



Mi Universidad

ANTIINFLAMATORIOS

Cristian Josue Valdez Gomez

Parcial IV

Farmacologia

Dr. Dagoberto Silvestre Estean

Medicina humana

Semestre III

Comitán de Domínguez, Chiapas, a 13 de Diciembre del 2024

ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS Y NO ESTEROIDEOS

De manera general los antiinflamatorios esteroideos, también conocidos como corticosteroides, son aquellos medicamentos que ayudan a aliviar la inflamación y enfermedades como la artritis reumatoide o el lupus, en situaciones similares reducen el enrojecimiento y la inflamación que aparecen a consecuencia de un daño (por ejemplo, una lesión, una irritación) en el cuerpo. También reducen la actividad del sistema inmunitario, que defiende al organismo contra las enfermedades y las infecciones.

Los antiinflamatorios esteroideos (AIE) derivan del cortisol, una hormona glucocorticoide producida naturalmente por la glándula suprarrenal en respuesta a la estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Su estructura básica está basada en el núcleo esteroideo, que consiste en un esqueleto de ciclopentanoperhidrofenantreno, siendo un imitador de hormonas como el cortisol, una hormona necesaria para el metabolismo derivada del colesterol pero también tiene efecto similar a la aldosterona la cual se encarga principalmente de la retención de sodio y la retención de líquidos, para así evitar las pérdidas excesivas de líquido, de la misma manera una pequeña imitación del sulfatodehidroaldosterona que también es una hormona suprarrenal que sirve como materia prima para la formación de andrógenos y estrógenos (hormonas sexuales), estas tienen que estar reguladas desde el centro de mando de la glándularia a través de la hormona adrenocorticotropina, incluso las ordenes del sistema de la glándula suprarrenal se rigen a través de un sistema de feedback negativo, que al haber demasiada hormona producida por la glándula suprarrenal genera un efecto de parada en la liberación de la hormona adrenocorticotropina de la zona hipofisaria y así se autorregula el cuerpo solo, dado a que tiene el efecto de estas hormonas al ser un imitador de esas hormonas principalmente del cortisol (corticoides) y este en situaciones fisiológicas tiene un periodo de acción de 90 minutos; este tiene influencia en casi todas las células del cuerpo, es decir una vez liberado por la glándula suprarrenal va a viajar a través de la circulación cual va unido a transportadores específicos (la globulina transportadora ligadora de corticoides y la albúmina). Una vez llegada esa hormona libre a las células esta entra directamente a través de la membrana citoplasmática, es enlazada con las proteínas de choque térmico, que lo dirigen al núcleo, cuando este está dentro del núcleo, el corticoide se une con las cadenas de ADN en los cromosomas mediante una Unión llamada "Elemento de unión de corticoides" y hay copiado y generación del RNA mensajero directamente los ribosomas y esto se pone a trabajar en la célula que forma; el cortisol es un activador de todas las células del cuerpo

para que se desencadenen funciones endocrinas, neurológicas y de crecimiento. Dado que solo tienen 90 minutos aproximados de función y acción y posteriormente al mismo, se lleva a cabo la eliminación hepática y solamente el 1% se va a través de la orina. Existen fármacos derivados del cortisol entre ellos de acción y potencia corta, como la Hidrocortisona, acción y potencia intermedia como por ejemplo "Prednisolona" y "Prednisona", y acción y potencia prolongada como "Dexametasona" y "Betametasona"

Al hablar de la vía de entrada al cuerpo, la principal vía de entrada es la vía oral y la gran cantidad del medicamento llega al hígado de manera exitosa para el efecto de primer paso y posteriormente este se reparte a la circulación y actuando en las proteínas transportadoras albúmina y proteína ligadora de corticoides y 5% libre, durante 90 minutos aproximadamente se tendrá el efecto y posteriormente se elimina, estos tienen un variedad de propósitos en varias partes del cuerpo, incluso al momento del proceso de gestación, cuando se requiere una maduración pulmonar prematura.

