



ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Terapeutica Farmacologica – Dr. Alfredo Lopez

Los denominados **antiinflamatorios no esteroideos** que son utilizados hoy día, en su inmensa mayoría inhiben las actividades de la ciclooxygenasa 1 (cox-1) presente en diversos tejidos y que media reacciones fisiológicas, y la ciclooxygenasa 2.

Los AINEs, incluyen muy diversos compuestos, que aunque casi nunca tienen relación química alguna, sí comparten actividades terapéuticas y efectos colaterales.

En este vasto grupo se incluyen los fármacos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y en la actualidad dentro de sus acciones farmacológicas debe considerarse su efecto antiagregante plaquetario.

Mecanismo de acción de los AINEs.

Han sido llamados eicosanoides las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos. En seres humanos, el ácido araquidónico es el precursor más abundante y proviene del ácido linoleico de los alimentos o se ingiere como parte de la dieta. El ácido araquidónico se encuentra esterificado a los fosfolípidos de membrana.

Reacciones adversas de los AINEs.

Gastrointestinales: Ulceración, perforación y sangrado (2-4 %). Mayor riesgo de estos en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, intolerancia a otros AINEs, enfermedad cardiovascular y edad mayor de 65 años, esofagitis, pancreatitis, etc.

Renal: Insuficiencia renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y fallo renal. Mayor riesgo en insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, IR, etc.

Cardiovascular: Hipertensión arterial y secundariamente, infartos de miocardio y accidentes vasculares encefálicos. Mayor riesgo en pacientes que usan betabloqueadores.

Hematológicas: Hemorragias por interferir con función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por fallo medular, principalmente con indometacina y fenilbutazona.

Respiratorio: Asma, rinitis, anafilaxia.

Dermatológicas: Eritema multiforme (Steven-Johnson), angioedemas, fotosensibilidad, urticaria. Más cuidado con los derivados de los oxicanes.

Sistema nervioso central: Cefaleas. Depresión, confusión, alucinaciones, trastornos de personalidad, pérdida de memoria, irritabilidad.

Propiedades Específicas De Los Aines Individuales.

Ácido Acetilsalicílico:

Aspirina: Es un agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio ampliamente consumido.

- **Mecanismo de acción:** Los efectos del ácido acetilsalicílico son causados en gran parte por la capacidad de esta para acetilar proteínas, como se describe en Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por ácido acetilsalicílico. El ácido salicílico también puede suprimir la regulación inflamatoria de la COX-2 al interferir con la unión del factor de transcripción al promotor de COX-2.
- **Absorción:** Los salicilatos ingeridos por vía oral se absorben muy rápido, partiendo del estómago, pero sobre todo de la parte superior del intestino delgado. El nivel plasmático máximo se alcanza alrededor de 1 h. La velocidad de absorción se determina por la disgregación y las velocidades de disolución de las tabletas administradas, el pH en la superficie de la mucosa y el tiempo de vaciado gástrico. La presencia de alimentos retrasa la absorción de salicilatos.
- **Distribución:** Se distribuyen a lo largo de la mayoría de los tejidos corporales y fluidos transcelulares, principalmente por procesos de pH dependiente. Los medicamentos atraviesan fácilmente la barrera placentaria. El ácido acetilsalicílico ingerido se absorbe como tal, pero algunos entran en la circulación sistémica como ácido salicílico después de la hidrólisis por esterases en la mucosa GI y el hígado.
- **Metabolismo y excreción:** El ácido acetilsalicílico se desacetiliza muy rápido para formar ácido salicílico por hidrólisis espontánea o esterases situadas en la pared intestinal, las células rojas de la sangre y el hígado. →
Indicación y dosis } Anti plaquetario, 40-80 mg/día } Dolor/fiebre, 325-650 mg
4-6 h } Fiebre reumática, niños 1 g/4-6 h o 10 mg/kg 4-6 h.
- **Efectos adversos:** En dosis antitrombóticas, malestar gástrico (intolerancia) y úlceras gástricas y duodenales. También hepatotoxicidad, asma, erupciones cutáneas, hemorragia gastrointestinal y toxicidad renal en raras ocasiones. 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.

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.

