



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

CUARTO SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: AINES

ACTIVIDAD: Resumen

ASIGNATURA: Fármaco terapia

UNIDAD I

CATEDRÁTICO: Dr. Alfredo López López

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 28 DE FEBRERO DEL 2021

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los NSAID actúan mediante la inhibición las enzimas prostaglandina (PG) G/H sintasa, coloquialmente conocidas como ciclooxigenasas (COX). Hay dos formas, COX-1 y COX-2. Se piensa que la inhibición de la COX-2 es mediadora de gran parte de las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los NSAID.

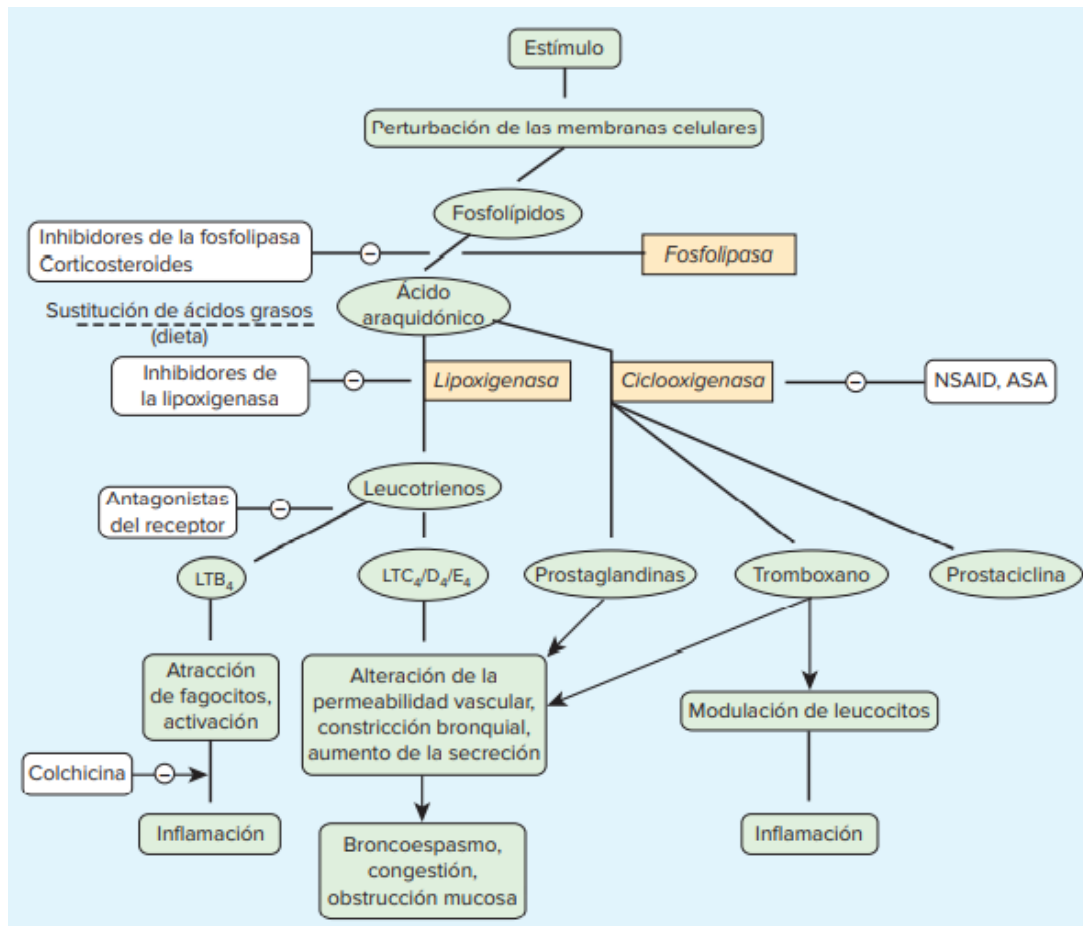
Las reacciones adversas son, sobre todo, **causadas por la inhibición de COX-1 y COX-2 en los tejidos en los que cumplen funciones fisiológicas, como en el tracto gastrointestinal, el riñón y el sistema cardiovascular.**

El ácido acetilsalicílico es el único inhibidor irreversible de las enzimas COX en el uso clínico. Todos los demás NSAID se unen a las COX de manera reversible y actúan compitiendo directamente con el ácido araquidónico (AA) en el sitio activo de COX-1 y COX-2 o al cambiar su confirmación estérica de una manera que altera su capacidad para unir el ácido araquidónico.

