



**Juan Carlos Coello Domínguez**

**Dr. Luis Enrique Guillen Reyes**



**Tercer Semestre**

**“C”**

Comitán de Domínguez Chiapas a 15 de noviembre del 2023.

## Farmacoterapia de inflamación, fiebre, dolor y gota

### AINES → Antiinflamatorios no esteroideos

- Tx → Inflamación, dolor, fiebre
- Actúan por inhibición de prostaglandinas (A/H (ciclooxigenasa))
- Inhibe de COX2 → mejorara de efectos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios de AINES

Objetivo: Formar prostaglandinas y curar inflamación

COX 1 y 2 → vía donde se forman las prostaglandinas

### INFLAMACIÓN

- Respuesta protectora del sistema inmune a estímulos perjudicial
  - Agentes nocivos
  - Infecciones
  - Lesiones físicas
- Libera moléculas asociadas al daño
- PGE2 y PGI2 → principales prostanoideas que median inflamación  
↳ (prostaclina)
  - ↑ flujo sanguíneo local
  - Permeabilidad vascular
  - Infiltración de leucocitos

### DOLOR

- Nociceptores
  - Terminaciones nerviosas simples
- Detectan estímulos y se activan → dolor, calor, presión
- Mediadores inflamatorios ↑ sensibilidad de nociceptores → ↑ dolor
  - Mediadores:
    - Bradicina
    - H<sub>1</sub>
    - Serotonina
    - Neurotrofinas
    - Leucotrienos y prostaglandinas

Alodinea: Estimulo que no deberia dar dolor da dolor

## Prostaglandinas relacionadas con dolor

- PGE<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub> → Sensibilidad central → Evita hiperalgesia y alodinea
- Tanto COX1 y COX2 se expresan en médula espinal y liberan PG en respuesta a estímulos dolorosos
- AINES inhiben

## FIEBRE

- Hipotálamo regula temperatura corporal
- ↑ en infecciones, daño de tejido, inflamación, rechazo de injerto, malignidad
- Citocinas: IL-1β, IL-6, FNT-α e interferón → Pirogenos endógenos
- Inicia → inducción de COX2 y formación de PGE<sub>2</sub> → PGE<sub>2</sub> cruza barrera hematoencefálica → receptor EP3 y FP1 termosensibles → hipotálamo → Fiebre
- AINES → Inhibe COX-2 dependiente de síntesis de PGE<sub>2</sub>

## AINES

### • Clasificación:

- AINES no dependientes de isoforma → inhiben COX-1 y COX-2
- AINES selectivos de COX-2

### • Competitivos

### • No competitivos

### • Inhibición reversible

### • AINES → Inhibe PG

• Primera enzima de COX → convierte el <sup>ácido araquídico</sup> AA en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> → PROSTANOIDES, TA A<sub>2</sub> y PG

• COX1 → mantiene producción fisiológica normal de PG

• COX2 → Fuente más importante de formación de prostanoide en inflamación

PJ → Inhib de COX-1 (citoprotectora) → Efectos gástricos y sangrados (forma TxA<sub>2</sub> en plaquetas) → vasoconstricción

° COX-2 → regula de TA, inhibidor de hemostasia → inhibición → HTA y protrombótico

## INHIBICIÓN IRREVERSIBLE DE COX POR ASA

- Inhibe irreversiblemente las COX
- Inhib de TxA<sub>2</sub> dependiente de COX1 de plaqueta → 8-12 días tiempo de recambio plaquetario post terapia

• Acetila a las proteínas de manera irreversible

## INHIBICIÓN SELECTIVA COX-2

- AINES → uso crónico limitado por poca tolerancia GI
- Los inhib selectivos de COX2 con mejor tolerancia GI
- Ej → COXibs: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib
- Pro fármacos: parecoxib, etoracoxib, lumiracoxib

## ADME → AINES ABSORCIÓN

- Abs rápida oral
- Concentraciones plasmáticas max 2-3 h
- Alimentos retrasa absorción y disponibilidad sistémica

## DISTRIBUCIÓN

- 95-99% unido a proteína → albúmina
- Metabolismo y excreción →
  - Biotransformación hepática
  - Eliminación renal
  - T<sub>1/2</sub> variable
  - Ibuprofeno, paracetamol, diclofenaco 1-4 h
  - Naproxeno 9-25 h
- No se recomienda en procesos patológicos hepatorrenales.

