



# **“Evaluación del efecto antinociceptivo del diclofenaco”.**

LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA II

ANA MARIA VÁZQUEZ ÁLVAREZ

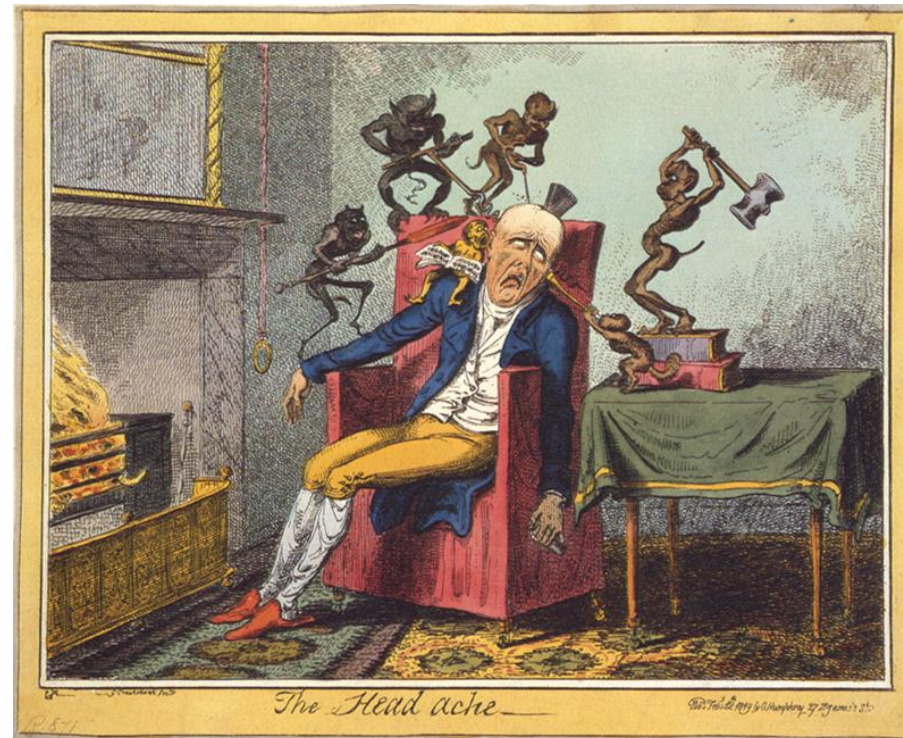
Facultad de Química UNAM



# DOLOR



- Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial.





# PERCEPCIÓN DEL DOLOR



- Los nociceptores: receptores sensoriales capaces de diferenciar estímulos inocuos y nocivos.
- Terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias.
- Reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción, transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC.
- El umbral de dolor de estos receptores depende del tejido.



# Nociceptores



- Nociceptores son los sensores del dolor
- Son terminaciones nerviosas libres de fibras aferentes.
- Hay dos tipos de fibras nociceptoras periféricas que sensan el dolor:
  - fibras A, que están mielinizadas con diámetro medio, inicialmente median el dolor rápido
  - fibras C, que son delgadas y amielínicas, median el dolor lento (segundo) y mal localizado, en respuesta a un estímulo nociceptivo agudo.
  - Las neuronas de fibra C y A tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y el ganglio del trigémino (inervación de la boca y la cara).

## AXONES AFERENTES PRIMARIOS



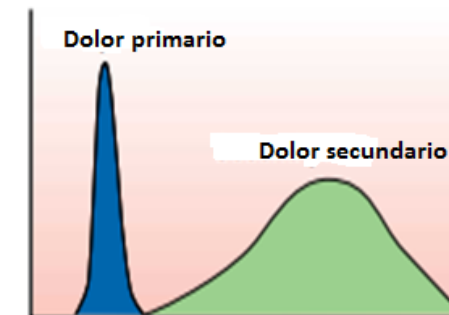
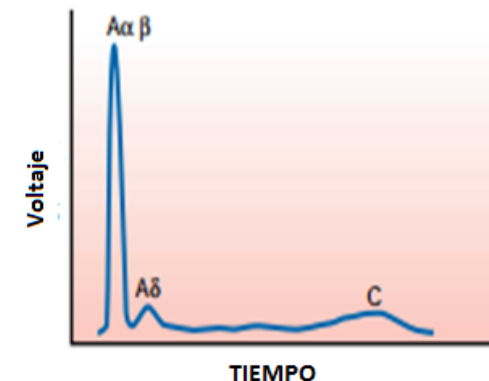
Fibras **Aα** y **Aβ**  
Mielinizadas  
Diámetro grande  
Propiocepción, toque ligero



Fibras **Aδ**  
Ligeramente mielinizadas  
Diámetro medio  
Nocicepción  
(mecánico, térmico, químico) 53 °C Type I



Fibras **C**  
No mielinizadas  
Diámetro pequeño  
Temperatura inocua 43 °C  
Nocicepción  
(mecánico, térmico, químico)





# Tipos de nociceptores



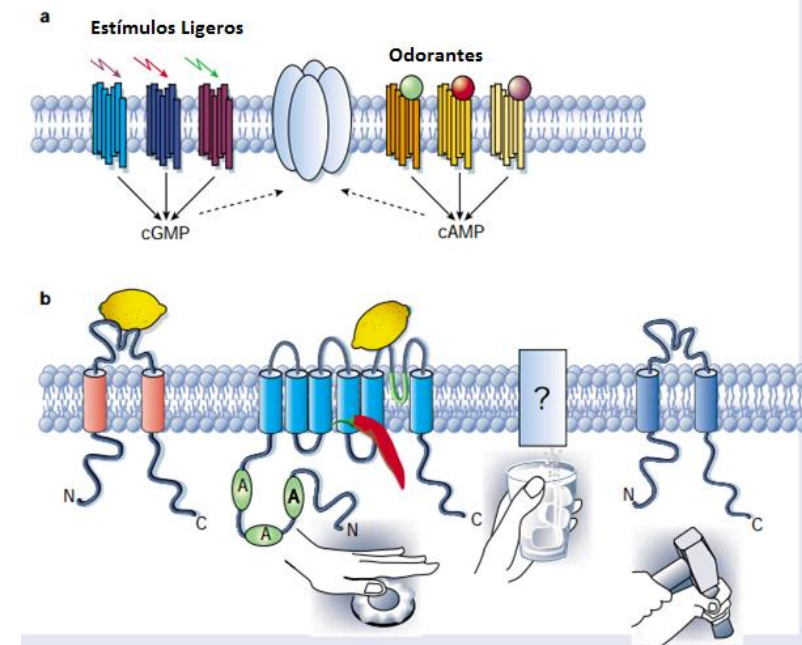
**NOCICEPTORES CUTÁNEOS:** Alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo.

