



**Mi Universidad**

## **RESUMEN**

*Daniel de Jesús Berrios Jiménez*

*Fármacos Antiinflamatorios*

*Parcial II*

*Farmacología*

*Dr. Dagoberto Silvestre Esteban*

*Licenciatura en Medicina Humana*

*Tercer Semestre*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 13 de diciembre de 2024*

---

## Resumen sobre los Fármacos Antiinflamatorios

---

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen un grupo de fármacos ampliamente utilizados por sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Estos medicamentos son fundamentales en el tratamiento de diversas patologías, incluyendo procesos inflamatorios agudos y crónicos, fiebre y dolor de distinta etiología. Su acción principal radica en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX), que intervienen en la síntesis de prostaglandinas, mediadores clave en la inflamación, el dolor y la fiebre.

#### Mecanismo de acción

Los AINEs ejercen su efecto terapéutico al inhibir las enzimas COX-1 y COX-2. La COX-1 está presente de manera constitutiva en tejidos sanos y participa en funciones fisiológicas esenciales como la protección de la mucosa gástrica, la regulación de la función renal y la homeostasis plaquetaria. Por otro lado, la COX-2 se expresa en respuesta a estímulos inflamatorios y es responsable de la producción de prostaglandinas que median el dolor, la fiebre y la inflamación. La inhibición de estas enzimas reduce significativamente estos síntomas, aunque también puede asociarse a efectos adversos, especialmente cuando se inhibe la COX-1.

#### Clasificación

1. **No selectivos de COX:** Inhiben tanto COX-1 como COX-2, lo que los hace efectivos pero con mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Ejemplos: ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco.
2. **Selectivos de COX-2:** Diseñados para minimizar los efectos adversos al actuar principalmente sobre la COX-2. Ejemplos: celecoxib, etoricoxib.
3. **Semiselectivos:** Tienen una mayor afinidad por la COX-2, aunque también inhiben parcialmente la COX-1. Ejemplos: meloxicam, nabumetona.

#### Inhibidores selectivos y no selectivos de COX

- **COX-1:** Participa en funciones fisiológicas normales, como la protección gástrica y la homeostasis renal. Su inhibición puede causar irritación gástrica y otros efectos adversos.

- **COX-2:** Inducida principalmente en procesos inflamatorios. Su inhibición reduce la inflamación y el dolor con menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, pero puede aumentar el riesgo cardiovascular.

### Indicaciones terapéuticas

- **Inflamación y dolor:**
  - Tratamiento de **dolor inflamatorio** (bajo a moderado), como en **artritis reumatoide, osteoartritis, y espondilitis anquilosante.**
  - Control del **dolor postoperatorio y dolor menstrual** (dismenorrea).
  - Uso en **migraña** y para aliviar el dolor asociado con la **inflamación** de las articulaciones.
- **Fiebre:**
  - Uso **antipirético** para reducir la fiebre en casos donde esta sea perjudicial o cause incomodidad.
- **Enfermedades cardiovasculares:**
  - El **ácido acetilsalicílico** (aspirina) en bajas dosis se utiliza para **prevención secundaria de eventos cardiovasculares** (infarto de miocardio, ictus trombóticos).
- **Mastocitosis sistémica:**
  - En pacientes con altos niveles de **PGD2** (prostaglandina D2), los NSAID pueden ayudar a reducir episodios de rubor, vasodilatación e hipotensión.
- **Síndrome de Bartter:**
  - El tratamiento con **indometacina** o inhibidores selectivos de COX-2 puede mejorar los trastornos bioquímicos y síntomas en este síndrome raro.
- **Quimioprevención del cáncer:**
  - Uso en la **reducción de riesgo de cáncer de colon**, especialmente en personas con poliposis adenomatosa familiar.

