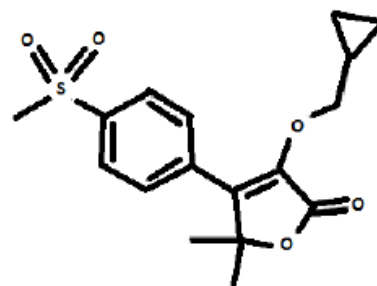


Figura 33.- Estructura química del firocoxib

2.5.9 KETOROLACO:

Nombre genérico: Ketorolaco, Ketorolac, Trometamina

Origen: Es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, de origen sintético con frecuencia usado como antipirético, antiinflamatorio y analgésico. (Kurt A. Grimm, 2013)

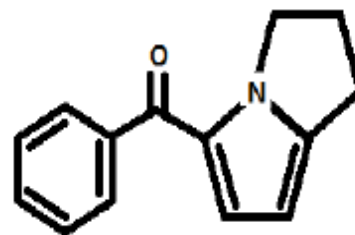


Figura 34.- Estructura química del ketorolaco

2.5.10 ETODOLACO:

Nombre genérico: Etodolaco

Origen: fármaco derivado del ácido indol acético no esteroideo, que se caracteriza por ser un compuesto blanco, cristalino, insoluble en el agua pero soluble en alcohol o DMSO (dimetil-sulfóxido). (Kurt A. Grimm, 2013)

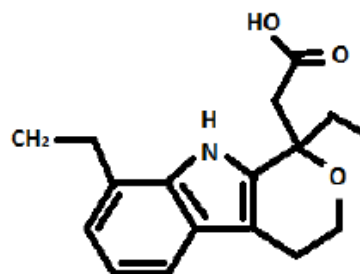


Figura 35.- Estructura química del etodolaco

2.5.11 ACETAMINOFEN:

Nombre genérico: Acetaminofén, Paracetamol

Origen: metabolito de la fenacetina. es un polvo blanco, cristalino, inodoro, amargo, soluble en agua y alcohol, de reacción alcalina. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

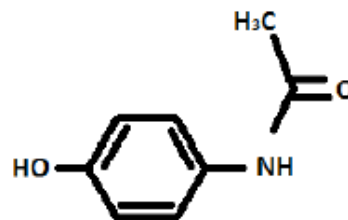


Figura 36.- Estructura química del acetaminofén

2.5.12 FENILBUTAZONA:

Nombre genérico.

Origen: La fenilbutazona es un derivado de la antipirina y la aminopirina; tiene como núcleo básico la fenilpirazolona. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

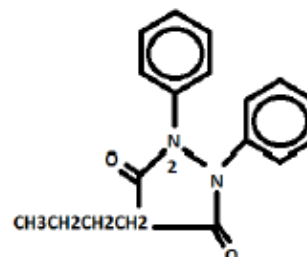


Figura 37.- Estructura química de la fenilbutazona

2.5.13 METAMIZOL SÓDICO:

Nombre genérico: Metamizol sódico, Dipirona sódica, Aminopirina.

Origen. Es de origen sintético y se clasifica como una pirazolona, ya que en su estructura química posee cetonas derivadas del pirazol. (Hoppenfeld, 2014)

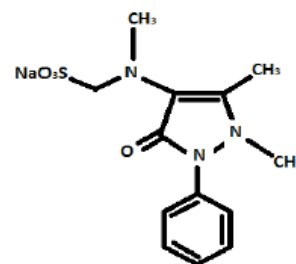


Figura 38.- Estructura química del metamizol sódico

2.5.14 FLUNIXIN DE MEGLUMINA:

Nombre genérico: Flunixin de meglumina, flunixina meglumina, meglumina de Flunixin

Origen: es una anilina halogenada que se deriva del ácido nicotínico. Su principal sal es la meglumina.

Desde el punto de vista de la capacidad analgésica, se dice que es muy superior o al menos comparable a pentazocina, fenilbutazona y codeína.