Es entonces que si el cortisol es una hormona que el cuerpo produce por si solo no se tendría que consumir un imitador del cortisol para el cuerpo, sin embargo existen situaciones en las que esto no puede ser completado o la secreción de la hormona se torna insuficiente y por ello existen ciertas indicaciones que son las que hacen especial al consumo endógeno de la hormona, es decir que hay situaciones en las que la glándula suprarrenal es insuficiente, existe inflamación o incluso en el paciente ha tenido que ser extirpada, por ello se desencadena una condición llamada "insuficiencia suprarrenal", es decir que la glándula suprarrenal productora de esas hormonas ya no tiene buena función y en ocasiones es mediada por un ataque autoinmune, algunas otras veces por destrucciones infecciosas o un proceso inflamatorio por agentes bacterianos que pueden destruir la glándula suprarrenal y hacer que sus funciones no sean las correctas, es decir que para este momento se va a necesitar al cortisol para muchas las funciones fisiológicas como el crecimiento y mantenimiento de la vida, por ello se desarrollan dos opciones y una de ellas es el reemplazo de forma exógena de la hormona; otra indicación es la hiperplasia suprarrenal congénita se trata de una condición de nacimiento en la que las glándulas suprarrenales están hipertrofiadas (aumento de tamaño) por una excesiva estimulación de la corticotropina que procede del cerebro en donde se está generando una cantidad excesiva de la misma y esto es debido a que la glándula suprarrenal no tiene función correcta, entonces en un tiempo prolongado de que el problema no es solucionado, y con la finalidad de no generar hipertrofia se hace necesario administrar corticoides que hacen la función del cortisol, sirven como terapia sustitutiva y dado que estos tienen el

efecto en la glándula suprarrenal son una excelente opción para sustituir, ante situaciones que necesitan más energía, más repartición hormonal tienes que aumentar la dosis de dichos corticoides desde luego bien también los utilizan a los corticoides con fines diagnósticos ya sea principalmente por exceso de corticoides o por la escasez utilizan para calmar la hormona adrenocorticotropina del cerebro y poder ver si a pesar de suprimir la glándulas suprarrenal sigue trabajando.

De manera que estos medicamentos actúan interactuando con receptores intracelulares de glucocorticoides dentro de las células, lo que les permite alterar la expresión de algunos genes relacionados con la inflamación. Por ello y gracias a esto, se van a lograr efectos como inhibir las sustancias que promueven la inflamación como es la Histamina, que es liberada por mastocitos, basófilos y plaquetas; misma que va a aumentar la permeabilidad a nivel vascular y promover la vasodilatación; las Prostaglandinas, derivado del ácido araquidónico, estos contribuyen a la vasodilatación, fiebre y sensibilización al dolor, como IL-1 estimulante de la fiebre; IL-6 que es similar a la IL-1, esta regula la producción de proteínas inflamatorias, además de TNF- α que incrementa la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias. Así también Quimiocinas como CXCL8 (IL-8), que atraen neutrófilos al sitio de inflamación; de igual forma disminuir la permeabilidad de los vasos sanguíneos y reducir la llegada de glóbulos blancos a las áreas inflamadas. Todo este conjunto resulta en un potente efecto antiinflamatorio y una capacidad para suprimir ciertas respuestas inmunes.

Los antiinflamatorios esteroides sintéticos como los que se mencionan anteriormente, como la prednisona, la dexametasona y la betametasona, son versiones químicas modificadas del cortisol, que están diseñadas para ser más potentes, durar más tiempo en el cuerpo y causar menos efectos secundarios. Al usarse en dosis altas o durante períodos prolongados, pueden provocar problemas importantes, como la supresión del sistema hormonal que regula el estrés, debilitamiento de los huesos, hipertensión, hiperglucemias y alto riesgo de infecciones recurrentes.