- **Indicaciones:** Éstos pueden ser preferibles cuando la inhibición de la COX es indeseable, como en pacientes con asma, aquellos con tendencias hemorrágicas e incluso (bajo estrecha supervisión) con disfunción renal.
- **Dosis:** Los salicilatos no acetilados se administran en dosis de hasta 3-4 g de salicilato al día y puede controlarse usando mediciones de salicilato sérico.

Derivado De Paraaminofenol.

Acetaminofén / Paracetamol: Eleva el umbral a estímulos de dolor, con lo cual ejerce un efecto analgésico contra el dolor debido a una variedad de etiologías. Se usa como un analgésico común para niños y adultos. También está disponible en combinados de dosis fijas que contienen analgésicos narcóticos y no narcóticos (incluyendo ácido acetilsalicílico y otros salicilatos), barbitúricos, cafeína, remedios para la cefalea vascular, somníferos, remedios para el dolor de muelas, antihistámicos, antitusígenos, descongestionantes, expectorantes, preparaciones para el resfriado y la gripe y tratamientos para la garganta irritada.

- **Mecanismo de acción:** Es un inhibidor de COX no selectivo, que actúa en el sitio de peróxido de la enzima y se distingue por ello entre los NSAID. La presencia de altas concentraciones de peróxidos, como ocurre en los sitios de inflamación, reduce su actividad inhibidora de la COX.
- **ADME:** Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en un lapso de 30- 60 minutos, y la t_{1/2} en plasma es de casi dos horas. Se distribuye de manera uniforme en la mayoría de los fluidos corporales. Alrededor de 90-100% del fármaco puede recuperarse en la orina en el primer día a una dosis terapéutica, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucurónico, ácido sulfúrico o cisteína pequeñas cantidades de hidroxilados y metabolitos deacetilados también han sido detectados.
Los niños presentan menor capacidad de glucuronidación del medicamento que los adultos. Sin embargo, después del consumo de grandes dosis de paracetamol, el metabolito se forma en cantidades suficientes para reducir el GSH hepático y contribuye significativamente a los efectos tóxicos de la sobredosis.
- **Efectos adversos y toxicidad:** Erupción cutánea, necrosis hepática, neutropenia, pancitopenia, necrosis tubulorrenal e hipoglucemia.
- **Dosis:** La dosis oral convencional de paracetamol es 250-500 mg cada 4-6 h; las dosis diarias totales no deben exceder 4 g (2 g/d) para alcohólicos crónicos. Las dosis únicas para niños de 2 a 11 años dependen de la edad y el peso.

Inhibidores De Cox No Selectivos Derivados Del Ácido Acético.

Diclofenaco: Es analgésico, antipirético y actúa como antiinflamatorio. Su potencia es mucho mayor que la de otros NSAID.

- **ADME:** El diclofenaco muestra una absorción rápida, una unión a proteínas extensa y una $t_{1/2}$ de 1-2 h.
El medicamento se acumula en el líquido sinovial después de la administración oral. Se metaboliza en el hígado por un miembro de la subfamilia CYP2C a 4-hidroxiciclofenaco, al metabolito principal y otras formas hidroxiladas; después de la glucuronidación y la sulfatación, los metabolitos se excretan en la orina (65%) y la bilis (35%).
- **Usos terapéuticos:** A largo plazo de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, el dolor, la dismenorrea primaria y la migraña aguda.
Para el tratamiento a corto plazo del dolor debido a torceduras menores, esguinces y hematomas existe un gel tópico a 1%, una solución tópica y un medicamento transdérmico. Una formulación de gel a 3% está indicada para el tratamiento tópico de la queratosis actínica. Además, está disponible una solución oftálmica de diclofenaco para el tratamiento de la inflamación posoperatoria debido a la extracción de catarata y para el alivio del dolor temporal y fotofobia en pacientes sometidos a cirugía refractiva de la córnea.
- **Dosis:** 50 mg 3 veces/día o 75 mg dos veces al día.
- **Efectos adversos:** Hipertensión e infarto del miocardio, hipersensibilidad y hepatotoxicidad.

Indometacina: Tiene propiedades antiinflamatorias y analgésico-antipiréticas prominentes similares a las de los salicilatos.