Sin embargo, su notable efecto antiinflamatorio puede considerarse uno de los más altos entre los AINES, incluso comparable al de los esteroides. (Hoppenfeld, 2014)

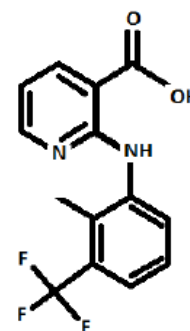


Figura 39.- Estructura química del Flunixin de meglumina

2.5.15 DICLOFENACO SÓDICO:

Nombre genérico: Diclofenaco sódico, diclofenaco

Origen: Pertenece a grupo de los derivados del ácido fenilacético, posee propiedades analgésicas, antipiréticas y mínima acción antiinflamatoria. Es un inhibidor potencial de a COX. (Héctor S. Sumano López, 2006)

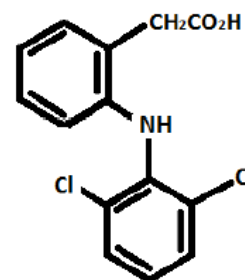


Figura 40.- Estructura química del diclofenaco sódico

2.5.16 ACIDO ACETIL SALICILICO:

Nombre genérico: Aspirina

Origen: el compuesto original provenía del sauce, pero en la actualidad se sintetiza fácilmente a partir del fenol. Además es un polvo blanco cristalino, es soluble en agua y alcohol.

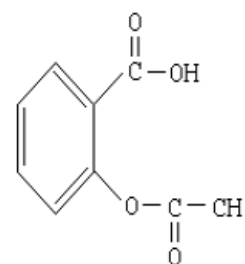


Figura 41.- Estructura química del ácido acetil salicílico

2.6 Efectos farmacológicos de los AINE´s

2.6.1 Farmacocinética:

En general, el comportamiento farmacocinético es muy parecido en todos, y con respecto a la edad, en los mayores de tres meses es ya similar al del adulto. Tras la administración oral se absorben rápidamente por difusión pasiva en estómago e intestino proximal. (Ruiz Gallo Mariano, 2013)

Al ser ácidos débiles mantienen un estado de ionización en el medio ácido (mucosa gástrica, orina, líquido sinovial y líquido extra celular de los tejidos inflamados), que facilita su difusión a través de las membranas biológicas.

Al penetrar en las células, si el pH es más alto se disocian y pueden quedar atrapados, alcanzando una elevada concentración local. Este efecto ocurre en las células gástricas y puede ser la causa de la toxicidad gastrointestinal de los AINE. (Richard, 2003)

La fracción libre plasmática es pequeña, ya que aproximadamente el 90% del fármaco circula ligado a las proteínas séricas. Como consecuencia, el volumen de distribución y la vida media de distribución son bajos.

La elevada fijación proteica actúa como un reservorio que modula el nivel plasmático de sustancia activa. (Miguel, 2002). En los procesos en que disminuye la albúmina sérica (desnutrición, insuficiencia renal y síndrome nefrótico) o cuando existe competición en la fijación proteica con otros fármacos, la concentración de AINE libre en suero puede ser muy alta, aumentando la incidencia y gravedad de efectos secundarios.

La disminución del pH sérico aumenta la concentración plasmática de sustancia libre, ya que disminuye su afinidad proteica, elevando, además, la fracción no ionizada o difusible, si bien este efecto sólo tiene relevancia clínica en las situaciones de intoxicación postsalicilatos.

Aproximadamente el riñón elimina el 10 % en forma activa eludiendo el metabolismo hepático. (Kurt A. Grimm, 2013)

2.6.2 Farmacodinamia:

Inhiben la ciclooxigenasa, suprimiendo la generación de PG y tromboxanos (TX). El efecto farmacológico varía para cada principio activo en relación con la intensidad de la inhibición de la enzima (irreversible, competitivo-estereoespecífica, o no competitiva), la capacidad para llegar a los tejidos o con la existencia de diferentes tipos de ciclooxigenasa. El efecto analgésico se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de PG. ((SED), 2016)

Los analgésicos-antitérmicos ejercen su acción a través de la inhibición de la ciclooxigenasa a nivel central, impidiendo la sensibilización de las neuronas medulares y supra medulares, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor. La inhibición a nivel periférico es escasa por lo que carecen de efecto antiinflamatorio.

En los AINE la inhibición es predominantemente periférica, aunque en el caso del ácido acetilsalicílico la inhibición también es central. Los AINE's no bloquean las PG ya liberadas, que continúan ejerciendo el efecto hiperalgésico hasta que cesa su actividad. Esto ha conducido a planteamientos de premedicación antes del acto quirúrgico para evitar la aparición de dolor postoperatorio debido a las PG de acción prolongada previamente liberadas.

El efecto antipirético es fundamentalmente central.

