

UNIDAD III: ALERGIA, INFLAMACIÓN E INMUNIDAD

Lección 12

Fármacos analgésicos- antitérmicos y
antiinflamatorios no esteroideos.

Guión

1. INTRODUCCIÓN
2. EICOSANOIDES
3. FARMACODINAMIA.
CLASIFICACIÓN.
4. INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE
LA COX
5. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA
COX-2

1. INTRODUCCIÓN

- Uno de los grupos farmacológicos **más ampliamente utilizados** de todos los fármacos existentes
- Utilizados en el tratamiento del **dolor** y la **inflamación** osteomuscular
- Muchas veces empleados **sin control médico**
- Pueden presentar **efectos adversos significativos**, especialmente en los ancianos

2. EICOSANOIDES

- **Mediadores celulares** derivados de los fosfolípidos de la membrana.

- Prostanoides
 - Prostaglandinas (PG)
 - Prostaciclina (PGI)
 - Tromboxanos (TX)
- Leucotrienos (LT)

- Se producen en la mayoría de los tejidos
- Moduladores-mediadores de procesos fisiológicos/patológicos

Síntesis eicosanoides

Fosfolípidos de membrana

Fosfolipasa A2

Ácido araquidónico

Lipoxigenasa

Leucotrienos (LT)

DOLOR
INFLAMACIÓN

**Estímulo fisiológico
COX-1**

**Estímulo inflamatorio
COX-2**

Ciclooxigenasa (COX)

Prostaglandinas

Protección:
- Gástrica
- Renal
- Respiratoria

PGI2

- Vasodilatador
- Inhibe la agregación plaquetaria

TXA2

- Vasoconstrictor
- Activa la agregación plaquetaria

Prostaglandinas

- Inflamación
- Dolor
- Fiebre

Otro ejemplo del control que ejercen los prostanoides...

- Fecundación – Embarazo - Parto
 - Transporte y la implantación del óvulo fecundado
 - Mantenimiento conducto arterioso fetal.
 - Facilitación del trabajo de parto.