Nociceptores A-  $\delta$  situados en la dermis y epidermis. Son fibras mielínicas con velocidades de conducción alta y sólo responden a estímulos mecánicos.

Nociceptores C amielínicos, de conducción lenta. Dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas de daño tisular.

- **NOCICEPTORES MÚSCULO-ARTICULARES:** En el músculo, los nociceptores A-  $\delta$  responden a contracciones mantenidas del músculo, y los de tipo C, responden a la presión, calor, e isquemia muscular. En las articulaciones, también existen estos dos tipos de nociceptores y se sitúan en la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no en el cartílago.

- **NOCICEPTORES VISCERALES:** La mayor parte son fibras amielínicas. Alto umbral, que sólo responden a estímulos nocivos intensos, Inespecíficos que pueden responder a estímulos inocuos o Nocivos



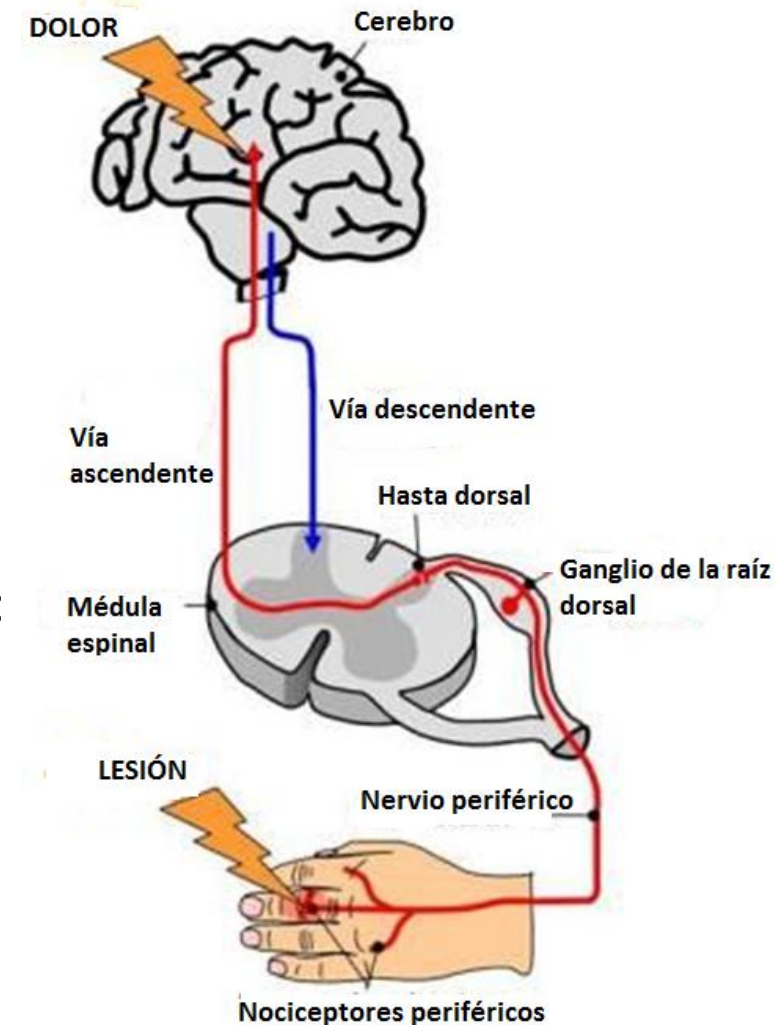




# Vías ascendentes



- Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos:
- el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal, y el núcleo ventroposterolateral del tálamo.
- La mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas ascendentes situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque también existen fibras que ascienden homolateralmente.
- Los fascículos ascendentes mejor definidos anatómicamente son:
  - - espinotalámico
  - - espinoreticular
  - - espinomesencefálico