Las PG disminuyen la actividad de un grupo neuronal del hipotálamo anterior que pone en marcha los mecanismos de pérdida de calor (vasodilatación y sudoración) como respuesta a los pirógenos endógenos. El efecto antiinflamatorio se basa, en parte, en la inhibición periférica de la síntesis de PG (PGE₂), sin embargo la potencia antiinflamatoria no es correlativa con la intensidad de la inhibición periférica.

La respuesta antiinflamatoria es difícil de medir, porque no existe un método suficientemente sensible para valorarla y las diferencias entre unos y otros fármacos, pueden depender más de la dosis que de su potencia inhibitoria. El efecto antiinflamatorio es tardío y tiene un período de latencia de alrededor de una semana y cuando aparece puede dar lugar a un mayor efecto analgésico.

Los AINES interfieren la activación de los neutrófilos, afectando a la quimiotaxis migración y liberación de los productos leucocitarios (enzimas lisosomiales) de lo que deriva parte de su poder antiinflamatorio. (Fernández, 2010)

2.6.3 Posología:

FÁRMACO	ESPECIE	DOSIS
Meloxicam	Caninos	0.2 mg/kg (PO, SC)
	Felinos	0.3 mg (PO)
Piroxicam	Caninos y Felinos	0.3-0.6 mg/kg (IM)
Carprofeno	Caninos y Felinos	4.4 mg/kg (PO)
Vedaprofeno	Caninos	0.5 mg/kg
Ketoprofeno	Caninos	1-2 mg/kg (IV)
	Felinos	2 mg/kg(SC)
Ac. Tolfenámico	Caninos y Felinos	4 mg/kg (PO,IM,SC)
Ac. Meclofenámico	Caninos	1-3 mg/kg (PO)
Firocoxib	Caninos	5 mg/kg (PO)
Ketorolaco	Caninos	5-30 mg/kg (PO), 0.3-0.5 mg/kg (IM), 1 mg/kg (IV)
	Felinos	0.25 mg/kg
Etodolaco	Caninos	10-15 mg/kg (PO)
Acetaminofén	Caninos	10-15 mg/kg (PO)
Fenibutazona	Caninos	15-22 mg/kg (PO)
Metamizol sódico	Caninos	12-25 mg/kg (IM,IV)
	Felinos	10-25 mg/kg (IM)
Flunixin de Meglumina	Caninos	0.25-1.1 mg/kg (IM, IV, PO)
	Felinos	0.25-1 mg/kg (IM,IV)
Diclofenaco Sódico	Caninos y Felinos	6-10 mg/kg
Ácido Acetil Salicílico	Caninos	10-35 mg/kg (PO)
	Felinos	10-25 mg/kg (PO)

CUADRO 6.- Dosis y vías de administración de los fármacos no narcóticos (Héctor S. Sumano López, 2006)

2.6.4 Usos terapéuticos:

En caso de presentar estados febriles disminuye la temperatura, se administra también como analgésicos en caso de artritis, mialgias, neuralgias, cefaleas, dolores post operatorios.

Útil en presencia de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, tales como artritis reumatoide, artrosis, espondilosis, tendinitis. Algunos derivados de salicilatos se usan como tratamiento en base a colitis crónicas. (Richard, 2003)

2.6.5 Reacciones adversas:

Los posibles efectos adversos asociados con los AINEs incluyen toxicidad gastrointestinal y renal e inhibición de la consolidación ósea.

2.6.5.1 Sistema digestivo: La toxicidad gastrointestinal es causada por dos mecanismos:

- 1.- la irritación directa del fármaco sobre la mucosa gastrointestinal
- 2.- la inhibición de prostaglandinas.

La irritación directa se produce porque la acidez de los AINES se vuelve más lipófilos en el medio ácido del estómago y se difunden en la mucosa gástrica donde causan daño. Las prostaglandinas tienen un efecto citoprotector en la mucosa gastrointestinal y la inhibición de estos compuestos da como resultado una disminución de la citoprotección, disminución del flujo sanguíneo, disminución de la síntesis del moco protector e inhibición de la rotación y reparación de las células de la mucosa. En el tracto gastrointestinal de perros sanos, COX-1 es la principal enzima COX que produce prostaglandinas principalmente PGE₂, pero la COX-2 también puede estar presente y regular después de la exposición a un agente irritante.