El acetaminofén (paracetamol) es efectivo como agente antipirético y analgésico en dosis típicas que inhiben parcialmente la COX; es un antiinflamatorio débil. Los inhibidores selectivos diseñados a propósito de COX-2 (celecoxib, etoricoxib) son una subclase de NSAID; muchos de los NSAID tradicionales más antiguos, como diclofenaco y meloxicam también inhiben selectivamente COX-2 a dosis terapéuticas.

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). Si bien la excreción renal es la vía más importante para la eliminación final, casi todos experimentan diversos grados de excreción biliar y reabsorción (circulación enterohepática). El metabolismo de los NSAID procede, en gran parte, de las familias CYP3A o CYP2C de las enzimas P450 en el hígado.

FARMACODINAMIA: La actividad antiinflamatoria de los NSAID está mediada principalmente por la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas.



ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción).

Absorción: Los NSAID se absorben muy rápido después de la ingestión oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2-3 h. El consumo de alimentos puede retrasar la absorción y la disponibilidad sistémica

Distribución: La mayoría de los NSAID están extensamente unidos a las proteínas sanguíneas (95-99%), por lo general albúmina. Muchos de los NSAID alcanzan concentraciones suficientes en el CNS para tener un efecto analgésico central.

Metabolismo y excreción: La biotransformación hepática y la excreción renal son las principales vías de metabolismo y eliminación de la mayoría de los NSAID. La variación genética en las principales enzimas metabolizantes y la variación en la composición de la microbiota intestinal pueden contribuir a la variabilidad en el metabolismo y la eliminación. Las vías de eliminación con frecuencia implican oxidación o hidroxilación. En general, los NSAID no se recomiendan en el contexto

de enfermedad hepática o renal avanzada debido a sus efectos farmacodinámicos adversos. Los NSAID no suelen eliminarse mediante hemodiálisis debido a la unión de las proteínas sanguíneas; el ácido salicílico es una excepción a esta regla.

USOS TERÁPICOS

Inflamación: El proceso inflamatorio es la respuesta protectora del sistema inmune a un estímulo perjudicial. Puede ser provocada por agentes nocivos, infecciones y lesiones físicas, que liberan moléculas asociadas a daños y patógenos que se reconocen por células encargadas de la vigilancia inmune. La capacidad de organizar una respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia frente a patógenos y lesiones ambientales. La respuesta inflamatoria se caracteriza mecánicamente por:

- Vasodilatación local transitoria y aumento de la permeabilidad capilar.
- Infiltración de leucocitos y células fagocíticas.
- Resolución con o sin degeneración tisular y fibrosis.

Muchas moléculas intervienen en la promoción y resolución del proceso inflamatorio. Histamina, bradicinina, 5HT, prostanoïdes, LT, PAF y una serie de citocinas son mediadores importantes. La biosíntesis de prostanoïde aumenta significativamente en el tejido inflamado. La PGE2 y la prostaciclina (PGI2) son los principales prostanoïdes que median la inflamación. La PGE2 y TxA2 mejoran la quimioatracción de leucocitos y la adhesión endotelial. Las citocinas desempeñan un papel esencial en la organización del proceso inflamatorio, en especial TNF e IL-1.

Dolor: Los nociceptores, las terminaciones periféricas de fibras aferentes primarias que detectan dolor. Los NSAID también pueden ser importantes en acciones centrales en la médula espinal y el cerebro. Tanto la COX-1 como la COX-2 se expresan en la médula espinal en condiciones basales y liberan PG en respuesta a estímulos de dolor periféricos. Sin embargo, las enfermedades inflamatorias crónicas pueden causar una modificación persistente de la arquitectura del sistema

nociceptivo, que puede conducir a cambios duraderos en su receptividad. Estos mecanismos contribuyen al dolor crónico.

Fiebre El hipotálamo regula el punto de equilibrio en el que se mantiene la temperatura corporal. Todas estas condiciones mejoran la formación de citocinas tales como IL-1 β , IL-6, TNF- α e interferones, que actúan como pirógenos endógenos. Los NSAID suprimen esta respuesta al inhibir la COX-2 dependiente de la síntesis de PGE₂.