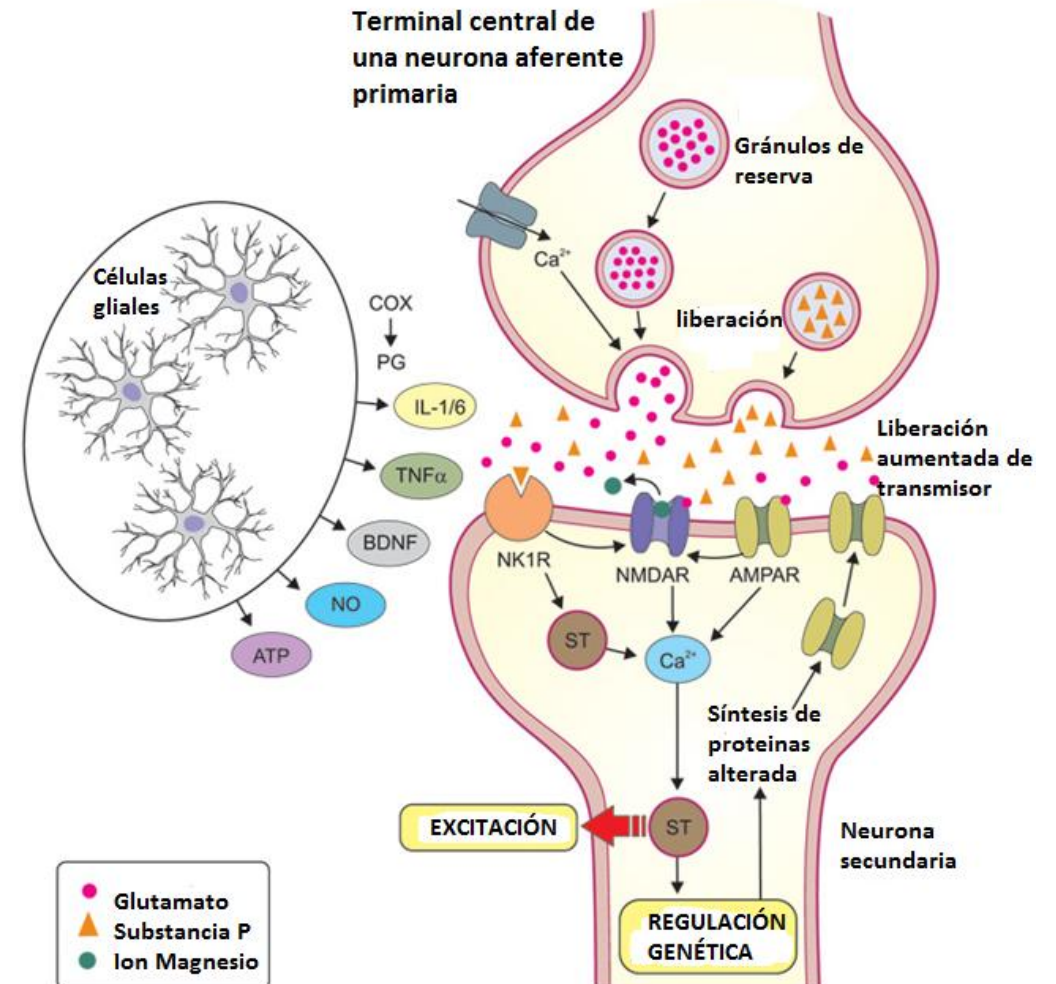




# Modulación del dolor



- Las terminaciones centrales de las fibras A y C liberan transmisores excitatorios (Sustancia P, glutamato, y péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP)
- Actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de las neuronas de segundo orden, transmitiéndose la información hacia los centros superiores.