La inhibición de COX-1 en el estómago aumenta el riesgo de erosiones y úlceras gástricas. En el duodeno el requerimiento de prostaglandina es menor porque es menos ácido, el requerimiento de bicarbonato en la mucosa es menor (el bicarbonato es secretado por el páncreas), y menor fuerza de cizallamiento de alimentos debido a la trituración que ya ha ocurrido en el estómago.

La inhibición de COX 2 por algunos AINES puede incrementar el riesgo de la ulceración duodenal. (Katzung, 2019)

En las últimas décadas, la atención se ha centrado en el desarrollo de AINE con más selectividad para la ciclooxigenasa-2 como un medio para disminuir los

efectos adversos mientras se mantiene la eficacia. Algunos factores pueden aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal incluyendo el uso de altas dosis de AINES, el uso de AINES con corticosteroides y enfermedades gastrointestinales. ((SED), 2016)

2.6.5.2 Aparato Urinario:

Las prostaglandinas son sintetizadas por las enzimas COX-1 y COX-2, en la función renal influyen en el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, la liberación de renina y la excreción de sodio. Se han reportado casos de toxicidad cuando se utilizan en altas dosis acompañados de otros factores.

El daño renal ocurre por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En animales hay una disminución de la perfusión renal causada por deshidratación, anestesia, shock, enfermedad renal existente, esto conduce a isquemia renal.

Los animales sanos pueden ser inmunes a los efectos adversos de los AINES, pero puede haber daño renal en algunos casos (por ejemplo, deshidratación, disfunción tubular, depleción de electrolitos o en anestesia), el riñón depende de COX-1 y COX-2 para la síntesis de prostaglandinas para autorregular el metabolismo del agua, la función tubular y el flujo sanguíneo renal.

Los animales que tienen enfermedad renal existente corren mayor riesgo de presentar deshidratación, lo que puede aumentar la probabilidad de nefropatía inducida por AINES. (Miguel, 2002)

2.6.5.3 El daño hepático:

Por AINES es poco común en perros, no obstante, se ha reportado hepatotoxicidad idiosincrática con el uso de carprofeno en perros. La sobredosis de paracetamol en esta especie se ha relacionado con daño hepatocelular grave.

La mayoría de los AINES no alteran la hemostasia cuando se usan en dosis terapéuticas y en tiempos breves; sin embargo, algunos fármacos con inhibición irreversible a la COX, como el ácido acetyl salicílico y la fenilbutazona, se pueden relacionar con sangrados, dado que su efecto persiste durante la supervivencia de la plaqueta que no sintetiza el tromboxano, un vasoconstrictor y agregante plaquetario. (Miguel, 2002)

2.6.7 Contraindicaciones:

1.- Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave con algún AINE.

2.- En pacientes gestantes: no se recomienda el uso de estos fármacos ya que puede provocar hemorragias durante el parto, pudiendo provocar de igual manera el cierre prematuro del conducto arterioso y el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato. (Richard, 2003)

3.- Pacientes cardiópatas: se debe evitar la utilización de AINES incluso a corto plazo, en pacientes con infarto agudo de miocardio ya que se asocia a incremento de riesgo cardio-vascular.

4.- Pacientes con problemas gástricos crónicos: En estos pacientes el uso de AINES produce inflamación, hemorragias, úlceras y perforaciones gastrointestinales que pueden llegar a ser mortales. (Miguel, 2002)

5.- Pacientes con tratamiento de anticoagulantes: en estos pacientes es importante evitar la combinación ya que esto puede producir un incremento en la producción de hemorragias severas y continuas. (Pedro, 2017)

2.6.8 Interacciones:

Muchos salicilatos y agentes similares desplazan a los anticoagulantes orales y a otros fármacos, como las hidantoínas, las sulfonilureas y las sulfamidas de las proteínas plasmáticas, a las que se fijan, y de esta manera aumentar su toxicidad. Los salicilatos antagonizan los erectos uricosúricos y reducen el aclaramiento de metotrexato o aumentan su toxicidad. ((SED), 2016)

El uso de estos fármacos junto con los corticoesteroides aumenta la toxicidad gastrointestinal y posiblemente renal, como sucede con los aminoglucósidos, de la misma forma el uso combinado de estos, producen un efecto aditivo en su acción farmacológica y tóxica. En este caso las dosis deben ajustarse correctamente. (Ruiz Gallo Mariano, 2013). Medicamentos como la fenilbutazona puede inducir o inhibir el metabolismo hepático de otros fármacos, con los consiguientes cambios en los niveles de estos últimos administrados de manera conjunta. (Miguel, 2002)

