



Nombre de alumnos: José David Hernández Santis

**Nombre del profesor: CLAUDIA GUADALUPE
FIGUEROA**

**Nombre del trabajo: FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS
NO ESTEROIDEOS Y OTROS ANALGÉSICOS**

Materia: FARMACOLOGÍA

Grado: 3er cuatrimestre

Grupo: A

Comitán de Domínguez Chiapas a 24 DE JULIO de 2020

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La respuesta inmune se produce cuando las células inmunológicamente competentes se activan en respuesta a organismos extraños o sustancias antigénicas liberadas durante la respuesta inflamatoria aguda o crónica

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento de los pacientes con inflamación implica dos objetivos principales

El alivio de los síntomas y el mantenimiento de la función, que por lo general son las principales quejas del paciente

La ralentización o detención del proceso de implicación de tejidos

Química y farmacocinética

La mayoría de estos medicamentos son bien absorbidos y los alimentos no cambian en esencia su biodisponibilidad. La mayoría de los NSAID son altamente metabolizados, algunos por fase I seguidos por mecanismos de fase II y otros sólo por glucuronidación directa (fase II).

Todos los NSAID se pueden encontrar en el líquido sinovial después de la dosificación repetida. Los medicamentos con semivida corta permanecen en las articulaciones más tiempo de lo que se predeciría a partir de sus semividas, mientras que los medicamentos de semividas más largas desaparecen del líquido sinovial a una velocidad proporcional a las mismas.

Farmacodinámica

La actividad antiinflamatoria de los NSAID está mediada principalmente por la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas (figura 36-2). Diversos NSAID tienen mecanismos de acción adicionales posibles, que incluyen la inhibición de la quimiotaxis, la baja regulación de la producción de IL-1, la disminución de la producción de radicales libres y el superóxido, y la interferencia con los eventos intracelulares mediados por el calcio. El ácido acetilsalicílico acetila y bloquea irreversiblemente la COX plaquetaria, mientras que los NSAID no selectivos de COX son inhibidores reversibles

ACIDO ACETILSALICÍLICO

Farmacocinética: el ácido salicílico es un ácido orgánico simple con un pKa de 3.0. El ácido acetilsalicílico (acetylsalicylic acid; ASA) tiene un pKa de 3.5. Este medicamento se absorbe como tal y se hidroliza rápidamente (semivida en suero de 15 minutos) a ácido acético y salicilato mediante esterasas en tejido y sangre. El salicilato se une de forma no lineal a la albúmina. La alcalinización de la orina aumenta la tasa de excreción de salicilato libre y sus conjugados solubles en agua

Mecanismos de acción: el ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la COX plaquetaria de manera que el efecto antiplaquetario del mismo dura de 8 a 10 días (la vida de las plaquetas). En otros tejidos, la síntesis del nuevo COX reemplaza la enzima inactivada de forma que las dosis ordinarias tienen una duración de acción de 6-12 horas

Usos clínicos: el ácido acetilsalicílico disminuye la incidencia de ataques isquémicos transitorios, angina inestable, trombosis de la arteria coronaria con infarto del miocardio y trombosis después de un injerto de derivación de la arteria coronaria

Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso del ácido acetilsalicílico en dosis bajas a largo plazo se asocia con una menor incidencia de cáncer de colon, posiblemente relacionado con sus efectos inhibidores de la COX.

Efectos adversos: además de los efectos secundarios comunes enumerados con anterioridad, entre los adversos se encuentran, en dosis antitrombóticas, malestar gástrico (intolerancia) y úlceras gástricas y duodenales. También hepatotoxicidad, asma, erupciones cutáneas, hemorragia gastrointestinal y toxicidad renal en raras ocasiones, si es que alguna vez ocurren, en estas dosis.

La acción antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico contraindica su uso en pacientes con hemofilia. Aunque anteriormente no se recomendaba durante el embarazo, este medicamento puede ser valioso en el tratamiento de la preeclampsia-eclampsia.