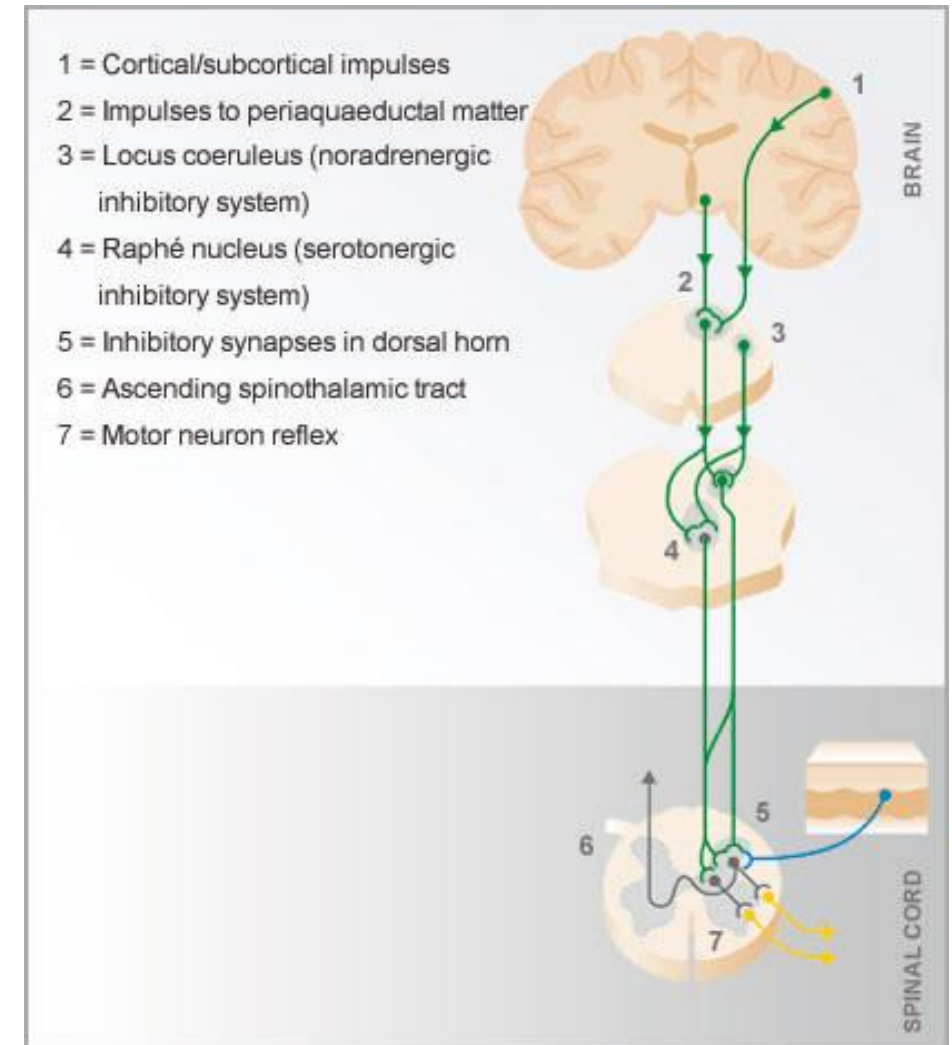


# Modulación del dolor



**La transmisión excitatoria en su camino cortical, va recibiendo la modulación de los sistemas inhibitorios.**

**Estos sistemas están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal.**



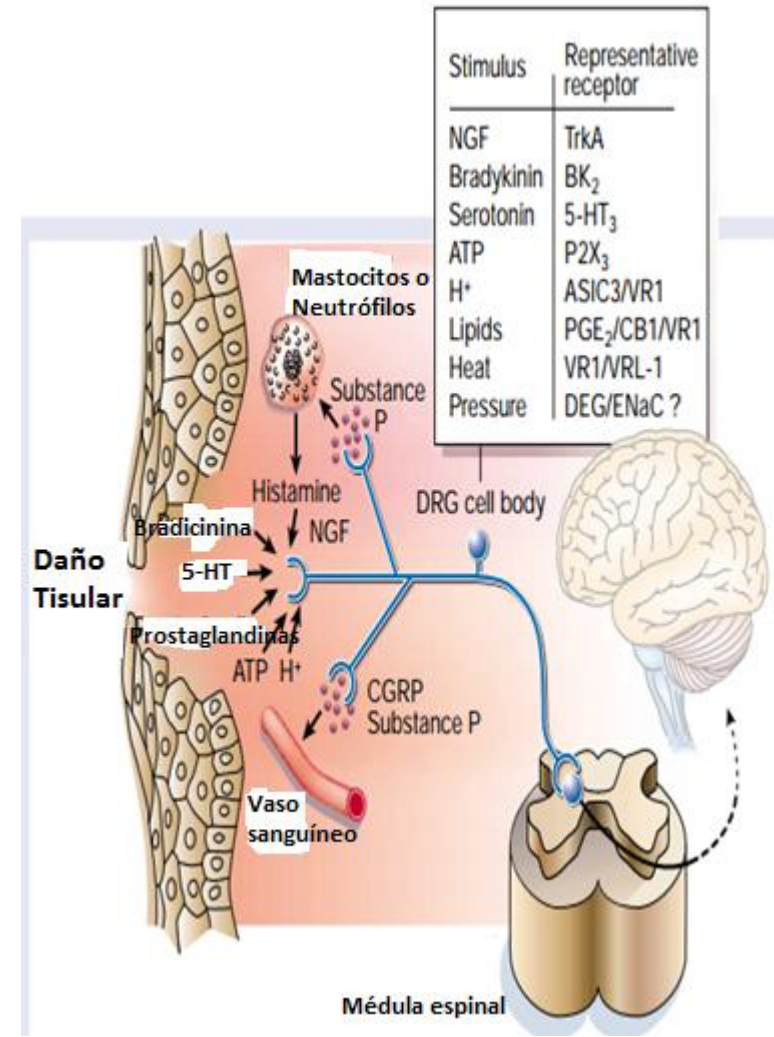




# Substancias liberadas por lesión tisular



- - **iones (H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>)**: despolarización rápida y mantenida de la fibra algica
  - **Serotonina** : A nivel periférico, la serotonina activa las fibras nociceptivas
  - **Bradicinina**: estimula los nociceptores por liberación de calcio
  - **Noradrenalina**: en inflamación periférica, las terminaciones sensoriales expresan receptores  $\alpha$  adrenérgicos, lo que induce una excitación y sensibilización de la fibra periférica.
  - En la médula espinal y otros centros superiores, la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria del dolor
  - **.Oxido Nítrico**: radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos. Implicado en la nocicepción tanto a nivel periférico, como central.
    - Modula la liberación de :GABA, serotonina, glutamato. Participa en procesos de plasticidad y sensibilización central.
- El sistema óxido nítrico/GMPc implicado en la analgesia inducida por AINEs, opioides y anestésicos locales.
- -

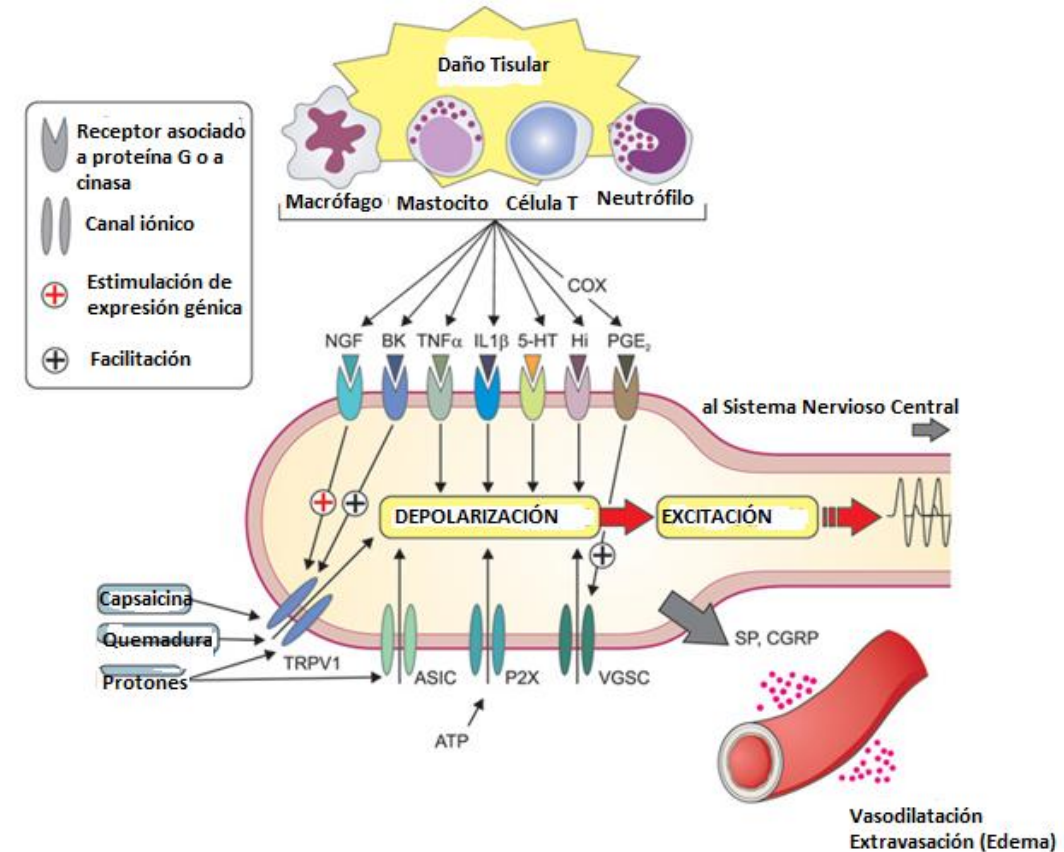




# Substancias liberadas por daño tisular



- **Citocinas:** interleukinas, factor de necrosis tumoral o interferones, estimulan los nociceptores indirectamente, al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas.
- - **Factor de Crecimiento Nervioso:** se une a los receptores tipo III de la membrana y una vez interiorizado, regula la expresión génica y estimula la síntesis de sustancia P y CRRP.
- - **Sustancia P:** en las terminaciones periféricas de los nociceptores, reduce la vasodilatación, aumenta la permeabilidad capilar y aumenta la producción y liberación de mediadores inflamatorios.