2.6.9 Formas farmacéuticas:

PRINCIPIO ACTIVO PRODUCTO COMERCIAL

Meloxicam Melodex®, Meloxipets ®



Figura 42.- Presentación del meloxicam

Piroxicam Pirex 80®, Piroxicam®



Figura 43.- Presentación del piroxicam

Carprofeno Rimadyl®, Docarpina ®



Figura 44.- Presentación del carprofeno

Vedaprofeno

Quadrisol 5®,



Figura 45.- Presentación del vedaprofeno

Ketoprofeno

Ketofen ®, Prosyfen®



Figura 46.- Presentación del ketoprofeno

Ac. Tolfenámico

Tolfedine®, Tolfén L.A®



Figura 47.- Presentación del ácido tolfenámico

Ac. Meclofenámico

Meclomen®, Namifen®



Figura 48.- Presentación del ácido meclofenámico

Firocoxib

Previcox®,



Figura 49.- Presentación del firocoxib

Ketorolaco

Dolac®, Dolovet ®



Figura 50.- Presentación del ketorolaco

Etodolaco

EtoGecic®, Piroax®



Figura 51.- Presentación del etodolaco

Acetaminofén

Tylenol®, Adinol ®



Figura 52.- Presentación del acetaminofén

Fenibutazona

Butazolidina®, Butavem®



Figura 53.- Presentación de la fenilbutazona

Metamizol sódico

Analvet®, Dipironil®



Figura 54.- Presentación del metamizol sódico

Flunixin de Meglumina

Meglutem®, Meglumine®



Figura 55.- Presentación de Flunixin de meglumina

Diclofenaco Sódico

Diclovet®, N-said- pets®



Figura 56.- Presentación del diclofenaco sódico

Ácido acetilsalicílico

Aspirina®, Asprin®

(José Gabriel Ruiz Cervantes 2010)



Figura 57.- Presentación del ácido acetyl salicílico

Capítulo 3. Analgésicos no narcóticos y no AINES

3.1 Introducción

Estos fármacos originalmente se probaron para el tratamiento de proceso distintos al dolor.

La mayoría se siguen utilizando con sus indicaciones concretas, pero alivian también el dolor en situaciones específicas, se usan solos o en combinación con los opiáceos, de esta forma se les llama coanalgésicos y coadyuvantes. (Fernández, 2010)

Típicamente la acción de los fármacos coadyuvantes consiste en:

- 1.- potencializan los efectos analgésicos opiáceos o AINES, por ejemplo el dolor neuropático.
- 2.- tienen propiedades analgésicas por sí mismos. (Fariña Pablo, 2016)

3.2 Gabapentinoides (anticonvulsivos)

Uno de los principios básicos del tratamiento del dolor es que deben ser los indicados para el síndrome concreto. Además, debe tenerse en cuenta si existen otros tratamientos asociados. (Community, 2020)

3.3 Descripción de anticonvulsivos más utilizados en el perro y el gato como analgésicos.

3.3.1 GABAPENTINA:

Nombre genérico: Gabapentina

Origen: Diseñado como un análogo estructural del ácido γ -aminobutírico (GABA), ligada de manera covalente a un anillo ciclohexano lipofílico. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

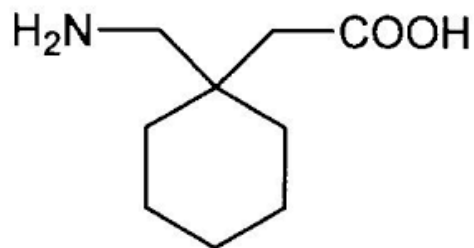


Figura 58.- Estructura química de la gabapentina.

3.3.2 PREGABALINA:

Nombre genérico:

: La pregabalina es un antagonista de los canales de calcio dependientes de voltaje y tiene una mayor afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ en comparación con la gabapentina.

Lo cual conduce a una mayor disminución del calcio intracelular y su acción en el control del dolor neuropático y antiepiléptico. (Community, 2020)

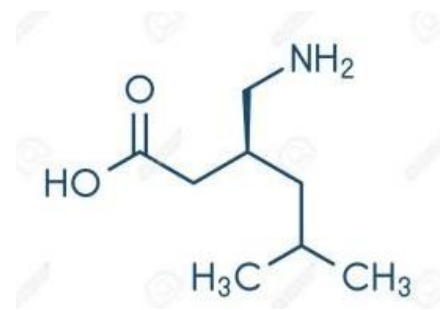


Figura 59.- Estructura química de la pregabalina.