3. FARMACODINAMIA (AINE)

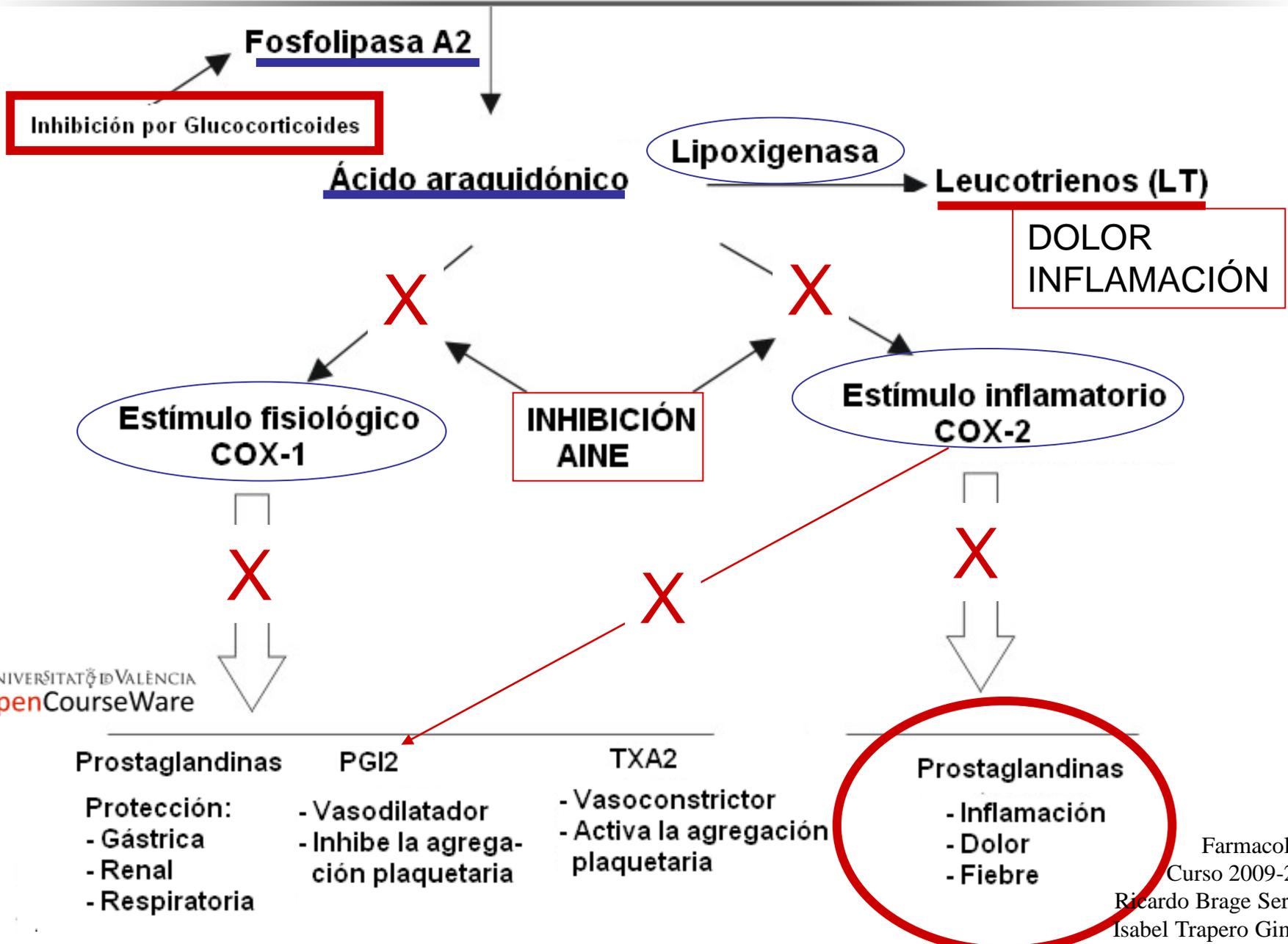


Inhibición de la ciclooxigenasa (COX), acción responsable de la mayoría de sus efectos

– ↓ Síntesis de prostanoïdes

Fosfolípidos de membrana

Síntesis eicosanoides



Prostaglandinas PGI2

Protección:

- Gástrica
- Renal
- Respiratoria

PGI2

- Vasodilatador
- Inhibe la agregación plaquetaria

TXA2

- Vasoconstrictor
- Activa la agregación plaquetaria

Prostaglandinas

- Inflamación
- Dolor
- Fiebre

Efectos farmacológicos

(Terapéuticos)



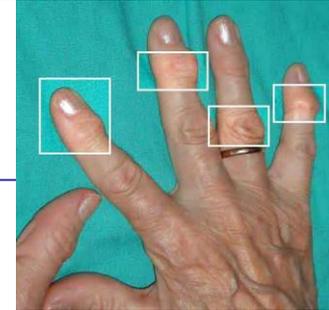
- **Analgesia** (menos eficaces que los opioides)
 - Mecanismo **periférico** y central
 - Dolor leve-moderado: **diferencias entre fármacos**

- **Antipirético**

- Disminuyen la fiebre por pirógenos pero no causan hipotermia.
- Efecto a nivel hipotalámico.



Efectos farmacológicos (Terapéuticos)



- **Antiinflamatorio** (menos eficaces que los glucocorticoides)
 - Variable de unos a otros
 - No inhiben a los numerosos mediadores que están implicados en una reacción inflamatoria
 - Pueden estar implicados otros mecanismos de acción

Clasificación

a) Inhibidores no selectivos (COX-1 y COX-2)

- Salicilatos
- Paracetamol
- Pirazolonas
- Ibuprofeno y análogos
- Diclofenaco y similares
- Ketorolaco
- Oxicams

b) Inhibidores selectivos (COX-2) (Coxibs)

- Celecoxib
- Parecoxib

¿Diferencias?

4. INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA COX

✓ Acido acetilsalicílico (Aspirina)



Sintetizada en 1899



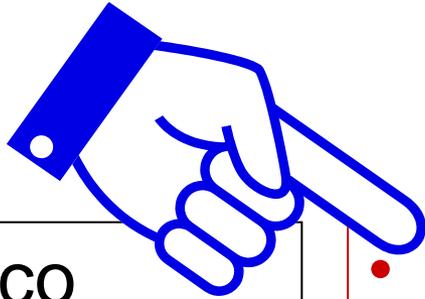
Acido acetilsalicílico



- **Vía oral** o parenteral (acetilsalicilato de lisina)
- Alta unión a **proteínas plasmáticas**
- Metabolismo hepático (**cinética orden cero** a dosis tóxicas)
- Eliminación renal dependiente del **pH urinario**
 - Monitorizar **niveles plasmáticos** a dosis altas.