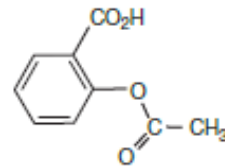




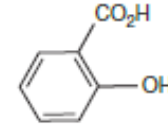
# Principales estructuras químicas de los Analgésicos Antiinflamatorios Esteroides (AINEs)

AINEs inhiben las enzimas ciclooxigenasas, bloqueando la síntesis de prostaglandinas, disminuyendo el dolor, la inflamación, la agregación plaquetaria y la fiebre.

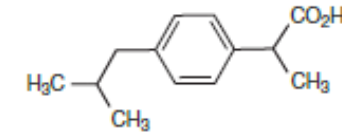
Efectos que varían dependiendo de cada uno de ellos.



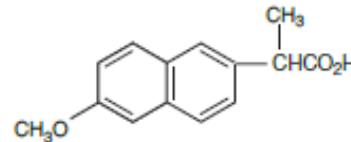
Aspirina (ácido acetilsalicílico)



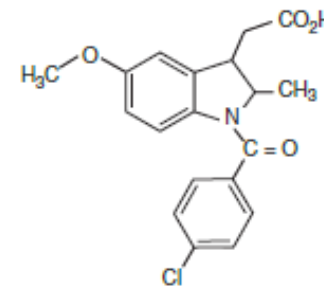
Ácido salicílico



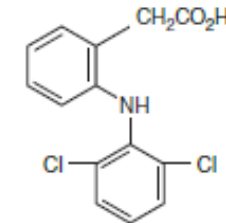
Ibuprofeno



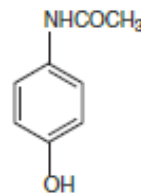
Naproxeno



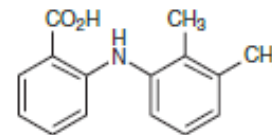
Indometacina



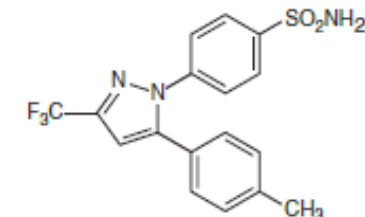
Diclofenaco



Paracetamol



Ácido Mefenámico



Celecoxib



## *ENZIMAS NECESARIAS PARA LA SÍNTESIS PROSTAGLANDINAS*

- CICLOOXIGENASA de ácidos grasos o la prostaglandina endoperóxidos sintetasa
  1. CONSTITUTIVA O CICLOOXIGENASA 1: Presente en vasos sanguíneos, riñón, plaquetas, estómago
  2. INDUCIDA O CICLOOXIGENASA 2: presente en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios. Es constitutiva en riñón y sistema nervioso central (SNC).
  3. CICLOOXIGENASA 3: presente a nivel del sistema nervioso central (SNC)



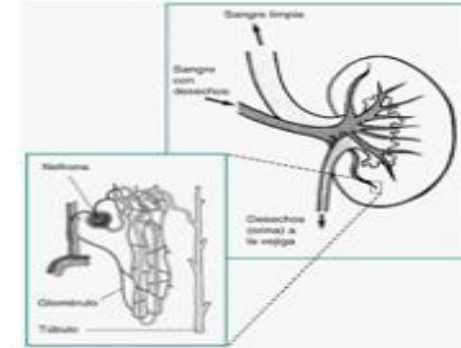
Las prostaglandinas fisiológicamente tienen diversas acciones en el organismo, que se ven afectadas con el uso de AINES

### Acciones Fisiológicas de las Prostaglandinas

$PGD_2$   
 $PGI_2$   
 $PGE_2$



- $\uparrow$  Filtración glomerular
- $\uparrow$  Natriuresis,  $\uparrow$  diuresis
- Vasodilatación,  $\uparrow$  flujo sanguíneo
- Estimulan secreción de renina