## AINES UTO terapéuticos

1 Antipiréticos

2 Analgésicos

3 Antiinflamatorios

2 - Paracetamol anti-pirético y analgésico

## TERAPEUTICA

• Inflamación → Alivio dolor / inflamación asociado a ts musculoesqueléticas

• Dolor → dolor inflamatorio bajo-moderado

• Fiebre

• Sistema de circuito renal → indometacina e ibuprofeno, PG implicados en el mantenimiento del conducto arterial

• Cardioprotección → ASA prolongada tiempo de sangrado, ↓ 60-25% riesgos vasculares en pa alto riesgo (IAM previa)

- Dosis 100 mg

- Riesgo de hemorragias GI

✓ 100 mg

## EFFECTOS ADVERSOS CON AINES GASTROINTESTINALES

• 40% de pacientes

1 Dispepsia      2 Dolor abdominal      3 Anorexia      4 Náusea      5 Diarrea

### MECANISMOS DE COMPLICACIONES GRAVES

• COX-1

- Inhibe secreción de ácido por estómago

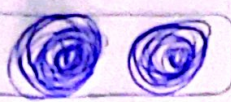
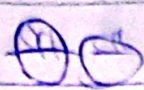
- Mejora flujo sanguíneo de mucosa

- Produce mala cicatrización en intestino

• COX-2

- Produce PG

- Cierre de la úlcera



### • Complicaciones graves

- Hemorragia
- Perforación
- Úlceras
- Hematemesis
- Melena

- Por inhibición de PG, riesgo ↑ en infección por H. pylori, alcohol
- Combinación de inhibidores de bomba de protones + AINEs → ↓ riesgo de ulceración

### AINE A NIVEL CARDIOVASCULAR

- Selectivos COX-2 para mejorar seguridad GI
- PERO → ↓ formación de PGI2 pero no la formación de Tx A2 en plaquetas
- PGI2 inhibe agregación plaquetaria y restringe estímulo protrombótico y aterogénico por TXA2
- PGI2 renal y PGE2 formada por COX-2 → homeostasis de TA
- Inhibición COX2 en px alto riesgo cardiovascular → ↑ TA, protrombótico
- vida media, duración del TX

# Diclofenaco

- Derivado ácido fenilacetico
- Analgésico / antipirético ↓ / antiinflamatorio

## ADME

- Absorción rápida, unión a proteínas
- Metabolizado en hígado
- Tiempo de vida media = 1-2 h
- Excreción en orina
- Efectos secundarios

## Usos Terapéuticos

- Tratamiento sintomático para: 1 Artritis reumatoide 2 Osteoartritis 3 Espondilitis anquilosante 4 Dismenorrea primaria 5 Migraña aguda

- Dosificación diaria 50-150 mg fraccionada
- Topico al 1%

## Efectos Adversos

- 20% de pr con efectos GI
- Erupciones
- Retención de líquidos
- Edema
- Deteriora de función renal
- No recomendado en niños

# INDOMETACINA

- Derivado de indol metilado
- Tx → artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, hombro doloroso agudo

- Potente inhibidor no selectivo de COX
- Propiedades { Antiinflamatorio, Analgésico-antipirético

## ADME

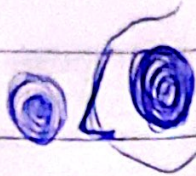
- Buena biodisponibilidad VO
- Concentraciones máximas 1-2h
- Metabolismo hepático
- Tiempo de vida media → 2.5 h

## USOS TERAPÉUTICOS

- Indometacina IV para bebés en cierre de conducto arterioso permeable en bebés prematuros → 0.1-0.25 mg/kg c/ 12 horas por tres días
- Eficacia exitosa → 90%
- Efecto malo → Toxicidad renal
- Alternativa → Ibuprofeno

## Efectos Adversos

- 30-50%
- Edad avanzada con mayor riesgo
- Diarrea
- Lesiones ulcerativas
- Pancreatitis aguda
- Raro → hepatitis
- SNC → (efectos central grave, convulsiones, mareo, vértigo, confusión, psicosis)