### AINEs más utilizados:

- **Ibuprofeno:** Tiene una buena absorción oral con una vida media de 2-4 horas. Es metabolizado en el hígado y excretado por los riñones. Es eficaz en el manejo de fiebre infantil y dolor inflamatorio agudo.
- **Diclofenaco:** Presenta una biodisponibilidad oral del 50% y una vida media de 1-2 horas. Se metaboliza en el hígado y muestra alta afinidad por los tejidos inflamados. Disponible también en formulaciones tópicas para uso local.
- **Naproxeno:** Alta biodisponibilidad oral y una vida media prolongada de 12-15 horas. Es excretado predominantemente por los riñones y es útil en procesos inflamatorios crónicos.
- **Aspirina (ácido acetilsalicílico):** Actúa como antiagregante plaquetario en dosis bajas y como antiinflamatorio en dosis altas.
- **Celecoxib:** Inhibidor selectivo de COX-2, con una vida media de 11 horas. Es metabolizado en el hígado y excretado por vías renal y fecal. Indicado en artritis reumatoide y osteoartritis.
- **Eterocoxib:** Inhibidor selectivo de COX-2, con una vida media de 22 horas. Se metaboliza en el hígado y es indicado en artritis y dolor musculoesquelético.

- **Meloxicam:** Es semiselectivo de COX-2, con una vida media de 15-20 horas. Tiene alta unión a proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado, siendo útil en enfermedades inflamatorias crónicas.
- **Nabumetona:** Es un profármaco que se activa en el hígado, con una vida media prolongada de 24 horas. Se utiliza principalmente en artritis reumatoide y osteoartritis.