Al ser fármacos liposolubles su acción da inicio al momento que el medicamento atraviesa la membrana celular y es enlazada a los receptores de glucocorticoides que se ubican en el citoplasma de la célula. Una vez que se ha formado el complejo receptor-ligando, es activado y se desplaza hacia el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas del ADN conocidas como elementos de respuesta a glucocorticoides. Para este momento se generan dos efectos que son principales: 1. estimula la producción de proteínas con propiedades antiinflamatorias, como la lipocortina-1, que inhibe la fosfolipasa

A2, que reduce la formación de ácido araquidónico y, enseguida, la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. 2. suprime la expresión de genes que promueven la inflamación, en donde se incluyen los responsables de producir citocinas como la IL-1, IL-6 y el TNF- α , frenando de esta manera la cascada inflamatoria.

El resultado de esta acción es un potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, lo que da como resultado que estos medicamentos sean útiles para tratar enfermedades autoinmunes, alergias graves y condiciones inflamatorias crónicas. Sin embargo, al experimentar su uso por tiempo prolongado puede llegar a afectar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que incrementa el riesgo de insuficiencia suprarrenal si se llega a suspender de manera brusca.

Los antiinflamatorios esteroides son medicamentos que cuentan con un amplio potencial en su lado terapéutico, sin embargo su uso de forma prolongada o en dosis elevadas puede provocar diversos efectos adversos debido a su acción en múltiples y diferentes sistemas importantes del cuerpo.

De forma metabólica, estos medicamentos llegan a causar un aumento en los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), resistencia a la insulina y, de forma eventual, diabetes mellitus. Un efecto adverso que es común, incluye que provocan una redistribución de la grasa corporal, lo que es mejor conocido como síndrome de Cushing inducido por medicamentos. Este conjunto de signos y síntomas se caracteriza por obesidad localizada en el tronco, cara redondeada (cara de luna llena) y acumulación de grasa en la parte superior de la espalda (joroba de búfalo).

En cuanto al sistema óseo, los glucocorticoides reducen la formación de hueso y aumentan su degradación, que tiene como consecuencia el incremento de riesgo de osteoporosis y fracturas. Además, tiende a interferir con la absorción de calcio en el intestino y promover su eliminación a través de los riñones, lo que agrava la condición.

En el sistema inmunológico, aunque dentro de sus acciones se tiene suprimir de forma eficaz la inflamación y estos son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, también tiende a aumentar la susceptibilidad a infecciones; incluyendo infecciones graves o inusuales, como puede ser tuberculosis reactivada o infecciones fúngicas sistémicas, debido a la disminución de las defensas naturales del cuerpo.

Algunos otros efectos secundarios van incluir hipertensión arterial por retención de líquidos y sodio, pérdida de potasio (hipopotasemia), úlceras gástricas por la

reducción en la producción de prostaglandinas, debilidad muscular debido a miopatías y trastornos psicológicos, como puede ser insomnio, ansiedad,



irritabilidad o incluso episodios de psicosis.

Por otro lado, al hablar de los antiinflamatorios NO esteroideos "AINEs", estos son fármacos utilizados para tratar la inflamación, dolor, fiebre y los medicamentos para hiperuricemia y gota. Los AINEs primero son considerados por clase, luego por grupos de agentes químicamente similares, estos van a clasificarse de forma mecánica como AINEs no selectivos de isoforma, que inhiben la COX-1 y la COX-2, y los AINEs selectivos de COX-2. En general, los AINE pueden ser inhibidores competitivos, no competitivos o reversibles combinados de las enzimas COX.