### Acciones Fisiológicas de las Prostaglandinas



$PGE_2$  y  $PGI_2$

$\downarrow$  HCl, pepsina

$\uparrow$   $HCO_3$

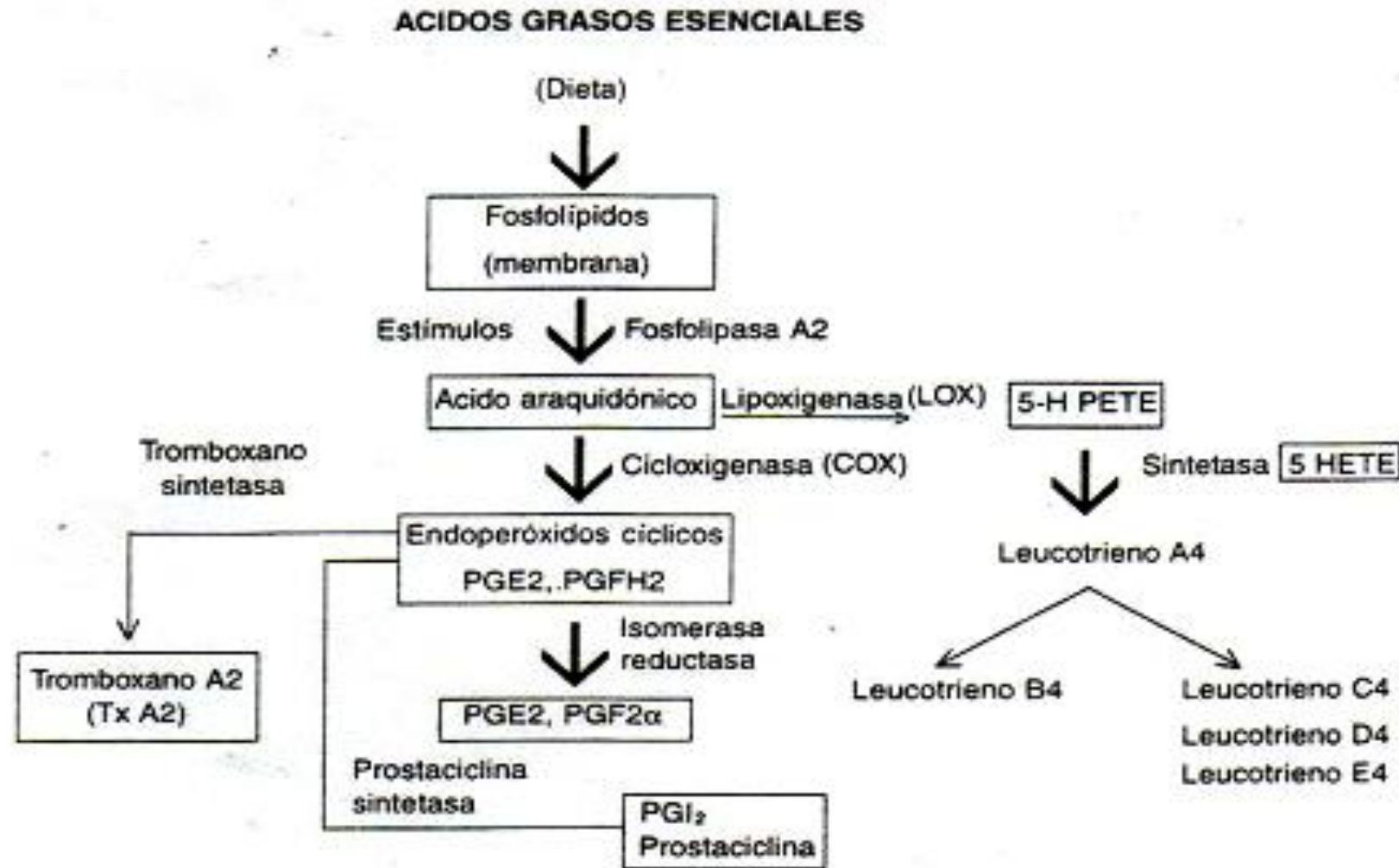
$\uparrow$  moco

**CITOPROTECTORAS**





# SÍNTESIS DE PROSTAGLANDIAS



Participación del Ácido Araquidónico y de las enzimas (COX-LOX) en la síntesis de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, PGI<sub>2</sub>) tromboxano TXA<sub>2</sub> y leucotrienos- A, B, C, D).