### Efectos adversos y contraindicaciones

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

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
<b>Salicilatos - Usados para tratar el dolor, la fiebre, la inflamación - Efectos adversos: sobre todo GI y CV, intoxicación con salicilato</b>		
Ácido acetilsalicílico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicaciones vasculares</li> <li>Dolor/fiebre</li> <li>Enfermedad reumatoidea/fiebre reumática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibidor de la COX (irreversible) ⇒ inhibición de acción prolongada de la función plaquetaria en dosis bajas</li> <li>En concentraciones más altas, pequeños incrementos en la dosis desproporcionadamente ↑ C<sub>p</sub> y toxicidad</li> <li>Uso en niños: limitado debido a la asociación del síndrome de Reye</li> <li>Reduce el riesgo de adenomas recurrentes en personas con un historial de cáncer colorrectal o adenomas</li> <li>Prolonga el tiempo de sangrado durante ~36 h después de una dosis</li> </ul>
Salsalato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artritis</li> <li>Trastornos reumáticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profármaco de ácido salicílico</li> <li>No aprobado en Estados Unidos</li> </ul>
Difunisal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor leve a moderado</li> <li>Osteoartritis/artritis reumatoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Derivado del ácido salicílico</li> <li>En gran parte desprovisto de efectos antipiréticos</li> <li>t<sub>1/2</sub> prolongada con insuficiencia renal</li> </ul>
Mesalamina (ácido 5-aminosalicílico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La formulación oral libera ácido 5-aminosalicílico en el tracto GI inferior; la especificidad relativa intestinal reduce los efectos secundarios</li> <li>Puede causar un síndrome de intolerancia aguda (difícil de discernir de una exacerbación)</li> </ul>
Sulfasalazina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artritis reumatoide</li> <li>Enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido metabolito activo 5-aminosalicílico (véase mesalamina) liberado por la bacteria del colon</li> <li>Con deficiencia de G6PD: susceptibilidad a la anemia hemolítica</li> </ul>
Olsalazina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El metabolito activo ácido 5-aminosalicílico (véase "Mesalamina") es liberado por bacterias del colon</li> </ul>
Balsalazida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metabolito activo, ácido 5-aminosalicílico (véase mesalamina), es liberado por bacterias del colon</li> </ul>
<b>Derivados de paraaminofenol - Sólo el paracetamol permanece en el mercado</b>		
Paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor</li> <li>Fiebre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debil inhibidor no específico de la COX en dosis comunes</li> <li>Baja actividad antiinflamatoria</li> <li>Poco efecto sobre las plaquetas</li> <li>Una sobredosis da como resultado la formación de metabolito hepatotóxico (NAPQI)</li> <li>Riesgo de toxicidad ↑ con insuficiencia hepática, consumo de etanol ≥3 bebidas/día, o desnutrición</li> </ul>
<b>Derivados de ácido acético</b>		
Indometacina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor agudo</li> <li>Artritis, afecciones inflamatorias</li> <li>Ductus arterioso persistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potente antiinflamatorio con eventos adversos frecuentes (20% suspende)</li> <li>Medicamentos de alto riesgo en pacientes ≥65 años</li> </ul>
Sulindaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades inflamatorias incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda, espondilitis anquilosante, dolor agudo en el hombro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profármaco sulfóxido</li> </ul>
Etodolaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alguna selectividad de la COX-2</li> </ul>
Tolmetina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~33% de los pacientes experimentan efectos secundarios</li> </ul>
Ketorolaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor agudo de moderado a grave</li> <li>Fuera de etiqueta: pericarditis, migraña</li> <li>Dolor ocular, conjuntivitis alérgica estacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potente analgésico, pobre antiinflamatorio</li> <li>Terapia sistémica total máxima: 5 días</li> <li>Administración oral, intramuscular, intravenosa, nasal y oftálmica</li> </ul>
Diclofenaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor</li> <li>Dismenorrea</li> <li>Migraña (solución oral)</li> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide</li> <li>Espondilitis anquilosante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alguna selectividad de COX-2</li> <li>Corta t<sub>1/2</sub>, requiere dosis relativamente altas para extender el intervalo de dosificación</li> <li>Tasa de toxicidad CV similar a la de los inhibidores de la COX-2</li> <li>Toxicidad hepática (4%); daño hepático grave en ~8 por 100 000 usuarios regulares cada año</li> </ul>
Nabumetona	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alguna selectividad de la COX-2</li> <li>Profármaco de ácido 6-metoxi-2-naftilacético</li> </ul>
<b>Fenamatos - Ácidos antranílicos; inhibidores de la COX no selectivos con efectos similares a otros NSAID</b>		
Ácido mefenámico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor</li> <li>Dismenorrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para pacientes ≥14 años y ≤7 días de tratamiento</li> <li>↑ enzimas hepáticas en 5%</li> </ul>
Meclofenamato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor/fiebre, dismenorrea</li> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil</li> <li>Espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda, dolor agudo en el hombro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para pacientes ≥14 años</li> <li>↑ enzimas hepáticas en 5%</li> </ul>
<b>Derivados de ácido propiónico - Inhibidores no selectivos de COX con las acciones y efectos secundarios comunes a otros NSAID</b>		
Ibuprofeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor/fiebre, dismenorrea</li> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide</li> <li>Enfermedades inflamatorias</li> <li>Ductus arterioso persistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAIDs de venta libre</li> <li>Solución inyectable disponible</li> <li>t<sub>1/2</sub>: 2-4 h (adultos); 0.9-2.3 h (niños)</li> <li>Interactúa con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico</li> </ul>
Naproxeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor, dismenorrea</li> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante; gota, artritis juvenil, enfermedades inflamatorias</li> <li>Ductus arterioso persistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAID de venta libre</li> <li>Variable t<sub>1/2</sub> (9-25 h), relacionada con la edad</li> <li>Advertencia de la FDA: el naproxeno puede no tener un menor riesgo de efectos secundarios CV en comparación con otros NSAID</li> <li>Interactúa con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico</li> </ul>
Fenoprofeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor</li> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide</li> </ul>	
Ketoprofeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor, dismenorrea</li> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30% desarrolla efectos secundarios (generalmente GI, suele ser leve)</li> <li>↑ enzimas hepáticas ~1%</li> </ul>
Flurbiprofeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ enzimas hepáticas &gt;1%</li> </ul>
Oxaprozina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t<sub>1/2</sub>: 41-55 h</li> <li>De inicio lento, no indicado para la fiebre o el dolor agudo</li> </ul>
<b>Derivados de ácido enólico</b>		
Piroxicam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibidor de la COX no selectivo con la t<sub>1/2</sub> más prolongada ~50 h</li> <li>De inicio lento, no indicado para la fiebre o el dolor agudo</li> <li>Efectos adversos, 20%, 5% de los pacientes suspenden; más reacciones GI y serias en la piel que otros NSAID</li> </ul>
Meloxicam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alguna selectividad de COX-2</li> <li>t<sub>1/2</sub>: 15-20 h</li> </ul>
<b>NSAID diaril heterocíclicos</b>		
Celecoxib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor</li> <li>Dismenorrea</li> <li>Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil</li> <li>Espondilitis anquilosante</li> <li>Uso fuera de etiqueta: gota</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>COX-2 selectivo</li> <li>Sulfonamida</li> <li>Riesgo de infarto del miocardio observado en aleatorios controlados con placebo en ensayos</li> </ul>