Sistema circulatorio fetal Las PG están implicadas en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterial y la indometacina, el ibuprofeno y otros NSAID han sido utilizados en neonatos para cerrar el conducto que no tiene permeabilidad apropiada.

Cardioprotección: El consumo de ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto se debe a la acetilación irreversible de la COX de las plaquetas y a la consecuente inhibición de la función de las estas últimas. Se considera que la supresión permanente de la formación de TxA₂ plaquetario es la base del efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. El beneficio del ácido acetilsalicílico, sin embargo, supera estos riesgos en el caso de la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Los datos sugieren que la cardioprotección se pierde cuando se combinan dosis bajas de ácido acetilsalicílico con NSAID a través de una interacción medicamentosa en el sitio blanco del ácido acetilsalicílico en la COX-1 plaquetaria. Los NSAID selectivos para COX-2 carecen de actividad antiplaquetaria, ya que las plaquetas maduras no expresan COX-2.

Mastocitosis sistémica: La mastocitosis sistémica es una condición en la cual hay exceso de mastocitos en la médula ósea, el sistema reticuloendotelial, el sistema GI, los huesos y en la piel. En pacientes con mastocitosis sistémica, la PGD₂ liberada de los mastocitos es el principal mediador de episodios graves de rubor, vasodilatación e hipotensión; este efecto de la PGD₂ es resistente a los antihistamínicos.

Tolerabilidad a la niacina: Grandes dosis de niacina (ácido nicotínico) reducen de manera efectiva los niveles de colesterol sérico, disminuyen las lipoproteínas de baja densidad y aumentan la lipoproteína de alta densidad. Sin embargo, la niacina induce el enrojecimiento facial intenso mediado en gran medida por la liberación de PGD₂ de la piel, que puede inhibirse por el tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Síndrome de Bartter: El síndrome de Bartter incluye una serie de trastornos raros caracterizados por alcalosis metabólica hipoclorémica, hipocaliémica, con presión arterial normal e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Los principales síntomas son fatiga, debilidad muscular, diarrea y deshidratación. Las variantes distintivas son causadas por mutaciones en un cotransportador Na⁺ -K⁺ -2Cl⁻, teína (bartina) que interviene en el tráfico del cotransportador, y el receptor de detección extracelular Ca²⁺. La COX-2 renal se induce y aumenta la biosíntesis de PGE₂. El tratamiento con indometacina, combinada con el potasio y la espironolactona, se asocia con una mejoría en los trastornos bioquímicos y de los síntomas. También se han usado inhibidores selectivos de COX-2.

Quimiopreención del cáncer: Los NSAID se han usado en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, un trastorno hereditario que se caracteriza por múltiples pólipos adematosos del colon que se desarrollan durante la adolescencia y la aparición inevitable de cáncer de colon en la sexta década.

EFFECTOS ADVERSOS GENERALES

1. **Sistema nervioso central:** dolores de cabeza, tinnitus, mareos y, raramente, meningitis aséptica.
2. **Cardiovascular:** retención de líquidos, hipertensión, edema y, en raras ocasiones, infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, congestive heart failure).
3. **Gastrointestinal:** dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos y, raramente, úlceras o hemorragia.
4. **Hematológico:** trombocitopenia rara, neutropenia e incluso anemia aplásica.

5. **Hepático:** resultados anormales en la prueba de función hepática e insuficiencia hepática rara.
6. **Pulmonar:** asma.
7. **Piel:** erupciones, todos los tipos, prurito.
8. **Renal:** insuficiencia renal, fallo renal, hipercalcemia y proteinuria.

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.
- **ADME**
 - ✓ **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 esterasas 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.
- **Síndrome de Reye:** El ácido acetilsalicílico y otros salicilatos están contraindicados en niños y en jóvenes menores de 20 años de edad con fiebre asociada a enfermedad viral. El síndrome de Reye, una enfermedad grave y a menudo mortal, se caracteriza por el inicio agudo de **encefalopatía, disfunción hepática e infiltración grasa del hígado y otras vísceras**. El paracetamol y el ibuprofeno no están implicados en el síndrome de Reye y son los agentes elegidos para la antipiresis en niños y jóvenes.