SALICILATOS NO ASIGNADOS

Estos medicamentos incluyen salicilato de colina de magnesio, salicilato de sodio y salicilato de salicilo. Todos los salicilatos no acetilados son fármacos antiinflamatorios efectivos y no inhiben la agregación plaquetaria. Éstos pueden ser preferibles cuando la inhibición de la COX es indeseable, como en pacientes con asma, aquellos con tendencias hemorrágicas e incluso.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

Celecoxib

El celecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2- alrededor de 10-20 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1. El celecoxib se asocia con menos úlceras endoscópicas que la mayoría de los otros NSAID. Probablemente porque es una sulfonamida; el celecoxib puede causar erupciones. No afecta la agregación plaquetaria en las dosis habituales. Éste interactúa ocasionalmente con warfarina como se esperaría de un fármaco metabolizado a través de CYP2C9.

Meloxicam

El meloxicam es una enolcarboxamida relacionada con el piroxicam que inhibe preferentemente la COX-2 sobre la COX-1, en particular en su dosis terapéutica más baja de 7.5 mg/d. No es tan selectivo como el celecoxib y puede considerarse "preferencialmente" en lugar de "altamente" selectivo. Éste se asocia con menos síntomas y complicaciones clínicas GI que el piroxicam, el diclofenaco y el naproxeno. De esta manera, aunque se sabe que meloxicam inhibe la síntesis de tromboxano A2, incluso en dosis supratrapéuticas, su bloqueo del tromboxano A2 no alcanza niveles que den como resultado una disminución de la función plaquetaria in vivo

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y OTROS ANALGÉSICOS

INHIBIDORES DE COX NO SELECTIVOS

Diclofenaco

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético que es relativamente no selectivo como inhibidor de la COX. La ulceración gastrointestinal puede ocurrir con menos frecuencia que con otros NSAID. Una preparación que combina diclofenaco y misoprostol disminuye la ulceración gastrointestinal superior, pero puede provocar diarrea. Otra combinación de diclofenaco y omeprazol también fue efectiva con respecto a la prevención del sangrado recurrente, pero los efectos adversos renales fueron comunes en pacientes de alto riesgo. El diclofenaco, 150 mg/d, parece afectar el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. Por lo regular, la elevación de aminotransferasas séricas ocurre más con este medicamento que con otros NSAID.

Diflunisal

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético que es relativamente no selectivo como inhibidor de la COX. La ulceración gastrointestinal puede ocurrir con menos frecuencia que con otros NSAID. Una preparación que combina diclofenaco y misoprostol disminuye la ulceración gastrointestinal superior, pero puede provocar diarrea. Otra combinación de diclofenaco y omeprazol también fue efectiva con respecto a la prevención del sangrado recurrente, pero los efectos adversos renales fueron comunes en pacientes de alto riesgo. El diclofenaco, 150 mg/d, parece afectar el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. Por lo regular, la elevación de aminotransferasas séricas ocurre más con este medicamento que con otros NSAID.

Diflunisal

Aunque el diflunisal se deriva del ácido salicílico, no se metaboliza al ácido salicílico o al salicilato. Éste se somete a un ciclo enterohepático con reabsorción de su metabolito de glucurónido seguido de escisión del glucurónido para liberar de nuevo el resto activo. El diflunisal está sujeto a un metabolismo de capacidad limitada, con semividas séricas en diversas dosis que se aproximan a las de los salicilatos

Etodolaco

El etodolaco es un derivado del ácido acético racémico con una semivida intermedia. La dosis analgésica del etodolaco es de 200 a 400 mg de tres a cuatro veces al día. La dosis recomendada en OA y RA es de 300 mg dos o tres veces al día hasta 500 mg dos veces al día inicialmente seguido de un mantenimiento de 600 mg/d.