M A



### ○ Reacciones hematopoyéticas

- Neutropenia → inhibe movilización de leucocitos PMN
- Trombocitopenia
- Raro → Anemia aplásica

### ○ Antagonista de

- Efecto antihipertensivo, diurético → furosemida, diureticos tiazídicos
- Contrarresta efectos de IECAS

## SULINDACO

- **Intefarma** actividad inflamatoria reside en metabolito sulfuro
- Menos potente que indometacina
- Usos: - Artritis reumatoide - Osteoartritis - Hombro doloroso - Artritis gotosa

## KETOROLACO

- Potente analgésico, poca actividad antiinflamatoria
- Usar < 5 días para dolor agudo
- VO/IV/IM/Inasal
  - Dosis 30-60 mg IM
  - 15-30 mg IV
  - 10-20 mg VO
  - 31.5 mg Inasal
- Dosis pediátrica: 2-16 años → 1 mg/kg hasta 30 mg DV/IM o 0.5 mg/kg hasta 15 mg IM
- Usos → PA posoperado, o ketorolaco tópico (oftálmico) tx conjuntivitis alérgica e inflamación ocular posoperatoria
- EFECTOS = -Somnolencia - Mareo - Cetacea - Dolor GI - Dispepsia - Náuseas  
- Dolor en sitio de inyección

## DERIVADOS DE Á. PROPIÓNICO

- ✓ 1 Ibuprofeno
- ✓ 2 Naproxeno
- ✓ 3 Ketoprofeno
- ✓ 4 Flurbiprofeno
- ✓ 5 Fenoprofeno



# MECANISMOS DE ACCIÓN

- Inhibidores no selectivos de COX      ° Efectos secundarios similares a otros AINEs

## USOS TERAPEUTICOS →

- Tx sintomática de AR, artritis juvenil, osteoartritis, dolor, dismenorrea primaria
- INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA → ibuprofeno / naproxeno interfiere con efecto antiplaquetario de ASA

## IBUPROFENO

- Excreción renal de metabolitos
- T<sub>1/2</sub> 2h
- Experimentos en animales → atraviesa fácilmente barrera placentaria

## USOS TERAPEUTICOS

- Tabletas masticables, capsulas que contienen 50-800 mg

° Dosis habitual → Dolor leve-moderado → 400 mg cada 4-6 h

## EFFECTOS ADVERSOS

según sea necesario

5-15% efectos secundarios

Erupciones, Trombocitopenia, leucopenia, Mareos, visión borrosa, Retención de líquidos, Edema, Amblíopia fósica, NO EMBARAZO

## NAPROXENO

° 200 a 500 mg de naproxeno o naproxeno sódico (550 mg)

Indicaciones → Artritis Juvenil, reumatismo, osteoartritis, dismenorrea primaria, Sinusitis, faringitis, guta aguda

C/12 h

## ADME

- Absorción en vía oral      ° T<sub>1/2</sub> 9-15h → dependiente de edad → edad → ↑ T<sub>1/2</sub> →
- Excreción por orina      Dosis bajas en ancianos
- Carga antiplaquetaria

## EFFECTOS ADVERSOS

1-10% problemas GI, Pístitis Lumbar 3-9%, Diarreas <3%  
 Raros → laringe, angioedema, trombocitopenia, agranulocitos  
 SNC → somnolencia, cefalea, mareos, vértigo y desorientación

## CELECOXIB

- ADME ◦ C<sub>max</sub> plasmática 2-4 de adm
- Cuidado con px >65 años, ↑ concentraciones plasmáticas que los <55 años
- Excreción por orina y heces
- T<sub>1/2</sub> de eliminación → 11 h ◦ Metabolismo hepático → reduce dosis
- Metabolizado por CYP2C9 e Inhibe CYP2D6 en hepatomas

### USOS TERAPÉUTICOS

- Dolor agudo, Osteoartritis, Artritis reumatoide, ARJ juvenil, D, Impenetrable 1ra
- Dosis recomendada → 100-200 mg c 12-24 h
- Por riesgo CV usar dosis bajas por tiempo limitado