TABLA 38-2 ■ NSAID: salicilatos, paracetamol y derivados del ácido acético				
CLASE/FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	DOSEIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
<b>Salicilatos</b>				
Ácido acetilsalicílico	Máximo $C_p$ , 1 h Unión a proteínas, 80-90% Metabolito, ácido salicílico $t_{1/2}$ terapéutica, 2-3 h $t_{1/2}$ dosis tóxica, 15-30 h	Antiplaquetario, 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	Permanente inhibición de la COX-1 plaquetaria Efectos adversos: GL, ↑ hipersensibilidad a tiempo de coagulación Evitar en niños con enfermedad febril aguda (síndrome de Reye)	
Diflunisal	Máximo $C_p$ , 2-3 h Unión a proteínas, 99% Metabolito, glucurónido $t_{1/2}$ , 8-12 h	250-500 mg cada 8-12 h (máximo = 1 g/dosis y 4 g/d); niños <12 años: 10-15 mg/kg cada 4 h (máximo 5 dosis/24 h) IV (>50 kg): 1 000 mg cada 6 h o 650 mg cada 4 h; (<50 kg): 15 mg/kg cada 6 horas o 12.5 mg/kg cada 4 horas	No metabolizado a salicílico, inhibidor competitivo de COX, excretado en la leche materna	Analgésico y antiinflamatorio, 4-5 × más potente Antipirético, más débil Menos efectos secundarios GI y plaquetarios
<b>Derivado de paraaminofenol</b>				
Paracetamol	Máximo $C_p$ , 30-60 min Unión a proteínas, 20-50% Metabolitos, glucurónidos (60%); sulfatos (35%) $t_{1/2}$ , 2 h	650 mg o menos cada 4 h (máximo de 4 000 mg/24 h)	Débil inhibidor no específico de la COX en dosis comunes La potencia puede modularse por peroxidasa Sobredosis ⇒ metabolito tóxico, (NAPQI) necrosis hepática	Equivalente analgésico/antipirético Antiinflamatorio, efectos plaquetarios y GI < ácido acetilsalicílico a 1 000 mg/día
<b>Derivados del ácido acético</b>				
Indometacina	Máximo $C_p$ , 1-2 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, O-desmetilo (50%); sin cambios (20%) $t_{1/2}$ , 2 h	25 mg 2-3 veces/día; 75-100 mg por la noche	Efectos secundarios (3-5%); cefalea frontal, neutropenia, trombocitopenia; 20% discontinuo	10-40 × más potente; la intolerancia suele limitar la dosis
Sulindaco (sulfóxido profármaco)	Máximo $C_p$ , 1-2 h; metabolito activo 8 h, circulación enterohepática extensiva Metabolitos, sulfona/conjugados (30%); sulindaco (25%) $t_{1/2}$ , 7 h; 18 h para metabolito de sulfona activo	150-200 mg dos veces/día	20% de efectos secundarios GI; 10% de efectos secundarios en el CNS (dolor de cabeza, salpullido)	Eficacia comparable
Etodolaco	Máximo $C_p$ , 1 h Unión a proteínas, 99% Metabolismo, $t_{1/2}$ hepática, 7 h	200-400 mg 3-4 veces/día, max: 1 200 mg/día o 1 000 mg/día (liberación prolongada) >6 años (versión extendida): 400 mg/d (20-30 kg); agregar 200 mg/15 kg más wgt	Alguna selectividad de COX-2 <i>in vitro</i> Efectos adversos similares a sulindaco, pero - la mitad de frecuente	Eficacia de 100 mg de etodolaco ≈ 650 mg de ácido acetilsalicílico, puede ser mejor tolerado
Tolmetina	Máximo $C_p$ , 20-60 min Unión a proteínas, 99% Conjugados de metabolito, carboxilato $t_{1/2}$ , 5 h	Adultos: 400-600 mg 3 veces/d Niños >2 años: 20 mg/kg/d en 3-4 dosis divididas	Retrasos en los alimentos contra la disminución absorción máxima Puede persistir en fluido sinovial ⇒ eficacia biológica > $t_{1/2}$ en plasma	Eficacia similar; 25-40% desarrolla efectos secundarios; 5-10% suspende el medicamento
Ketorolaco	Máximo $C_p$ , 30-60 min Unión a proteínas, 99% Metabolito, glucurónido (90%) $t_{1/2}$ , 4-6 h	Véase prospecto de la FDA en el paquete	Parenteralmente (60 mg IM, luego 30 mg cada 6 h, o 30 mg IV cada 6 h) Disponible como preparación ocular	Potente analgésico, pobre antiinflamatorio
Diclofenaco	Máximo $C_p$ , 1 h; versión extendida, 5 h Unión a proteínas, 99% Metabolito, glucurónido y sulfuro (renal 65%, biliar 35%) $t_{1/2}$ 1.2-2 h (tabletas de liberación inmediata); 12 h (parche de epolamina tópica)	50 mg 3 veces/día o 75 mg dos veces al día	Como gel tópico, solución ocular, tabletas orales combinado con misoprostol Efecto de primer paso; biodisponibilidad oral, 50%	Más potente; 20%, efectos secundarios; 2% discontinua; 15%, enzimas hepáticas elevadas Sustrato para CYP 2C9 es 3A4
Nabumetona (ácido 6-metoxi-2-naftilacético)	Máximo $C_p$ , ~3 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, conjugados $t_{1/2}$ , 19-26 h; 22-38 h (ancianos)	500-1 000 mg 1-2 veces/d (máximo 2 000 mg/d) Los pacientes <50 kg menos propensos a requerir más de 1 000 mg/d	Efectos de primer paso, 35% conversión de profármaco al metabolito activo; inhibición preferencial de COX-2 en dosis bajas; efectos adversos (13%); malestar GI, dolor abdominal	Menos pérdida de sangre fecal durante la terapia a corto plazo