3.4 Efectos farmacológicos

3.4.1 Farmacocinética:

3.4.1.1 Gabapentina:

La biodisponibilidad no es proporcional a la dosis. Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico de los gabapentinoides se observan a las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, no afectan la farmacocinética de gabapentina. (José Gabriel Ruiz Cervantes, 2010)

La vida media de eliminación es independiente de la dosis y oscila entre 5 a 7 horas. Se elimina únicamente por excreción renal. No hay evidencia de metabolismo en el hombre. Gabapentina no induce las enzimas oxidativas mixtas responsables del metabolismo de los fármacos. (Kukanich, 2011)

3.4.1.1 Pregabalina:

La administración de pregabalina se realiza por vía oral con o sin alimentos. La administración conjunta de alimentos no tiene efectos clínicamente significativos sobre la cantidad total de pregabalina absorbida. En ayunas, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva de concentración tiempo aumentan proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad oral es del 90% e

independiente de la dosis. El estado de equilibrio se alcanza en un plazo de 24-48 h tras la administración repetida. (Fariña Pablo, 2016)

La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, y se produce un descenso de la C_{máx} de un 25-30% aproximadamente y un retraso en el T_{máx} de 2,5 h. Sin embargo, la administración conjunta con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina. (Salazar, 2009)

3.4.2 Farmacodinamia:

Tienen un mecanismo de acción farmacológico que está mediada por la unión a las subunidades alfa 2-delta de tipo P / Q de los voltajes en los canales de calcio, de este modo puede atenuar selectivamente la entrada de calcio al espacio presináptico a través de estos canales y provocar la disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios tales como el glutamato, noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la sustancia P. (Kukanich, 2011)

3.4.3 Posología:

FARMACO	ESPECIE	DOSIS
Gabapentina	Caninos	10 mg/kg PO
	Felinos	5 mg/ kg PO
Pregabalina	Caninos	2-3 mg/kg PO
	Felinos	1-2 mg/kg PO

CUADRO 7.- Dosis y vías de administración de los fármacos Gabapentinoides (anticonvulsivos) (Community, 2020)

3.4.4 Usos terapéuticos:

El uso más frecuente actualmente en veterinaria es como analgésicos en alteraciones que puedan conducir a un dolor neuropático, como por ejemplo hernias de disco, trauma en nervios periféricos, dolor radicular, trastornos con alodinea, enfermedad articular compresiva crónica, neuralgias, etc.

También se han utilizado en trastornos de origen metabólico (Neuropatía diabética), autoinmunes, inflamatorios, neoplásicos. (A van Haaften Karen, 2020)

3.4.5 Reacciones adversas:

Tanto la pregabalina como la gabapentina son generalmente bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentemente informados con el uso de pregabalina fueron mareos, seguidos en frecuencia por la somnolencia, que es la causa más común de abandono del tratamiento. Otros efectos adversos son la sequedad bucal, los edemas y visión borrosa. (Ruiz Gallo Mariano, 2013)

Los efectos adversos más comunes que aparecen con la administración de gabapentina son los mareos y la somnolencia, y ocurren en el 20% de los pacientes. También se informaron confusión y edemas periféricos. Los efectos adversos son dependientes de la dosis y reversibles para ambos agentes. (Community, 2020)

3.4.6 Contraindicaciones:

3.4.6.1 Pregabaina:

No se administre a pacientes con hipersensibilidad al principio activo de los gabapentinoides o a algunos de los excipientes.

Evitar su uso en hembras gestantes, ya que el fármaco rebasa la barrera placentaria, tampoco administrar en la etapa de lactación.

Se prefiere evitar la administración de los gabapentinoides a animales con problemas renales. Debido a que la pregabalina es excretada por vía urinaria. (Salazar, 2009)

3.4.6.2 Gabapentina:

No se administre a pacientes con hipersensibilidad al principio activo de los gabapentinoides o a algunos de los excipientes.

Se prefiere evitar la administración de los gabapentinoides a animales con problemas renales. Debido a que la gabapentina es excretada por vía urinaria. (A van Haaften Karen, 2020)

3.4.7 Interacciones:

Cualquier agente que prolongue el tránsito de la gabapentina en el intestino delgado puede potencialmente aumentar su biodisponibilidad.

