



Mi Universidad

Integrantes del equipo: Dulce Sinai Goicochea Avendaño.

Nombre del tema: Resumen de Antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos).

Parcial: Cuarto parcial.

Nombre de la materia: Farmacología.

Nombre del profesor: Dr. Dagoberto Silvestre Esteban.

Nombre de la licenciatura: Medicina Humana

Semestre: Tercero.

Comitán de Domínguez, Chiapas a 13 de diciembre del 2024.

Antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.

Los antiinflamatorios esteroideos también conocidos como corticoesteroides son hormonas sintéticas o naturales derivadas del córtex suprarrenal, los cuales imitan los efectos de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales, las cuales se utilizan ampliamente en medicina por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, por lo tanto tendrán la capacidad de reducir la inflamación al momento de inhibir mediadores químicos, al igual suprimen la respuesta inmune para evitar rechazos o controlar enfermedades autoinmunes, sus efectos metabólicos pueden alterar el metabolismo de glucosa, grasas y proteínas, estos fármacos pueden generar efectos secundarios sistémicos los cuales pueden llegar a generar osteoporosis, hiperglucemia e hipertensión.

El mecanismo de acción de los glucocorticoides se basa en la alteración de la transcripción de genes específicos, el cual comienza con la unión de los esteroideos a los receptores nucleares de transcripción (los cuales son receptores intracitoplasmáticos), posterior a ello se dará una traslocación al núcleo, ya que al unirse los esteroideos con el GR, este se disocia de sus proteínas asociadas, posteriormente este complejo procederá a migrar al núcleo, a través de todos estos procesos se dará la regulación de la expresión genética donde el GR unido a ligando, interactúa con secuencias de ADN específicas (GRE), provocando la activación o la inhibición de la Cox-2, hay que recordar que estos glucocorticoides pueden unirse a los receptores de mineralocorticoides.

Una vez en el núcleo, el complejo actúa sobre el ADN, regulando la transcripción de los genes proinflamatorios y antiinflamatorios:

- La supresión de genes proinflamatorios (transrepresión): la cual inhiben la transcripción de genes que codificaran para las citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α y quimiocinas.

Esto ocurre al bloquear factores de transcripción como NF- κ B y AP-1, que son esenciales para la activación de genes inflamatorios.

- ✚ La activación de genes antiinflamatorios (transactivación): Esta inducirá la expresión de genes antiinflamatorios como la **lipocortina-1 (anexina-1)** la cual inhibirá la fosfolipasa A2, reduciendo la síntesis de ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas y leucotrienos; la **IL-10** es una citocina antiinflamatoria que suprime la activación inmune, y el **inhibidor de I κ B** evitara la activación de NF- κ B.

Algunos de los efectos adversos de estos fármacos son:

SISTEMA	MANIFESTACIONES
Gastrointestinal	Dolor abdominal, sangrado, estreñimiento, diarrea, dispepsia, disfagia, eructos, ^b estenosis esofágica/ulceración, esofagitis, flatulencia, gastritis, hematemesis, ^b melena, ^b náuseas, odinofagia, perforación, pirosis, estomatitis, úlceras, vómitos, xerostomía ^b
Plaquetas	Activación de la plaqueta inhibida, ^b propensión a hematomas, ^b aumento del riesgo de hemorragia, ^b disfunción de las plaquetas, ^b trombocitopenia ^b
Renal	Azotemia, ^b cistitis, ^b disuria, ^b hematuria, hiponatremia, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, ^b oliguria, ^b poliuria, ^b insuficiencia renal, necrosis papilar renal, proteinuria, retención de sal y agua, hipertensión, empeoramiento de la función renal en pacientes cardíacos/cirróticos, ↓ efectividad de antihipertensivos y diuréticos, hipercalemia, ^b ↓ excreción de urato (especialmente con ácido acetilsalicílico)
Cardiovascular	Edema, ^b insuficiencia cardíaca, ^c hipertensión, MI, ^c palpitaciones, ^b cierre prematuro del conducto arterioso, taquicardia sinusal, ^b accidente cerebrovascular, ^b trombosis, ^c vasculitis ^b
Neurológico	La anorexia, ^b ansiedad, ^b meningitis aséptica, confusión, depresión, mareos, somnolencia, ^b dolor de cabeza, insomnio, ^b malestar general, ^b parestesias, tinnitus, convulsiones, ^b síncope, ^b vértigo ^b
Reproductivo	Prolongación de la gestación, inhibición del trabajo de parto, retraso de la ovulación
Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides, angioedema, broncoespasmo grave, urticaria, rubor, hipotensión, choque
Hematológico	Anemia, agranulocitosis, anemia aplásica, ^b anemia hemolítica, ^b leucopenia ^b
Hepático	Enzimas elevadas, hepatitis, insuficiencia hepática, ^b ictericia
Dermatológico	Diaforesis, ^b dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, ^b prurito, púrpura, ^b erupción, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica de la epidermis, urticaria
Respiratorio	Disnea, ^b hiperventilación (salicilatos)
Otro	Alopecia, ^b visión borrosa, ^b conjuntivitis, ^b epistaxis, ^b fiebre, ^b pérdida de la audición, ^b pancreatitis, ^b parestesias, alteraciones visuales, ^b aumento de peso ^b