El ácido acetilsalicílico (aspirina) es un ejemplo de inhibidor no competitivo e irreversible, ya que acetila las isoenzimas en el canal de unión al ácido araquidónico (AA). Por otro lado, el acetaminofén (paracetamol), es conocido por su efecto antipirético y analgésico, pero tiene poca actividad antiinflamatoria, actúa como un inhibidor reversible no competitivo al reducir el sitio de peróxido de estas enzimas, por ello es que de manera muy particular, se encuentra en estudio el hecho de considerara este último con un AINE, sin embargo se encuentra dentro de este grupo de forma general. Su clasificación no solo puede ser mediante su mecanismo de acción sino también por sus características químicas, uno de ellos es el ácido acetilsalicílico que pertenece al grupo de los salicilatos, este además de tener acción como antiinflamatorio, antipiretico, analgesico, también es antiagregante plaquetario, siendo este un inhibidor irreversible de la COX-1 de la plaqueta; de igual forma se encuentran los derivados del ácido acético y dentro de este grupo se encuentran algunos fármacos conocidos por ejemplo el ketorolaco y el diclofenaco; los derivados del ácido propiónico como el ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, también a los derivados del ácido etílico como el piroxicam (de inicio lento, no para dolor agudo), como se menciona anteriormente el Celecoxib pertenece al subgrupo de COX-2 selectivo y el derivado del paraaminofenol como es el paracetamol.

La mayoría de los AINE son ácidos orgánicos con valores de pKa bajos, lo que

va a facilitar su absorción oral. Estos compuestos se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas y son eliminadas principalmente por filtración glomerular o secreción tubular. Además, tienden a acumularse en los sitios de inflamación, donde el pH es más bajo, lo que puede complicar la relación entre las concentraciones plasmáticas y la duración de su efecto.

Los AINE selectivos de COX-2 suelen tener un grupo lateral más grande, que se adapta a una bolsa lateral amplia en el canal de unión al AA de la COX-2. Sin embargo, este diseño voluminoso dificulta su alojamiento en el canal más estrecho de la COX-1. Tanto los AINE no selectivos como los selectivos de COX-2 son fármacos hidrofóbicos, lo que les permite ingresar al canal hidrofóbico de unión al ácido araquidónico (AA), compartiendo características similares en su farmacocinética. No obstante, el ácido acetilsalicílico y el paracetamol son excepciones a esta regla.

Su mecanismo de acción se desarrolla de tal manera que el fosfolípido de la membrana se convierte en ácido araquidónico (AA) gracias a la acción de la enzima fosfolipasa A2 y posteriormente este ácido araquidónico (AA) se convierte en prostaglandina, con acción de las ciclooxigenasas COX-1 en condiciones normales y COX-2 si se desea una respuesta inflamatoria, son entonces estas últimas el punto a atacar de los AINEs pues estos van a inhibir las propias enzimas y estas sean incapaces de convertir el ácido araquidónico (AA) en prostaglandinas (PG), por ello de forma general los AINEs son inhibidores competitivos reversibles de COX-1 y COX-2, sin embargo existen algunas excepciones en el caso del ácido acetilsalicílico (aspirina), este fármaco inhibe de forma irreversible a la COX-1 de las plaquetas, esta COX-1 les servirá a las plaquetas para sean capaces de unirse unas con otras y de esta forma, formar el tapón plaquetario, por ello uno de los usos que tiene la aspirina, es actuar como antiagregante plaquetario para poder realizar reducción de eventos trombóticos en el sistema cardiovascular; uno más de estos son los COX-2 selectivos que son los conocidos como coxib, en este caso el Celecoxib.

En cuanto a su forma de absorción los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se absorben de forma rápida posterior a su administración oral, alcanzando sus concentraciones máximas en sangre aproximadamente entre 2 y 3 horas después de su ingestión. Sin embargo, la baja solubilidad en agua que caracteriza a la mayoría de los AINEs puede ocasionar que, al aumentar la dosis, el área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmáticas no crezca de manera proporcional, debido a una solución incompleta del medicamento.

El consumo de alimentos puede causar el retraso tanto de la absorción como de la disponibilidad sistémica de algunos AINEs. Asimismo, los antiácidos,

frecuentemente recetados a pacientes que reciben tratamiento con AINEs, pueden llevar a variar el tiempo de absorción dependiendo del compuesto.