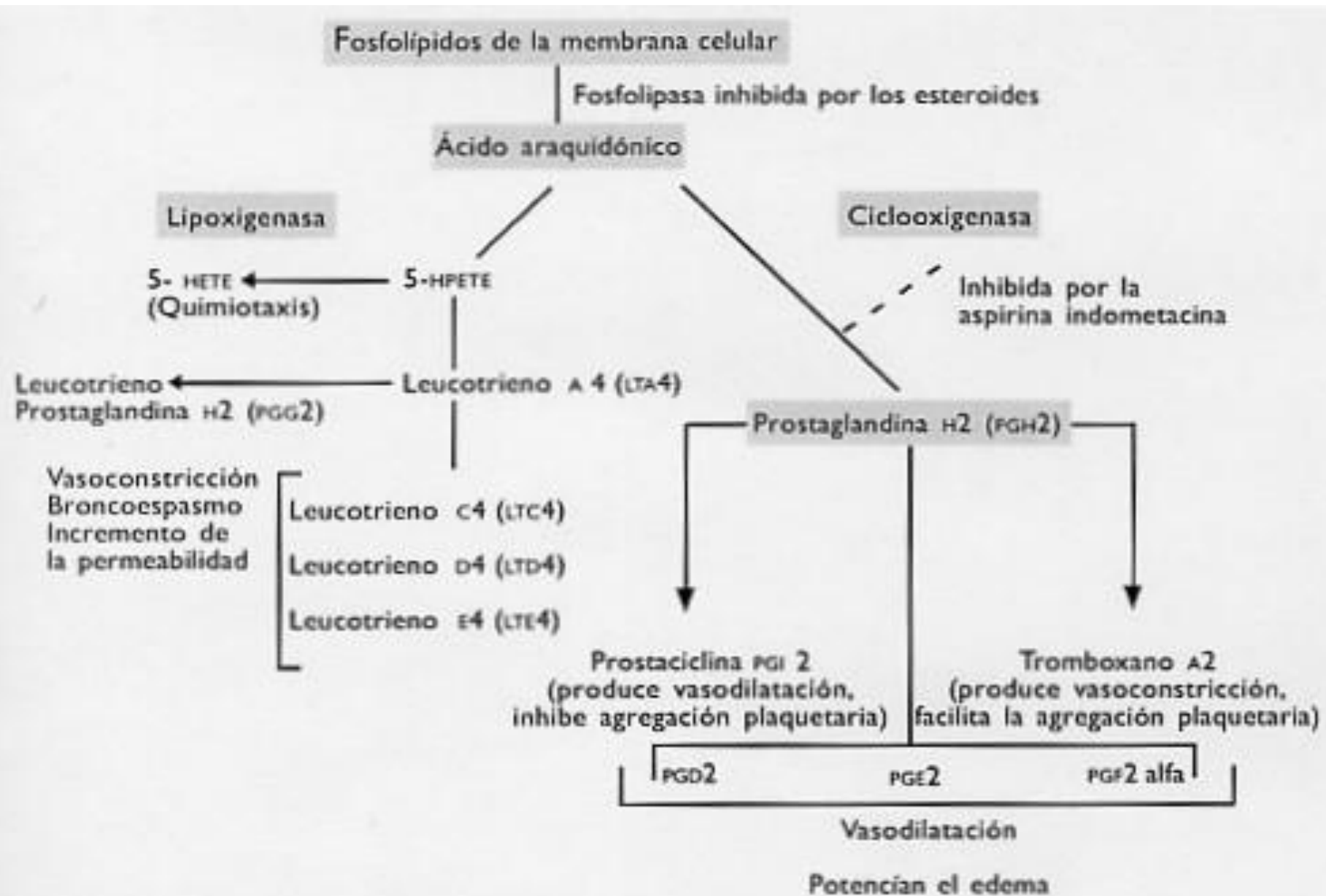


Fig. 1. tomada del libro Patología Estructural y Funcional. Robbins Mc Graw-Hill Inter Americana. 75.

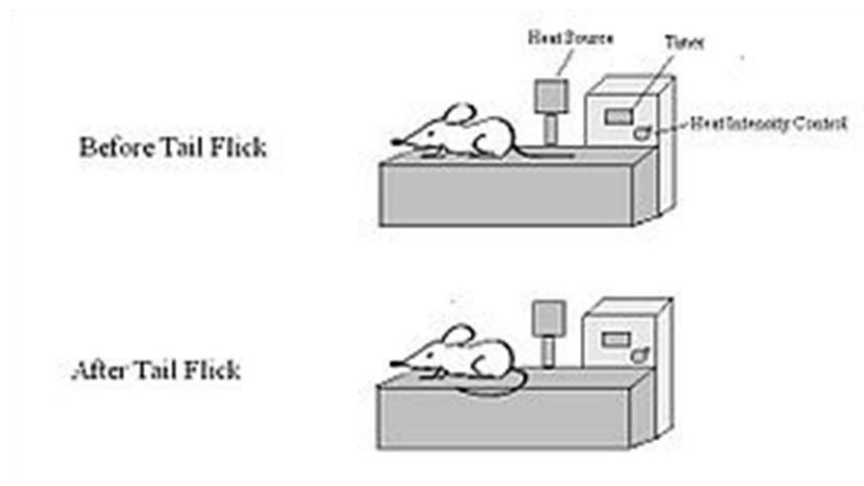


# Modelos animales de dolor



Existen varios modelos animales para la evaluación de posibles fármacos con propiedades analgésicas, como:

**Tail Flick** : este método consiste en colocar la cola del ratón (ya sea control o tratado con alguna sustancia que se presume con propiedades analgésicas), bajo un rayo de luz y se cuenta el tiempo en el cual el ratón retira su cola del rayo (latencia). Comparativamente si la sustancia administrada tiene propiedades analgésicas el tiempo de retiro de la cola será mayor que si sólo se le hubiera administrado el vehículo.



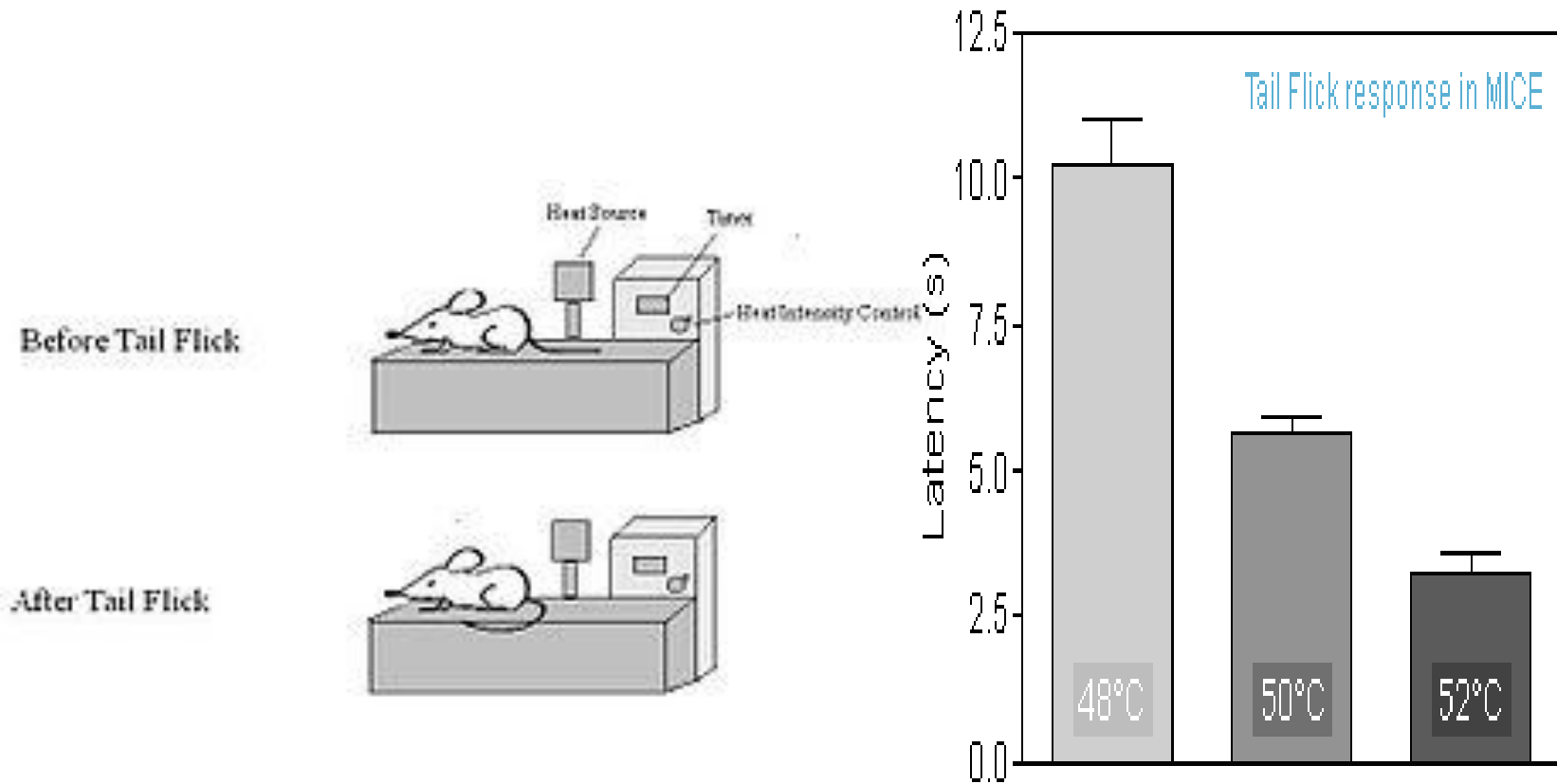
D'Amour, FE; Smith, DL (1941). ["A method for determining loss of pain sensation"](#) (PDF). *J Pharmacol Exp Ther.* 72 (1):