- **ADME:** Las concentraciones máximas se producen 1-2 h después de la dosificación. La concentración del fármaco en el CSF es baja, pero su concentración en líquido sinovial es igual a la del plasma al cabo de las 5 h de la administración.
- **Indicaciones:** En artritis reumatoide de moderada a grave, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante, la artritis gotosa aguda, el hombro doloroso agudo y amenaza de parto prematuro.
- **Usos terapéuticos:** Una formulación intravenosa de indometacina es una prueba para el cierre de la persistencia del ductus arterioso permeable en bebés prematuros. El régimen implica administración intravenosa de 0.1-0.25 mg/kg cada 12 h para tres dosis, con el curso repetido una vez si es necesario.
- **Efectos adversos:** Diarrea, a veces asociada con lesiones ulcerativas del intestino. Se ha informado sobre pancreatitis aguda, así como raros, pero muy fatales, casos de hepatitis.

El efecto sobre el CNS más frecuente es la cefalea frontal grave. Puede causar mareos, vértigo, aturdimiento y confusión mental. Se han reportado convulsiones, al igual que depresión grave, psicosis, entre otros.

Sulindaco: Es un congénere de la indometacina.

- **Indicaciones:** Se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso y la A. gotosa.
 - **Dosis: Adultos:** 150 a 200 mg dos veces al día.
 - **Efectos adversos:** Salpullido, prurito y elevaciones transitorias hepáticas.
- Etodolaco: Una sola dosis oral (200-400 mg) de etodolaco proporciona analgesia posoperatoria que dura de 6-8 h.

Etodolaco: es efectivo en el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y el dolor leve a moderado, y parece ser uricosúrico.

- Efectos adversos: Erupciones cutáneas y efectos en el sistema nervioso central. Tolmetina.

Tolmetina:

- **Indicaciones:** Tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y la artritis reumatoide juvenil y se ha utilizado en la espondilitis anquilosante.
- **Dosis:** Para adultos (200-600 mg tres veces/d) suelen administrarse con comidas, leche o antiácidos para disminuir la incomodidad abdominal. Sin embargo, cuando el medicamento se toma con alimentos se reducen las concentraciones máximas en plasma y la biodisponibilidad.
- **Efectos adversos:** Ulceración gástrica.

Ketorolaco: Potente analgésico, pero sólo moderadamente eficaz como fármaco antiinflamatorio. Actúa de manera rápida en corta duración. Indicaciones: Suele usarse en pacientes posoperatorios, pero no debe usarse para la rutina de una obstrucción obstétrica.

- **Dosis:** El uso de ketorolaco se limita a 5 días o menos para el dolor agudo y puede administrarse por vía oral (10-20 mg), intravenosa (15-30 mg), intramuscular (30-60 mg) o intranasal. Los pacientes pediátricos de entre 2 y 16 años de edad pueden recibir una sola dosis intramuscular (1 mg/kg hasta 30 mg) o intravenosa (0.5 mg/kg hasta 15 mg) de ketorolaco para el dolor agudo grave.
- **Efectos adversos:** Somnolencia, mareo, cefalea, dolor GI, dispepsia, náuseas y dolor en el sitio de la inyección. Pueden ocurrir graves reacciones adversas GI, renales, hemorrágicas e hipersensibles al ketorolaco.

Nabumetona:

- **Indicaciones:** Artritis reumatoide y la osteoartritis.

- **Efectos adversos:** Dolor abdominal inferior espasmoso y diarrea. Otros efectos secundarios incluyen salpullido, cefalea, mareos, acidez estomacal, tinnitus y prurito.

Derivados De Ácido Propiónico.

Ibuprofeno:

- Se absorbe de forma muy rápida, se une ávidamente a la proteína, y se somete a metabolismo hepático (90% se metaboliza a derivados de hidroxilatos o carboxilatos) y excreción renal de los metabolitos.
- **Usos terapéuticos:** El ibuprofeno se suministra en forma de tabletas, tabletas masticables, cápsulas, cápsulas de gelatina que contienen 50-600 mg; como gotas orales; y como una suspensión oral.
- **Efectos adversos:** Intolerancia GI a otros NSAID. Otros como: erupciones, trombocitopenia, cefalea, mareos, visión borrosa y, en algunos casos, ambliopía tóxica, retención de líquidos y edema. Los pacientes que desarrollan trastornos oculares no deben continuar el uso de ibuprofeno y deben someterse a una evaluación oftálmica.