Algunos medicamentos de este grupo, como el diclofenaco y la nabumetona, son metabolizados en el hígado antes de llegar a la circulación general, un proceso conocido como metabolismo de primer paso o eliminación presistémica. En el caso del ácido acetilsalicílico (aspirina), este comienza a acetilar las plaquetas apenas unos minutos después de alcanzar la circulación presistémica.

La mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) van a presentar una alta afinidad por las proteínas plasmáticas, en especial la albúmina, con tasas de unión que suelen estar entre el 95% y el 99%. Cuando las concentraciones de estas proteínas son alteradas, puede aumentar la cantidad de fármaco libre en el organismo, lo que eleva el riesgo de efectos tóxicos. Los AINEs con fuerte afinidad proteica pueden desplazar a otros medicamentos que compiten por los mismos sitios de unión, generando posibles interacciones farmacológicas.

En cuanto a su distribución, estos fármacos se propagan eficientemente por el cuerpo, llegando fácilmente a zonas inflamadas, como las articulaciones. En estos sitios, las concentraciones en el líquido sinovial suelen ser aproximadamente la mitad de las observadas en el plasma, tal como ocurre con el ibuprofeno, el naproxeno y el piroxicam. Además, muchos AINE alcanzan niveles efectivos en el sistema nervioso central (SNC), lo que contribuye a sus efectos analgésicos.

Un ejemplo destacado es el celecoxib, cuya alta liposolubilidad le permite cruzar con facilidad las barreras hacia el SNC. Por otro lado, algunos AINEs se encuentran en presentaciones tópicas diseñadas para tratar áreas inflamadas o lesionadas. Sin embargo, la penetración directa hacia las articulaciones mediante estas aplicaciones suele ser limitada. En la mayoría de los casos, las concentraciones en el líquido sinovial, como las observadas con el diclofenaco, provienen de su absorción a través de la piel y su posterior distribución sistémica.

Su metabolismo se lleva a cabo principalmente en el hígado mediante procesos como la oxidación, hidroxilación y glucuronidación, mientras que su eliminación se realiza mayoritariamente a través de los riñones. Sin embargo, las características farmacocinéticas de estos fármacos pueden variar significativamente. Por ejemplo, mientras el ibuprofeno, el diclofenaco y el paracetamol tienen una vida media relativamente corta de 1 a 4 horas, el piroxicam alcanza hasta 50 horas en estado estacionario. En el caso del naproxeno, aunque tiene una vida media variable de entre 9 y 25 horas, su duración de acción suele ser más prolongada.

Estas diferencias están influenciadas por factores genéticos que afectan a las enzimas metabolizadoras y por la composición de la microbiota intestinal, lo que puede explicar la variabilidad en su biotransformación y excreción. Es particularmente relevante el caso del paracetamol, cuyo metabolito tóxico NAPQI se forma en cantidades insignificantes bajo dosis terapéuticas. No obstante, una sobredosis puede saturar las vías metabólicas habituales, generando concentraciones hepatotóxicas. En situaciones de insuficiencia renal o competencia entre fármacos, algunos metabolitos glucurónidos, como los derivados del naproxeno y el ketoprofeno, pueden regenerar el fármaco activo debido a procesos de hidrólisis, prolongando así su permanencia en el organismo. Este fenómeno, sumado a la alta unión a proteínas plasmáticas que dificulta su eliminación mediante hemodiálisis (excepto en el caso del ácido salicílico), limita su uso en pacientes con enfermedades hepáticas o renales avanzadas. Son reconocidos por sus propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. Sin embargo, el paracetamol, aunque eficaz para reducir la fiebre y aliviar el dolor, carece prácticamente de actividad antiinflamatoria. Son especialmente útiles para aliviar el dolor y la inflamación en enfermedades musculoesqueléticas como artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y gota. En casos más graves, donde los AINE no resultan suficientes, se recurre a terapias de segunda línea con agentes más específicos, como inmunomoduladores o biológicos. Eficaces para el tratamiento del dolor inflamatorio de intensidad leve a moderada, los NSAID tienen la ventaja de no causar efectos adversos en el sistema nervioso central, como la depresión respiratoria o la dependencia, asociados a los opioides. Pueden administrarse junto a estos últimos para reducir sus dosis y minimizar sus efectos secundarios. Su efectividad es destacada en el tratamiento de la dismenorrea, ya que bloquean la liberación de prostaglandinas, responsables de los calambres menstruales. También son útiles para el dolor postoperatorio, artrítico y migrañoso, particularmente en combinación con triptanos o antieméticos. Sin embargo, presentan limitaciones en el manejo del dolor visceral y neuropático. Y en el caso de la fiebre, los AINE están indicados cuando esto supone un riesgo significativo o genera malestar considerable. Son efectivos para reducirla sin afectar las variaciones fisiológicas normales, como las fluctuaciones circadianas o las inducidas por ejercicio físico o calor ambiental.