Otro efecto adverso es el SX. de ey Cushing, el cual se dará por un trastornó endocrino causado por los niveles altos de cortisol, este sx seda 2-5 casos por persona al año, también es conocido como el sx de cara de luna o joroba de búfalo, por otro lado, su mecanismo consta por la producción excesiva de ACTH, tendremos 2 tipos de sx de Cushing: una endógena (se presentará en un 80% y es causado por tumores pituitarios o suprarrenales) y una exógena (se presentará 20% causado por el consumo de glucocorticoides). La clínica se basará en ganancia de peso abdominal, acné, hirsutismo, hipertensión,

diabetes, osteoporosis, alopecia y problemas de fertilidad, se puede diagnosticar a través de análisis en sangre, imagenología y perfil hormonal.

Cortisona: la cortisona es un corticoesteroides de origen natural, el cual es derivado de los glucocorticoides y su fórmula molecular es $C_{21}H_{28}O_5$ y su estructura química consta de un esteroide con un núcleo ciclopentano-perhidrofenantreno el cual posee un grupo cetona en la posición C3, C20 y un grupo hidroxilo en C17, por lo cual químicamente es un precursor inactivo de la hidrocortisona, que es si forma activa tras la conversión en el hígado; el principal órgano encargado del metabolismo de los glucocorticoides es el hígado, ya que la reducción se dará a través de las enzimas 5 β -reductasa y 5 α -reductasa convirtiendo así a los glucocorticoides en metabolitos inactivos, por otro lado la oxidación y reducción reversible se dará por la enzima 11 β -HSD tipo 1, ya que esta encima será la encargada de activar a los esteroides con un grupo 11-ceto (cortisol) la cual reduce la prednisona en prednisolona, al igual la conjugación donde la UDP glucoroniltransferasa crearan metabolitos hidrosolubles.

La farmacocinética de la cortisona es la siguiente:

- ✚ Absorción: la cortisona puede administrarse por vía oral, IM o tópica, la oral se absorbe correctamente en el tracto gastrointestinal y por IM se absorción depende de la formulación ya que puede ser de liberación sostenida.
- ✚ Distribución: se une en gran parte a proteínas plasmáticas, principalmente a la globulina fijadora de corticoesteroides (CBG) y en menor grado a la albumina, esta tiene una vida media corta de 60 a 90 minutos y se distribuye ampliamente en los tejidos.
- ✚ Metabolismo: la cortisona es un profármaco que se convierte en hidrocortisona en el hígado por la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, una vez activa el metabolismo principal ocurre en el hígado mediante conjugación con glucuronidos y sulfatos.
- ✚ Excreción: se elimina a través de la orina en forma de metabolitos inactivos conjugados y un pequeño porcentaje se excreta sin cambios.

- ✚ Los efectos adversos dependerán de la dosis, duración de tratamiento y la vía de administración, algunos son:

Efectos sistemáticos (usos prolongados o dosis altas): supresión del eje hipotalámico-adrenal, hiperglucemia, resistencia a la insulina o diabetes, osteoporosis, aumento de peso y distribución de grasa, hipertensión y retención de líquidos, miopía, psicosis y supresión inmunológica aumentando el riesgo de infecciones.

Los efectos locales causados por la vía tópica o inyectable: atrofia cutánea (vía tópica) y dolor o atrofia muscular (inyecciones IM repetidas).

- ✚ Las indicaciones principales son:

Enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, alergias graves, enfermedades cutáneas, insuficiencia suprarrenal, enfermedades pulmonares y tx paliativo en neoplasias.

- ✚ Dosis: la dosis inicial de manera oral es de 25-300 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro, IM se aplica 2 dosis común de 25-50 mg cada 12-24 horas y tópica dependerá de la concentración del preparado al 1-2 %.

Prednisona: Es un glucocorticoide sintético, derivado de la cortisona, con estructura básica de ciclopentano-perhidrofenantreno, es decir, es una prohormona que se convierte en su forma activa, prednisolona, en el hígado.