¿Efecto de la alcalinización de la orina?

Acciones e indicaciones principales



- Analgésico
- Antitérmico
- Antiinflamatorio
a dosis > que las
analgésicas

- **Antiagregante plaquetario**
 - ✓ Inhibición COX-1 plaqueta
 - ✓ Irreversible: **7 días**
 - ✓ **A dosis < a las analgésicas**

- ↓ riesgo de IAM
- ↓ riesgo AP
- ↓ riesgo de ACV

¿Disminuye la síntesis de TXA2 o de PGI2?

Intoxicación aguda

- Intoxicación potencialmente mortal que se caracteriza por graves alteraciones:
 - Equilibrio ácido-base
 - Electrolíticas
 - Disminución del nivel de consciencia.
- Existe una amplia variación en el espectro clínico de la toxicidad
 - Edad del paciente
 - Función renal.

Paracetamol

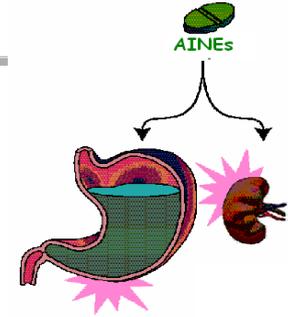
- **Carece** de efecto antiinflamatorio
- **No** afecta a la agregación plaquetaria
- **Mínimos efectos** gastrointestinales, hemorrágicos y de hipersensibilidad.
 - **No está contraindicado en asmáticos**
- Menor número de interacciones
- **PROBLEMA: hepatotoxicidad grave** en caso de intoxicación: por metabolito tóxico, manifestaciones retardadas.

Otros (algunos)

- Metamizol (Nolotil®)
- Ibuprofeno
- Naproxeno (Naprosyn ®)
- Diclofenaco (Voltaren®)
- Ketorolaco (Toradol®)
- Oxicams
 - Piroxicam (Feldene ®)
 - Meloxicam

Alteraciones digestivas

- Inhibición de las PGs gastroprotectoras
- Náuseas, vómitos, **dispepsia**, diarrea, estreñimiento y gastritis.
- **Úlcera, perforación y hemorragia.**



✓ IBP: Omeprazol

Efectos adversos renales

- Inhibición de las PGs vasodilatadoras renales
 - **Reducción de la función renal.**
 - **Retención de agua, sodio y potasio.**
- Nefropatía por **consumo crónico** de analgésicos.

✓ IR
✓ ICC
✓ HTA

Reacciones de hipersensibilidad e intolerancia

- Reacc. Alergia: Urticaria, fotosensibilidad o shock anafiláctico (raro)
- Pseudoalergia: broncoespasmo, urticaria
 - Inhibición síntesis PG a nivel respiratorio

¡Asmáticos!

RAM

- **Riesgo cardiovascular aterotrombótico:**
IAM , Ictus.
 - Bajo. Dosis elevadas y tiempo prolongado
- **Efectos sobre la gestación**
 - Cierre prematuro del conducto arterioso del feto
 - Prolongan el embarazo



RAM

Otras

- Reacciones de idiosincrasia (baja incidencia)
 - Reacciones hematológicas
 - Lesiones hepáticas
- Síndrome de Reye.
 - **Aspirina** en niños con infección viral.
 - Cuadro grave.



Interacciones

Alcohol	↑ Riesgo de daño gástrico
Anticoagulantes orales	↑ Riesgo de hemorragia
Glucocorticoides	↑ Riesgo de ulceraciones y hemorragia GI
Antihipertensivos /diuréticos	↓ Efecto hipotensor y diurético
Litio	↑ Toxicidad del litio

5. INHIBIDORES DE LA COX-2

- Celecoxib (Celebrex®)
- Parecoxib
 - Menor incidencia problemas GI y de hemorragia
 - PROBLEMA: **¿Por qué?**
 - Riesgo cardiovascular aterotrombótico: IAM, Ictus.

- Isquemia cardiaca
- Accidente cerebrovascular
- Insuficiencia cardiaca grave