Flurbiprofeno

El flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico con un mecanismo de acción posiblemente más complejo que otros NSAID. Su enantiómero (S)(-) inhibe la COX de forma no selectiva, pero se ha demostrado en tejido de rata que también afecta al factor de necrosis tumoral α (TNF- α , tumor necrosis factor α) y la síntesis de óxido nítrico. El metabolismo hepático es extenso; sus enantiómeros (R) (+) y (S)(-) se metabolizan de forma diferente y no experimentan una conversión quiral.

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico. En comparación con la indometacina, el ibuprofeno disminuye menos la producción de orina y también causa una menor retención de líquidos. El medicamento está relativamente contraindicado en individuos con pólipos nasales, angioedema y reactividad broncoespástica al ácido acetilsalicílico. Se ha informado meningitis aséptica (particularmente en pacientes con SLE) y retención de líquidos. La administración análoga de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico antagoniza la inhibición plaquetaria irreversible inducida por este último medicamento. Por tanto, el tratamiento con ibuprofeno en pacientes con mayor riesgo cardiovascular puede limitar los efectos cardioprotectores del ácido acetilsalicílico

Indometacina

Éste es un potente inhibidor de COX no selectivo y también puede inhibir la fosfolipasa A y C, reducir la migración de neutrófilos y disminuir la proliferación de células T y B. La indometacina difiere un poco de otros NSAID en sus indicaciones y toxicidades. Éste se ha utilizado para acelerar el cierre del ductus arterioso persistente. La indometacina se ha probado en numerosos ensayos pequeños o no controlados para muchas otras afecciones, que incluyen el síndrome de Sweet, RA juvenil, pleuresía, síndrome nefrótico, diabetes insípida, vasculitis urticarial, dolor posepisiotomía y profilaxis de la osificación heterotópica en artroplastia

Ketoprofeno

El ketoprofeno es un derivado del ácido propiónico que inhibe tanto la COX (no selectivamente) como la lipooxigenasa. La administración concurrente de probenecid eleva los niveles de ketoprofeno y prolonga su semivida plasmática. La efectividad del ketoprofeno en dosis de 100-300 mg/d es equivalente a la de otros NSAID. Sus principales efectos adversos se encuentran en el tracto GI y el sistema nervioso central

Nafumetona

La nabumetona es el único NSAID no ácido en uso actual; se administra como un profármaco cetónico y se asemeja al naproxeno en la estructura. Su semivida de más de 24 horas permite una dosificación una vez al día, y el fármaco no parece experimentar circulación enterohepática. El deterioro renal resulta en una duplicación de su semivida y un aumento de 30% en el área debajo de la curva. Sus propiedades son muy similares a las de otros NSAID, aunque puede ser menos dañino para el estómago. Desafortunadamente, a menudo se necesitan dosis más altas

Naproxeno

El naproxeno es un derivado del ácido naftilpropiónico. Es el único NSAID en la actualidad comercializado como un simple enantiómero. La fracción libre de naproxeno es significativamente más alta en mujeres que en hombres, pero la semivida es similar en ambos sexos. Este fármaco es efectivo para las indicaciones reumatológicas habituales y está disponible en una formulación de liberación lenta, como suspensión oral y sin receta. Una preparación tópica y una solución oftálmica también están disponibles.

Oxaprozina

La Oxaprozina es otro derivado del ácido propiónico NSAID, su diferencia principal con respecto a los otros miembros de este subgrupo es una semivida muy larga (50-60 horas), aunque no se somete a circulación enterohepática. Ésta es levemente uricosúrica. De lo contrario, el fármaco tiene los mismos beneficios y riesgos asociados con otros NSAID.

Piroxicam

La piroxicam, un oxicam, es un inhibidor no selectivo de COX que a altas concentraciones también inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares, disminuye la producción de radicales de oxígeno e inhibe la función de los linfocitos. Su semivida es larga lo que permite una dosificación una vez al día. El piroxicam puede usarse para las indicaciones reumáticas habituales.