La pregabalina tiene una absorción de más del 90% que no se modifica por sustancias que retrasen la motilidad del tubo digestivo. Ni la pregabalina ni la gabapentina inhiben la actividad de las enzimas del sistema enzimático citocromo P450 hepáticas más importantes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, entre otras).

Por lo tanto, las interacciones relacionadas con la inhibición o la inducción del metabolismo de otras sustancias son improbables. Es más, es poco probable que la farmacocinética de los dos compuestos varíe por polimorfismos genéticos de las enzimas metabolizadoras. (Fariña Pablo, 2016)

3.4.8 Formas farmacéuticas:

PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTO COMERCIAL
---------------------	--------------------

Gabapentina	Leidofs®, Neurontin®
-------------	----------------------



Figura 60- Presentación de la gabapentina

Pregabalina	Pregabalyln-10®, Astik®Sr
-------------	---------------------------



Figura 61.- Presentación de la pregabalina.

(Miguel, 2002)

3.5 Antagonistas NMDA

3.5.1 AMANTADINA:

Nombre genérico: Amantadina

Origen: Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA y puede ser eficaz en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes oncológicos (Community, 2020)

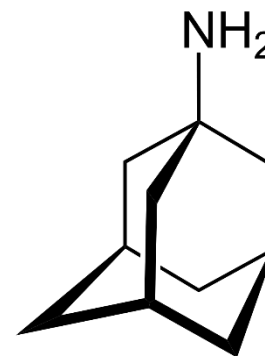


Figura 62.- Estructura química de la amantadina.

3.6 Efectos farmacológicos

3.6.1 Farmacocinética:

La amantadina se absorbe por vía oral de forma rápida y completa. La biodisponibilidad oscila entre el 86 y el 90%. Las concentraciones plasmáticas máximas se consiguen a las 2-4 horas de la administración y la situación de equilibrio se obtiene de los 2 a los 4 días. La amantadina atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, se distribuye ampliamente por todo el organismo, el 90% de la dosis administrada se elimina en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. (Norkus, 2015)

3.6.2 Farmacodinamia:

Hay partes del mecanismo de acción que aún se desconocen. Inicialmente, se pensó que el efecto antiparkinsoniano se debía a la acción sobre el sistema dopaminérgico, pero actualmente se considera que este efecto se debe a la acción como antagonista de los receptores NMDA, haciendo que estos receptores queden cerrados, impidiendo la activación ante situaciones de despolarización prolongada como puede ocurrir en situaciones de dolor crónico. (Lascelles, 2008)

3.6.3 Posología:

FARMACO	ESPECIE	DOSIS
Amantadina	Caninos y Felinos	3-5 mg/kg PO

CUADRO 8.- Dosis y vías de administración de los fármacos Antagonistas NMDA (Community, 2020)

3.6.4 Uso terapéutico:

Los mecanismos centrales se relacionan con el dolor muscular referido y la sumisión temporal de la actividad nociceptiva muscular, se encuentra facilitada en el síndrome fibromiálgico. En la fibromialgia existe una sensibilización central y los puntos gatillo representan áreas de hiperalgesia secundaria.

La administración sistémica o espinal de antagonistas del receptor NMDA, en pacientes con dolor neuropático crónico, disminuye el dolor espontáneo y la hiperalgesia.

Ambos nociceptores, el nociceptivo y neuropático, contribuyen al dolor isquémico de la arteriosclerosis, que suele responder pobremente a los opioides. Tiene un potente efecto analgésico dosis-dependiente, en el dolor isquémico o clínico pero con estrecha ventana terapéutica. (Mathews, 2008)

3.6.5 Reacciones adversas:

3.6.5.1 SNC:

Las reacciones adversas observadas con la amantadina se refieren sobre todo al sistema nervioso central. Los más frecuentes son mareos, ansiedad, incoordinación, insomnio y nerviosismo. Estos efectos pueden aparecer a las pocas horas después de la primera dosis o después de varias semanas de tratamiento. Aunque suelen ser ligeros o moderados, pueden empeorar en particular en los pacientes geriatras.

3.6.5.2 Aparato digestivo:

Incluyen vómitos y con menor frecuencia diarrea, constipación, y anorexia. Es probable que estas reacciones se deban a los efectos anticolinérgicos del fármaco.