Naproxeno:

- Se absorbe por completo después de la administración oral. También se absorbe por vía rectal pero mucho más lento después de la administración oral. La edad juega un papel en la variabilidad de la t1/2 debido a la disminución relacionada con el envejecimiento en la función renal (y por consiguiente t1/2 más prolongada).
El naproxeno se metaboliza extensamente en el hígado. Los metabolitos de naproxeno se excretan casi por completo en la orina. El naproxeno cruza la placenta y aparece en la leche de las mujeres lactantes a casi 1% de la concentración plasmática materna.
- **Indicaciones:** Artritis juvenil y reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, el dolor, la dismenorrea primaria, la tendinitis, la bursitis y la gota aguda.
- **Dosis:** Tabletadas:
 - a) Oral. Adultos: 500-1500mg/24hrs. Niños: 10mg/kg dosis inicial, seguida por 2.5 mg/kg cada 8 hrs. Naproxeno susp. 250 mg.
 - b) Oral. Niños: de 2-4 años: Media cucharadita cada 6 hrs (4 veces al día). Niños de 5- 8 años: Una cucharadita cada 8 hrs (3 veces al día). Niños de 9-12 años: Una y media cucharadita cada 8 hrs (3 veces al día).

Ácidos Enólicos (Oxicams).

Inhibidores No Selectivos De La Cox2.

Piroxicam: Está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Debido a su lento inicio de acción y el retraso en el logro del estado estable, es menos adecuado para analgesia aguda, pero se ha utilizado para tratar la gota aguda.

- Se absorbe por completo después de la administración oral y se somete a recirculación enterohepática. La principal transformación metabólica en humanos es la hidroxilación del anillo de piridilo (predominantemente por una isozima de la subfamilia CYP2C), y este metabolito inactivo y su conjugado glucurónico representan alrededor de 60% del fármaco excretado en la orina y las heces.
- **Dosis:** 20 mg/día.
- **Efectos adversos.** Se recomendó que ya no se considere un agente de primera línea y que se use para el tratamiento del dolor agudo (a corto plazo) y la inflamación.

Inhibidores selectivos de la COX2.

Celecoxib: Los niveles máximos plasmáticos se producen a 2-4 h después de la administración. La mayoría se excreta como ácido carboxílico y metabolitos glucurónicos en la orina y las heces. La t_{1/2} de eliminación es cerca de 11 h. → Usos terapéuticos: Se usa en dolor agudo para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la espondilitis anquilosante y la dismenorrea primaria.

- **Efectos adversos:** Riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular. Los efectos atribuidos a la inhibición de la producción de PG en el riñón (hipertensión y edema). El uso crónico del celecoxib puede disminuir la densidad mineral ósea, en especial en pacientes varones mayores.
- **Dosis:** Para tratar la osteoartritis es de 200 mg/d como dosis única o dividida en dos dosis. En el tratamiento de la artritis reumatoide, la dosis recomendada es de 100-200 mg dos veces al día. Dolor agudo: 400 mg seguido de 200 mg si es necesario en el primer día; máximo, 800 mg/d. Niños >2 años: 50 mg (10- 25 kg) o 100 mg (>25 kg) 2 veces/día.

Meloxicam: Está aprobado para su uso en osteoartritis, artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil.

- **Dosis:** Adultos: es de 7.5-15 mg una vez al día (máximo 15 mg/d); Niños ≥2: dosis efectiva más baja, 0.125 mg/kg al día (máximo 7.5 mg al día).
- **Efecto adverso:** Lesión gástrica significativa.

Etoricoxib: Se absorbe de manera incompleta y tiene una prolongada $t_{1/2}$ de 20-26 h. Se metaboliza extensivamente antes de la excreción. Los pacientes con insuficiencia hepática son propensos a acumular el fármaco. La insuficiencia renal no afecta la eliminación del medicamento.

- **Indicación:** Se utiliza para el alivio sintomático en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide y artritis gotosa aguda, así como para el tratamiento a corto plazo de dolor musculoesquelético, dolor posoperatorio y dismenorrea primaria.
- **Efecto adverso:** El medicamento se asocia con un mayor riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.