# MODELOS ANIMALES



- Tail Flick



- D'Amour, FE; Smith, DL (1941). ["A method for determining loss of pain sensation"](#) (PDF). *J Pharmacol Exp Ther.* **72** (1):



# HOT-COLD- PLATE



**Hot-Cold- Plate:** Colocar a la rata o ratón en una Plataforma a 55°C o 2°C y Medir tiempo en que levanta las patas delanteras y las lame.



Curr Protoc Neurosci. 2007 Oct;Chapter 8:Unit 8.9





# ALGÓMETRO



Aplicar presión hasta que se manifieste conducta de escape, registro automático



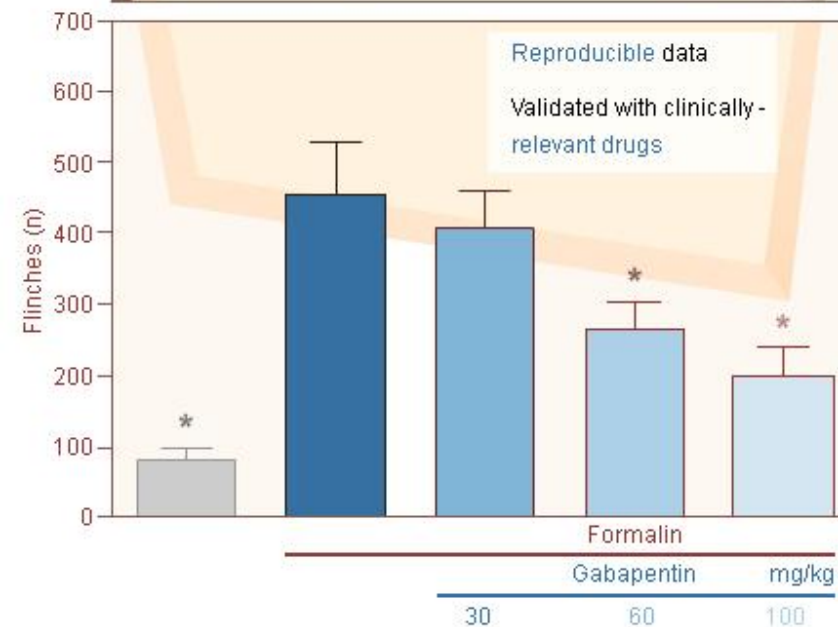
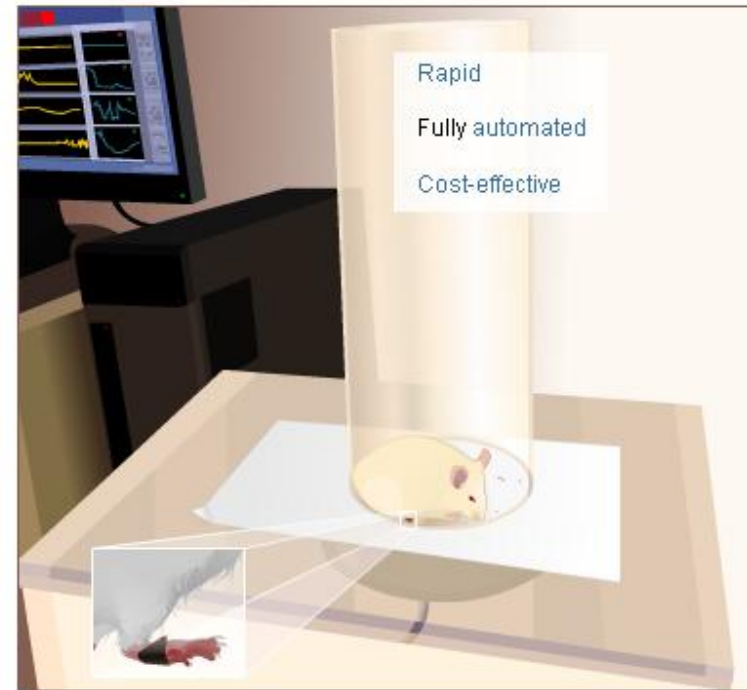
# FORMALINA



**Inyectar formalina intradérmicamente en la pata trasera de la rata, después de haber administrado vehículo o la sustancia que se presume que posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias.**

**Medir el diámetro de la pata administrada a diferentes tiempos**

**Abboud C, Dubeau A, Bouali-Benazzouz R, Mass´K, Mattar J, Brochoire L, Fossat P, Bou´e-Grabot E, Hleihel W, Landry M. *Animal models of pain: Diversity and benefits* . Journal of Neuroscience Methods 348 (2021) 108997**





# PLETISMÓMETRO



**Pletismómetro:** Consiste en aplicar presión, con y sin analgésico, hasta que se manifieste conducta de escape, el registro es automático



Arch Oral Biol. 2017 Dec;84:106-111