El tiempo para la concentración máxima del fármaco en plasma ( $C_p$ ) es después de una dosis. En general, los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la concentración máxima. La mayoría de los NSAID son sometidos a metabolismo hepático, y los metabolitos se excretan en la orina. Se enumeran los principales metabolitos o vías de eliminación. La  $t_{1/2}$  típica está listada para dosis terapéuticas, en caso de que la  $t_{1/2}$  sea muy diferente de la dosis tóxica, también se indica. Se enumeran las dosis orales en adultos a menos que se indique lo contrario. Consultese la etiqueta actual del producto para obtener información completa sobre la prescripción, incluidas las indicaciones pediátricas actualizadas.

**TABLA 38-3** ■ Comparación de los NSAID representativos: fenamatos y derivados de ácido propiónico

CLASE/ FÁRMACOS	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
<b>Fenamatos</b>				
Ácido mefenámico	Máximo $C_p$ , 2-4 h Unión a proteínas, >90% Metabolismo, oxidación de CYP2C9; glucuronidación de fármaco original y metabolitos $t_{1/2}$ , 2-4 h	500 mg de carga, luego 250 mg cada 6 h	La terapia generalmente no debería superar los 7 días o 2-3 días (dismenorrea); 15% de enzimas hepáticas elevadas; excretado en la leche materna	Eficacia similar
Meclofenamato	Máximo $C_p$ , 0.5-2 h; 3-4 h (con comida) Unión a proteínas, 99% Metabolismo, oxidación a 3-OH (~20% de actividad del fármaco original) $t_{1/2}$ , 0.8 a 2.1 h (del fármaco original); 0.5-4 h (metabolito activo)	50-100 mg 4-6 veces/d (máximo 400 mg/d)	Efectos secundarios: CNS, GI, y erupción (todo >10%); administración con comida ↓ tasa/grado de absorción	Eficacia similar
<b>Derivados del ácido propiónico</b>				
Ibuprofen	Máximo $C_p$ , 2 h (tabletas), 1 h (tabletas masticables), 0.75 h (líquido) Unión a proteínas, 99% Metabolito, oxidación de CYP2C9 a 2- y 3-hidroxiatos; conjugación a acil glucuronidos $t_{1/2}$ , 2-4 h (adultos); 23-75 h (bebés prematuros); 0.9-2.3 h (niños)	200-800 mg 3-6 veces/d con comida (máximo 3.2 g/d); Pediátrica canadiense y estadounidense max 2.4 g/d Niños: 4-10 mg/kg/dosis, 3-4 veces/d	10-15% discontinua; puede aumentar el riesgo de meningitis aséptica; excretado en la leche materna Racemato: 60% de enantiómero R se convierte en ibuprofeno-S	Igual de potente
Naproxeno	Máximo $C_p$ , 2-4 h (valor base); 1-4 h (líquido); 1-2 h (sal de sodio); 4-12 h (liberación retardada) Unión a proteínas, 99% (↑ fracción libre en ancianos) Metabolismo, oxidación de CYP 2C9, 1A2, 2C8 a 6-O-desmetil y otros metabolitos $t_{1/2}$ , 9-25 h	250 mg 3-4 veces/d; 250-550 mg 2 veces/d; 750-1 000 mg al día (liberación prolongada) Niños: 5 mg/kg 2 veces/d (máximo 15 mg/kg/d)	Los efectos máximos antiinflamatorios después de 2-4 semanas; ↑ libre fracción y ↓ excreción ⇒ ↑ riesgo de toxicidad en personas mayores; puede aumentar el riesgo de meningitis aséptica; excretado en la leche materna; $t_{1/2}$ de duración variable puede permitirse cardioprotección en algunos individuos	Usualmente mejor tolerado
Fenoprofeno	Máximo $C_p$ , 2 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, metabolito 4-OH; conjugados de glucurónido $t_{1/2}$ , 2.5-3 h	200 mg 4-6 veces/d 300-600 mg 3-4 veces/d (máximo 3.2 g/d)	Efectos máximos antiinflamatorios después de 2-3 semanas; 15% experimenta efectos secundarios; pocos discontinúan el uso; excretado en la leche materna	En general mejor tolerado
Ketoprofeno	Máximo $C_p$ , 1.2 h; 6.8 h (liberación prolongada) Unión a proteínas, 99% Metabolitos, conjugados de glucurónido; ¿recirculación enterohepática? $t_{1/2}$ , 0.9-3.3 h	25-50 mg 3-4 veces/d; 75 mg 3 veces/d; 200 mg diarios (liberación prolongada); max 300 mg/d Antiinflamatorio, 50-75 mg, 3-4/d	30% desarrolla efectos secundarios (por lo general GI, generalmente leve); -13% alteración de función hepática; sin consolidar fracción, exposición sistémica, y $t_{1/2}$ ↑ con la edad en personas mayores; excretado en la leche materna	En general mejor tolerado; eficacia biológica > $t_{1/2}$ plasmática
Flurbiprofeno	Máximo $C_p$ , ~2 h Unión a proteínas, 99% Metabolismo, oxidación de CYP2C9, glucuronidación UGTB7 del metabolito parental y 4'-OH $t_{1/2}$ , 7.5 h	200-300 mg/d en 2-4 dosis divididas (máximo 100 mg/dosis)	Racemato; excretado en la leche materna; disponible para uso oftálmico	En general mejor tolerado