La mayor parte de estas reacciones adversas son ligeras, no obligan a

discontinuar el tratamiento y desaparecen al discontinuar la medicación. Son más frecuentes en los pacientes geriatras. (Norkus, 2015)

3.6.6 Contraindicaciones:

Sin referencias en veterinaria. En medicina humana las contraindicaciones son: Hipersensibilidad conocida a la amantadina o a la rimantadina. Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado sin tratar. (Lascelles, 2008)

3.6.7 Interacciones:

Sin referencias en veterinaria. Las interacciones descritas en medicina humana son:

Drogas anticolinérgicas: aumentan los efectos anticolinérgicos. Estimulantes del SNS: incluyendo a la selegilina. Aumenta el efecto estimulante y pue-den aparecer alteraciones de comportamiento e incluso convulsiones. Trimetropin/sulfas, diuréticos tipo tiazidas: disminuyen la excreción de amantadina. Acidificantes urinarios: aumentan la eliminación de amantadina. (Lascelles, 2008)

3.6.8 Formas farmacéuticas:

PRINCIPIO ACTIVO

PRODUCTO
COMERCIAL

Amantadina

Artrodol®



Figura 63.- Presentación de la amantadina

(Community, 2020)

Bibliografía

- (SED), S. E. (2016). *Manual de medicinas del dolor, fundamentos, evaluación y tratamiento*. Panamericana.
- A van Haaften Karen, R. E. (8 de agosto de 2020). *PumMed. gov*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099247/>
- Andres, G. (1992). *Medical Pharmacology*. . Mosby.
- Aristil Chery, P. M. (2013). *Manual de farmacología básica y clínica*. McGraw-Hill.
- Candyce M. Jack, P. M. (2005). *Guía de Medicina Veterinaria Canina y Felina*. McGraw-Hill Interamericana.
- Community, G. V. (01 de 2020). "Tratado Global sobre el dolor". *Journal of Small Animal Practice*.
- Fariña Pablo, B. D. (2016). Tratamiento de osteopatía hipertrófica en perros . *Medicina y cirugía en animales menores y exóticos*, 21.
- Fernández, R. P. (2010). *Farmacología veterinaria*. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Concepción.
- Glen, R. H. (2003). *Remington*. Panamericana.
- Héctor S. Sumano López, L. O. (2006). *Farmacología veterinaria*. MacGraw-Hill Interamericana.
- Hoppenfeld, J. (2014). *Fundamentos de Medicina del Dolor, Diagnostico y Tratamiento*. LWW.
- José Gabriel Ruiz Cervantes, I. H. (2010). *Farmacología para médicos veterinarios zootecnistas*. UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan.
- Katzung, B. G. (2019). *Basic & Clinica pharmacology*. McGraw-Hill Sa.
- Kukanich, B. &. (2011). Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *Veterinary journal*.
- Kurt A. Grimm, W. J. (2013). *Manual de anestesia y analgesia en pequeñas especies* . El manual moderno.
- Lascelles, B. (2008). *Amantadine in a Multimodal Analgesic Regimen for Alleviation of Refractory Osteoarthritis Pain in Dogs*. . Vet Intern Med.
- M., S. A. (2016). Managing Neuropathic Pain in dogs. *Front Vet Sci*, 3-12.
- Mathews, K. (2008). *Ínicas veterinarias de Norteamérica: medicina de pequeños animales, actualización en el tratamiento del dolor*. España: Elsevier Masson.

- McDonald J, L. D. (2015). Opioid receptors. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 219-224.
- Miguel, B. L. (2002). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Mc Graw Hill.
- Norkus, C. R. (2015). Pharmacokinetics of oral amantadine in greyhound dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 305-308.
- Pedro, L. F. (2017). *Manual de Farmacología básica y clínica*. Panamericana.
- Raja SN, C. D. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain.
- Richard, A. (2003). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Acribia.
- Ruiz Gallo Mariano, F. A. (2013). *Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica*. Panamericana.
- S., D. (30 de 11 de 2002). *Canine brains express new COX enzyme*. Obtenido de <http://dvm.adv100.com/dvm/article/articleDetail.jsp?id=39056>
- Salazar, V. D. (2009). Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. . *Veterinary anaesthesia and analgesia*.
- Willoughby DA, M. A.-N. (2000). COX-1, COX-2,.