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.
- **Usos terapéuticos:** El paracetamol es adecuado para usos analgésicos o antipiréticos; es muy valioso, en especial para pacientes con contraindicación de ácido acetilsalicílico (p. ej., aquellos con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, niños con una enfermedad febril, pacientes con trastornos hemorrágicos)
- **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 (~10-15 mg/kg); no se deben administrar más de cinco dosis en 24 h.
- **Dosis máxima recomendada:** 42.6 g/d en 24 hrs y no pasar de los 5 días.

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. Otras respuestas adversas al diclofenaco incluyen efectos del CNS, erupciones, retención de líquidos, edema y deterioro de la función renal. No se recomienda para niños, madres lactantes o mujeres embarazadas.

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. La principal limitación para tratar neonatos es la toxicidad renal, y el tratamiento se interrumpe si la producción de orina disminuye significativamente (<0.6 mL/kg/h).
- **El embarazo:** La expresión de COX-2 miometrial y los niveles de PGE2 y PGF2 α aumentan en el miometrio durante el trabajo de parto. La indometacina, se ha utilizado fuera de etiqueta para **detener** el trabajo de parto prematuro. Sin embargo, este uso está asociado con el cierre del conducto arterioso y alteración de la circulación fetal en el útero, en particular en los fetos que tienen más de 32 semanas de gestación. Se han usado inhibidores selectivos de la COX-2 fuera de etiqueta como agentes tocolíticos; este uso se ha asociado con estenosis del ductus arterioso y oligohidramnios. La aspiración en dosis baja (81 mg/d) reduce el riesgo de preeclampsia en 24% cuando se usa como medicamento preventivo (fuera de etiqueta) después de las 12 semanas de gestación en mujeres que están en alto riesgo.
- **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,

alucinaciones y suicidio. Se recomienda precaución cuando se administra indometacina a pacientes de edad avanzada o a personas con epilepsia subyacente, trastornos psiquiátricos o enfermedad de Parkinson, porque tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves del CNS. Las reacciones hematopoyéticas incluyen neutropenia, trombocitopenia y, rara vez, anemia aplásica.

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 artritis 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. El etodolaco también 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

- **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. El ketorolaco tópico (oftálmico) está aprobado para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica e inflamación ocular posoperatoria.
- **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 (31.5). 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

- **ADME.** 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. La $t_{1/2}$ es de alrededor de 2 h. Sus metabolitos cruzan muy fácil la placenta.
- **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. Se aprobó una formulación inyectable de ibuprofeno para cerrar el ductus arterioso persistente en bebés prematuros. Las formas sólidas de dosificación oral que contienen 200 mg o menos están

disponibles sin receta médica. La dosis habitual para el dolor leve a moderado es de 400 mg cada 4-6 h según sea necesario.

- **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.
- **En Mujeres embarazadas:** En ocasiones puede usarse ibuprofeno en mujeres embarazadas; sin embargo, las preocupaciones van dirigidas a los efectos del tercer trimestre, incluida la demora del parto. Se cree que la excreción en la leche materna es mínima, por lo que el ibuprofeno también puede usarse con precaución en mujeres que lactan.

Naproxeno

- **ADME:** 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 $t_{1/2}$ debido a la disminución relacionada con el envejecimiento en la función renal (y por consiguiente $t_{1/2}$ 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: Tabletas: Oral. Adultos:** 500-1500mg/24hrs. **Niños:** 10mg/kg dosis inicial, seguida por 2.5 mg/kg cada 8 hrs. **Naproxeno susp. 250 mg. 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). **NO ADMINISTRAR EN MENORES DE 2 AÑOS.**

- **Dosis máxima:** 15 mg/kg al día
- **Efectos adversos:** Pueden causar ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, acidez estomacal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, dispepsia y estomatitis. Los efectos secundarios sobre el CNS incluyen somnolencia, cefalea, mareos, vértigo y depresión. Otras reacciones comunes incluyen prurito lumbar y diaforesis. Casos raros de ictericia, deterioro de la función renal, angioedema, trombocitopenia y agranulocitosis.

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.

- **ADME.** 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

- **ADME:** 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.