La farmacocinética es la siguiente:

Absorción: se administra por vía oral y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, su biodisponibilidad oral es alta cercana al 70-80 % y su pico plasmático se alcanza entre 1-2 horas después de la administración.

Distribución: se unirá en un 70-90% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la globulina y la albumina, su volumen de distribución es de 0.4-1 l/kg, atraviesa la placenta y puede estar presente en pequeñas cantidades en la leche materna.

Metabolismo: se metaboliza rápidamente en el hígado por acción de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, transformándose en prednisolona (su forma activa) y también se metaboliza a través del sistema CYP3A4.

Excreción: se elimina principalmente por los riñones, su vida media de eliminación es de 2-3 horas, pero sus efectos farmacológicos duran más debido a su modulación genética prolongada.

Dosis inicial generalmente entre 5 y 60 mg al día, dosis estándar puede variar entre 5 y 30 mg al día y las dosis máximas 1250 mg al día durante periodos cortos de 3-5 días.

Betametasona: es un glucocorticoide sintético derivados de la prednisolona, con alta potencia antiinflamatoria y baja actividad mineralocorticoide.

Su farmacología es la siguiente:

Absorción: se administra por varias vías: oral es rápida y casi completa, topica, IM e intraarticular.

Distribución: se une a proteínas plasmáticas en un 60-70%, tiene la capacidad de traspasar la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

Metabolismo se metaboliza en el hígado a través de enzimas microsomales, su metabolismo es lento y tiene una duración de acción larga.

Excreción: se elimina por los riñones en forma de metabolitos inactivos conjugados, tiene una vida media plasmática de 5-7 horas y una vida media biológica hasta de 36-54 horas por su efecto prolongado.

Dosis: dosis oral en adultos tiene un rango 0.5-9 mg/día, según la enfermedad y su gravedad, dosis IM en adultos es de 4-12 mg cada 1-2 semanas dependiendo la indicación y en maduración pulmonar fetal 12mg IM cada 24 horas por 2 días, y dosis tópica se aplica una capa fina en la zona afectada 1-2 veces al día.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), están compuestos por 4 componentes: antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y antiplaquetarios, estos medicamentos funcionan inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa (cox).

Clasificación de aines por su vida media (TPDE).

<5 horas: Acido acetil salicílico, acetaminofén, ibuprofeno, diclofenaco, acido mefenámico, ketoprofeno, indometacina, nimesulida.

5-15 horas: Diflunisal, flurbiprofen, naproxeno, sulindac, calecoxib, metamizol.

>15 horas: piroxicam, tanoxicam, nuevos AINES, oxicanos, rofecoxib.

Clasificación de aines por su potencia antiinflamatoria.

Analgésicos, pero insignificante antiinflamatorio: Paracetamol.

Analgésicos y antiinflamatorios moderados: derivados de ac propiónico (ibuprofeno), derivados de ac antranílico (mefenámicos), derivados de ac ariacético (diclofenaco).

Analgésicos y antiinflamatorios potentes: salicilatos, derivados de pirazonas (dipirona), derivados indólicos, indometacina.

Clasificación de aines por su acción sobre las isoenzimas de cox.

Inhibidores no selectivos: derivados de ac salicílico, paracetamol, derivados de acéticos, derivados de ac propiónico, derivados de ac antraflico (fenamatos), derivados de enolicos.

Inhibidores selectivos Cox-2-nuevos AINES: coxibicos, nimesulida, meloxicam/diclofenaco, etodolac, selectividad exclusiva celecoxib, rofecoxib, selectividad preferencial piroxicam entre otros.

La *cascada del ácido araquidónico* es un proceso clave en la biología celular y la farmacología que involucra la conversión del ácido araquidónico en diversos eicosanoides, que son moléculas señalizadoras importantes para la inflamación, la respuesta inmune y la homeostasis. Aquí tienes una descripción de su mecanismo de acción:

- Cascada de Ácido Araquidónico (pasos):
 - ✚ Fosfolipasa A2 (PLA2): Estimula la liberación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana celular.
 - ✚ Metabolización del Ácido Araquidónico

Ciclooxigenasa (COX)*: El ácido araquidónico puede seguir dos vías principales:

COX-1 y COX-2: Estas enzimas convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

Prostaglandinas: Involucradas en la inflamación, el dolor y la fiebre.

Tromboxanos: Promueven la agregación plaquetaria y la vasoconstricción.

Prostaciclina: Inhiben la agregación plaquetaria y causan vasodilatación.

- ✚ Lipooxigenasa (LOX)*: Convierte el ácido araquidónico en leucotrienos.