**TABLA 38-3 ■ Comparación de los NSAID representativos: fenamatos y derivados de ácido propiónico (continuación)**

CLASE/ FÁRMACOS	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Oxaprozina	Máximo $C_p$ , 2.4-3 h Unión a proteínas, 99% Metabolismo, 65% oxidados, 35% de glucurónidos $t_{1/2}$ , 41-55 h	600-1 200 mg al día (máximo 1 800 mg); niños >21 kg: 600-1 200 mg diarios basados en peso (máximo 1 200 mg)	Al inicio lento; no indicado para la fiebre o el dolor agudo; dosis en ancianos ajustadas en función del peso; se espera sea excretado en la leche materna	En general mejor tolerado

El tiempo para la concentración plasmática máxima del fármaco ( $C_p$ ) es después de una sola dosis. En general, los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la concentración máxima. La mayoría de los NSAID experimentan metabolismo hepático y los metabolitos se excretan en la orina. Se enumeran los principales metabolitos o vías de eliminación. La  $t_{1/2}$  típica está listada para dosis terapéuticas; en caso de que la  $t_{1/2}$  sea muy diferente de la dosis tóxica, también se indica. Se enumeran las dosis orales en adultos a menos que se indique lo contrario. Consulté la etiqueta actual del producto para obtener información completa de prescripción, incluidas las indicaciones pediátricas actuales etiquetadas.

**TABLA 38-4 ■ NSAID representativos: derivados de ácido enólico y coxibs**

CLASE/ FÁRMACOS	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
<b>Derivados del ácido enólico</b>				
Piroxicam	Máximo $C_p$ , 3-5 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, hidroxilación CYP2C9, conjugación, N-desmetilación $t_{1/2}$ , ~50 h	20 mg al día	20% de efectos secundarios; 5% discontinua; lento al inicio, no indicado para la fiebre o dolor agudo; excretado en la leche materna	Igual de potente con menor incidencia de efectos GI menores
Meloxicam	Máximo $C_p$ , 4-5 h (y 12-14 h debido a reciclaje biliar) Unión a proteínas, 99% Metabolismo, hidroxilación $t_{1/2}$ , 15-20 h	7.5 mg al día (máximo 15 mg/d); Niños $\geq 2$ : dosis efectiva más baja, 0.125 mg/kg al día (máximo 7.5 mg al día)	Alguna selectividad de la COX-2, en especial en dosis más bajas; las mujeres mayores tienen mayor exposición sistémica y las mayores concentraciones máximas plasmáticas que los hombres y que los jóvenes; se desconoce si hay excreción en la leche materna	—
<b>NSAID diario heterocíclicos (selectivos de la COX-2)</b>				
			Evidencia de eventos adversos cardiovasculares	Disminución en efectos GI secundarios y en efectos plaquetarios
Celecoxib	Máximo $C_p$ , ~3 h Unión a proteínas, 97% Metabolismo, CYP 2C9 (mayor) y 3A4 (menor), glucurónido $t_{1/2}$ , 11.2 h	100-200 mg 1-2 veces/d; 400 mg seguido de 200 mg si es necesario en el primer día (dolor agudo); máximo, 800 mg/d. Niños >2 años: 50 mg (10-25 kg) o 100 mg (>25 kg) 2 veces/d	Inhibidor de CYP2D6 y CYP2D8 Efectos adversos: molestias GI (5%); se reporta meningitis aséptica y metahemoglobinemia; riesgo de coagulación diseminada intravascular en pacientes pediátricos; 40% mayor exposición sistémica en personas de la raza negra y mujeres mayores; excretado en la leche materna	Por lo general se tolera mejor; no suele prolongar el tiempo de sangrado