OTROS ANALGÉSICOS

Sulindaco

El Sulindaco es un profármaco sulfóxido. Se metaboliza de forma reversible al metabolito de sulfuro activo y tiene ciclos enterohepáticos; esto prolonga la duración de la acción a 12-16 horas. Además de sus indicaciones para la enfermedad reumática, el sulindaco suprime la poliposis intestinal hereditaria y puede inhibir el desarrollo de cáncer de colon, mama y próstata en humanos.

Tolmetina

La tolmetina es un inhibidor no selectivo de COX con una semivida corta (1-2 horas) y no se usa con frecuencia. Éste es ineficaz (por razones desconocidas) en el tratamiento de la gota.

Otros NSAID

La azapropazona, el carprofeno, el meclofenamato y el tenoxicam rara vez se usan

Acetaminofeno

El paracetamol es el metabolito activo de la fenacetina y es responsable de su efecto analgésico. Éste es un inhibidor débil de las COX-1 y COX-2 en tejidos periféricos y no posee efectos antiinflamatorios significativos.

Farmacocinética: el paracetamol se administra por vía oral. Las concentraciones máximas en sangre por lo general se alcanzan en 30-60 minutos. El fármaco se une escasamente a las proteínas plasmáticas y se metaboliza de manera parcial por las enzimas microsómicas hepáticas al sulfato inactivo y al glucurónido

Indicaciones: aunque se dice que es equivalente al ácido acetilsalicílico como analgésico y agente antipirético, el acetaminofeno no contiene propiedades antiinflamatorias. Éste no afecta los niveles de ácido úrico y carece de efectos inhibidores de las plaquetas. El medicamento es útil para el dolor de leve a moderado, como el dolor de cabeza, la migraña, el dolor posparto y otras circunstancias en las que el ácido acetilsalicílico es un analgésico efectivo. El paracetamol solo es una terapia inadecuada para afecciones inflamatorias como la RA. Para la analgesia leve es el fármaco preferido en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico, cuando los salicilatos son poco tolerados.

Efectos adversos: en dosis terapéuticas, en ocasiones puede ocurrir un leve aumento reversible en las enzimas hepáticas. Con dosis mayores pueden presentarse mareos, excitación y desorientación. La ingestión de 15 g de paracetamol puede ser fatal, y la muerte causada por hepatotoxicidad grave con necrosis centrolobular, a veces asociada con necrosis tubular renal aguda

La anemia hemolítica y la metahemoglobinemia son eventos adversos muy raros. La nefritis intersticial y la necrosis papilar complicaciones graves de la fenacetina no se han producido y la hemorragia digestiva tampoco. Se necesita precaución en pacientes con cualquier tipo de enfermedad hepática

Dosificación: el dolor agudo y la fiebre pueden tratarse de manera eficaz con 325-500 mg cuatro veces al día y proporcionalmente menos para los niños. En la actualidad, se recomienda que la dosis en adultos no exceda los 4 g/d, en la mayoría de los casos.

Ketorolaco

El ketorolaco es un NSAID promovido para uso sistémico principalmente como un analgésico a corto plazo (no más de 1 semana), no como un fármaco antiinflamatorio (aunque tiene propiedades típicas de los NSAID). La farmacocinética se presenta en el cuadro 36-1. El medicamento es un analgésico eficaz y se ha utilizado con éxito para reemplazar la morfina en algunas situaciones que implican dolor posquirúrgico de leve a moderado. En la mayoría de los casos se administra por vía intramuscular o intravenosa, pero está disponible una formulación oral.

Tramadol

El tramadol es un analgésico sintético de acción central, estructuralmente relacionado con los opioides. Dado que la naloxona, un bloqueador de los receptores opioides, inhibe sólo 30% del efecto analgésico del tramadol, el mecanismo de acción de este fármaco debe involucrar tanto a receptores no opioides como opioides. El tramadol no tiene efectos antiinflamatorios significativos. El medicamento puede ejercer parte de su efecto analgésico potenciando la liberación de 5-hidroxitriptamina e inhibiendo la recaptación de norepinefrina y 5-HT