Leucotrienos: Importantes en la respuesta inflamatoria, particularmente en condiciones alérgicas y asmáticas.

La inhibición irreversible como en el caso de la aspirina.

Inhibición competitiva, como la del ibuprofeno.

Inhibición reversible no competitivo como el paracetamol.

La farmacocinética general es la siguiente:

- Se absorben completamente por administración vía oral: es escaso y dependerá del aclaramiento hepático y de primer paso hepático.
- Posterior a ello se unirá con alta afinidad a la albumina, donde la vida media corta será menos de 6 hrs, aspirina-diclofenaco, vida media larga mas de 10 hrs como el naproxeno- peroxicam.
- Tiene una excreción renal- biliar (la indometacina y el sulinac).

Efectos secundarios del TTO. Con AINES.

Digestivo: dolor abdominal, náuseas, diarrea, anorexia, erosiones/ulceras gástricas, anemias y hemorragia.

Plaquetas: inhibición de activación de plaquetas, propensión a las equimosis, más riesgos de hemorragia.

Renal: retención de Na y H₂O edema , agravamiento de la disfunción renal en ptes con nefropatías, cardiopatías y cirróticos, <eficacia de antihipertensores, diuréticos, < excreción de urato, hiperpotasemia.

Cardiovascular: cierre del conducto arterioso, IM, apoplejía, trombosis.

SNC: cefalea, vértigo, mareos confusión hiperventilación.

Útero prolongación de la gestación, inhibición de trabajo de parto.

Hipersensibilidad: retinitis vasomotora, edema angioneurotico, asma, urticaria, rubefacción, hipotensión, choque.

Mecanismo de acción antiinflamatorio.

Inflamación (inhibición de las cox)

Fase aguda: vasodilatación local y aumento de permeabilidad capilar.

Fase subaguda: infiltración leucocitaria y células fagocíticas.

Fase crónica: signos de degeneración y fibrosis en tejidos afectados.

Los *antiinflamatorios no esteroideos (AINES)* tienen un mecanismo de acción que se basa en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). Estas enzimas son responsables de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, que son mediadores clave en la inflamación, el dolor y la fiebre. Aquí tienes una descripción del mecanismo de acción de los AINES:

Mecanismo de Acción de los AINES:

1. Inhibición de la COX-1 y COX-2:

COX-1: Esta enzima se encuentra en la mayoría de los tejidos y es responsable de la producción de prostaglandinas que protegen la mucosa gástrica, promueven la agregación plaquetaria y mantienen el flujo sanguíneo renal.

COX-2: Esta enzima se induce en los sitios de inflamación y produce prostaglandinas que median el dolor, la inflamación y la fiebre.

2. Efectos Farmacológicos:

Antiinflamatorio: Reducen la síntesis de prostaglandinas en los sitios de inflamación.

Analgésico: Disminuyen la sensibilidad de los receptores de dolor a las prostaglandinas.

Antipirético: Actúan en el centro termorregulador del hipotálamo para reducir la fiebre.

Indicaciones de los aines terapéuticas:

- Estados febriles.
- Dolor.
- Procesos reumatológicos.
- Procesos dermatológicos.
- Procesos oculares.
- Niño solo paracetamol e ibuprofeno.
- No se recomienda en embarazadas.

Farmacocinética:

Absorción: estomago, porción alta del intestino, concentración máxima 1 hora, biodisponibilidad rápida y completa, unión proteica 99,6%.

Distribución: tejidos corporales, líquidos intracelulares, cruzan barreras placentarias, semivida- 20 min.

Excreción: orina.

El paracetamol (también conocido como acetaminofén) es un medicamento ampliamente utilizado para aliviar el dolor y reducir la fiebre. Su mecanismo de acción no está completamente elucidado, pero se sabe que actúa de manera diferente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Aquí tienes una explicación de su mecanismo de acción:

Mecanismo de Acción del Paracetamol:

1. Inhibición de la Prostaglandina H2 Sintasa:

El paracetamol inhibe la actividad de la enzima prostaglandina H2 sintasa, específicamente en el sistema nervioso central.

Esta inhibición reduce la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadores del dolor y la fiebre.

2. Efectos Analgésicos y Antipiréticos*:

Analgésico: La reducción de prostaglandinas disminuye la sensibilización de los receptores del dolor, lo que resulta en una disminución de la percepción del dolor.

Antipirético: Al reducir la concentración de prostaglandinas en el hipotálamo, el paracetamol ayuda a restablecer el punto de ajuste térmico del cuerpo, lo que reduce la fiebre.