Efectos secundarios de los AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el ácido acetilsalicílico (aspirina), desarrollan potencial para causar distintos efectos secundarios. Para reducir estos riesgos, se recomienda usar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible, sobre todo en personas mayores, ya que son más

propensas a sufrir complicaciones serias.

Cerca del 40% de las personas que toman AINE presentan molestias como indigestión, dolor abdominal, náuseas o diarrea. Aunque estos síntomas no siempre indican daño severo, el uso prolongado de AINEs puede derivar en problemas más graves como úlceras o hemorragias en el estómago e intestinos. Estas complicaciones afectan entre el 1% y el 2% de los usuarios habituales. Factores como la infección por *Helicobacter pylori*, el consumo de alcohol o el uso de esteroides aumentan el riesgo. Los inhibidores selectivos de la COX-2, una variante de AINEs, son menos agresivos para el estómago, pero también deben usarse con precaución.

Algunos AINEs, especialmente los que inhiben la COX-2, están asociados con un mayor riesgo de infarto, accidente cerebrovascular y otros problemas cardíacos. Este riesgo varía según la dosis y la duración del tratamiento, por lo que no se recomiendan en pacientes que hayan sido sometidos a cirugías cardíacas, como el bypass coronario. Los AINE pueden afectar la función de los riñones y aumentar la presión arterial, especialmente en personas con condiciones como insuficiencia cardíaca, deshidratación o enfermedades renales. El uso prolongado y en dosis altas podría llevar a insuficiencia renal crónica, aunque en algunos casos, al suspender el medicamento, la función renal puede mejorar. Durante el embarazo, es preferible evitar los AINE, ya que pueden interferir con el desarrollo del feto y alterar la función del útero, en especial durante las



últimas semanas de gestación.

Conclusion

Los antiinflamatorios esteroideos, como los glucocorticoides, son medicamentos que actúan sobre distintas etapas de la degradación al modificar la expresión génica. Esto reduce la producción de citocinas proinflamatorias y prostaglandinas, lo que los hace altamente eficaces en el manejo de enfermedades inflamatorias graves como la artritis reumatoide, el lupus

eritematoso sistémico o el asma en sus formas más severas. Sin embargo, su uso prolongado puede desencadenar efectos secundarios importantes, entre ellos la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, osteoporosis, diabetes y mayor susceptibilidad a infecciones. Por esta razón, su administración debe ser estrictamente vigilada, procurando limitar la duración del tratamiento siempre que sea posible.

Los antiinflamatorios no esteroideos, que incluyen tanto inhibidores selectivos como no selectivos de la ciclooxigenasa (COX), son efectivos para aliviar el dolor, controlar la fiebre y tratar procesos inflamatorios leves a moderados como la osteoartritis o el dolor después de una cirugía. Aunque su perfil de seguridad es más favorable en comparación con los AIE para tratamientos de corta duración, el uso prolongado o en personas vulnerables puede provocar efectos adversos, especialmente gastrointestinales, cardiovasculares y renales.



BIBLIOGRAFIA

Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (Eds.). (2018). Goodman & Gilman's: Las bases farmacológicas de la terapéutica (13ª ed.). McGraw Hill Education.