Mecanismo Central:

El paracetamol actúa principalmente en el sistema nervioso central, lo que explica su eficacia para aliviar el dolor y reducir la fiebre sin tener los efectos antiinflamatorios periféricos de los AINES.

La aspirina (ácido acetilsalicílico), se utilizan comúnmente como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Aquí tienes una descripción detallada de su mecanismo de acción:

Mecanismo de Acción de los Derivados del Ácido Salicílico (Aspirina)

1. Inhibición de la Ciclooxygenasa (COX):

La aspirina inhibe irreversiblemente las enzimas COX-1 y COX-2.

La inhibición de COX-1 y COX-2 reduce la síntesis de prostaglandinas, que son mediadores clave de la inflamación, el dolor y la fiebre.

2. Efectos Farmacológicos*:

Antiinflamatorio: La reducción de prostaglandinas disminuye la inflamación.

Analgésico: Menos prostaglandinas en los tejidos periféricos y el sistema nervioso central reduce la sensibilización de los receptores del dolor.

Antipirético: La inhibición de prostaglandinas en el hipotálamo ayuda a reducir la fiebre.

Inhibición de la Agregación Plaquetaria:

La aspirina inhibe la COX-1 en las plaquetas, reduciendo la producción de tromboxano A₂, un agente que promueve la agregación plaquetaria.

Esta acción es útil para prevenir eventos cardiovasculares como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

El síndrome de Reye es una afección rara pero grave que afecta principalmente a niños y adolescentes, y que puede causar daño cerebral y hepático, Se asocia

frecuentemente con el uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) durante infecciones virales como la gripe o la varicela.

Los síntomas del síndrome de Reye pueden desarrollarse rápidamente y pueden incluir: Vómitos persistentes, Confusión y cambios en el estado menta, Somnolencia y letargo, Convulsiones, Postura anormal de brazos y piernas.

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se utiliza para aliviar el dolor, reducir la inflamación y disminuir la fiebre. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), que son responsables de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas.

Mecanismo de Acción del Ibuprofeno:

Inhibición de la Ciclooxigenasa (COX):

El ibuprofeno inhibe la actividad de las enzimas COX-1 y COX-2.

COX-1: Prostaglandinas producidas por COX-1 están involucradas en la protección de la mucosa gástrica, la regulación del flujo sanguíneo renal y la agregación plaquetaria.

COX-2: Prostaglandinas producidas por COX-2 están principalmente involucradas en la mediación de la inflamación, el dolor y la fiebre.

2. Reducción de Prostaglandinas:

- La inhibición de COX disminuye la producción de prostaglandinas.
- Menos prostaglandinas significa menos inflamación, dolor y fiebre.

Efectos Farmacológicos*:

- Antinflamatorio: La reducción de prostaglandinas en los tejidos inflamados disminuye la inflamación.

- Analgésico: La disminución de prostaglandinas reduce la sensibilidad de los receptores del dolor.

- Antipirético: La reducción de prostaglandinas en el hipotálamo ayuda a restablecer el punto de ajuste térmico del cuerpo, reduciendo la fiebre.

El naproxeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se utiliza para aliviar el dolor, reducir la inflamación y disminuir la fiebre.

Mecanismo de Acción del Naproxeno:

1. Inhibición de la Ciclooxygenasa (COX):

- El naproxeno inhibe tanto la COX-1 como la COX-2.

- COX-1: Enzima que produce prostaglandinas involucradas en la protección de la mucosa gástrica, la regulación del flujo sanguíneo renal y la agregación plaquetaria.

- COX-2: Enzima inducible que produce prostaglandinas involucradas principalmente en la mediación del dolor, la inflamación y la fiebre.

2. Reducción de Prostaglandinas:

- Al inhibir estas enzimas, el naproxeno disminuye la síntesis de prostaglandinas.

- Menos prostaglandinas resultan en menos inflamación, dolor y fiebre.

3. Efectos Farmacológicos:

- Antiinflamatorio: Disminución de las prostaglandinas en los tejidos inflamados reduce la inflamación.

- Analgésico: Reducción de la sensibilización de los receptores del dolor.

- Antipirético: Disminución de prostaglandinas en el hipotálamo ayuda a restablecer el punto de ajuste térmico del cuerpo, reduciendo la fiebre.

Bibliografía

Antithrombotic Trialists' Collaboration, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.

Arehart E, et al. Acceleration of cardiovascular disease by a dysfunctional prostacyclin receptor mutation: potential implications for cyclooxygenase-2 inhibition. *Circ Res* 2008;102:986–993.

Bjornsson ES, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland.

Gastroenterology 2013;144:1419–1425, 1425, e1411–e1413; quiz e1419–e1420.