El tiempo para la concentración máxima del fármaco en plasma  $C_p$  es después de una sola dosis. En general, los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la concentración máxima. La mayoría de los NSAID se someten a metabolismo hepático, y los metabolitos se excretan en la orina. Se enumeran los principales metabolitos o vías de eliminación. La  $t_{1/2}$  típica está listada para dosis terapéuticas; en caso de que la  $t_{1/2}$  sea muy diferente de la dosis tóxica, también se indica. Se enumeran las dosis orales en adultos a menos que se indique lo contrario. Consulté la etiqueta del producto actual para obtener información completa sobre la prescripción, incluidas las indicaciones pediátricas actuales etiquetadas.

## ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios esteroideos, también conocidos como glucocorticoides, son hormonas sintéticas derivadas del cortisol que poseen potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Su acción es más extensa que la de los AINEs y está indicada en enfermedades inflamatorias graves y trastornos autoinmunes.

### Mecanismo de acción

Los glucocorticoides se unen a receptores intracelulares específicos, formando un complejo que regula la transcripción génica en el núcleo celular. Esto resulta en la supresión de mediadores inflamatorios como citocinas, prostaglandinas y leucotrienos, además de la inducción de proteínas antiinflamatorias como la lipocortina. También inhiben la migración de leucocitos al sitio inflamado y disminuyen la permeabilidad vascular.

### Clasificación

1. **Corticoides de acción corta:** Hidrocortisona (cortisol).
2. **Corticoides de acción intermedia:** Prednisona, prednisolona.
3. **Corticoides de acción prolongada:** Dexametasona, betametasona.

### Indicaciones terapéuticas

- Trastornos reumáticos: Se utilizan en enfermedades inflamatorias graves como lupus eritematoso sistémico, vasculitis (poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes), y artritis reumatoide. La dosis inicial de prednisona puede ser de 1 mg/kg/d, seguida de reducción gradual a una dosis mínima eficaz. A menudo se combinan con otros inmunosupresores. En artritis reumatoide, se usan para estabilizar la enfermedad durante exacerbaciones, en dosis de 5-10 mg/d.
- Enfermedades renales: Son efectivos en el tratamiento del síndrome nefrótico (dosis inicial de 1-2 mg/kg/d de prednisona durante 6 semanas) y en enfermedad renal secundaria al lupus eritematoso sistémico. La prednisona se usa también en la glomerulonefritis membranosa.
- Enfermedades alérgicas: En reacciones alérgicas graves, como anafilaxia, los glucocorticoides se administran como terapia adyuvante, con metilprednisolona intravenosa en dosis altas. También se usan esteroides intranasales para rinitis alérgica.
- Enfermedades pulmonares: En asma bronquial y enfermedades respiratorias graves, los glucocorticoides ayudan a reducir la inflamación. También se administran en parto prematuro para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, con betametasona o dexametasona.

- Enfermedades infecciosas: Se utilizan en infecciones específicas, como neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con VIH, o meningitis por *Haemophilus influenzae* en niños, para reducir complicaciones graves.
- Enfermedades oculares: Se usan para suprimir la inflamación ocular, administrados tópicamente o por vía sistémica/intraocular dependiendo del segmento ocular afectado.
- Enfermedades de la piel: Eficaces en trastornos dermatológicos inflamatorios, como eczema o pénfigo. Se administran tópicamente o sistémicamente en casos graves.
- Enfermedades gastrointestinales: En enfermedades inflamatorias intestinales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, los glucocorticoides se utilizan para tratar exacerbaciones agudas.
- Enfermedades hepáticas: Beneficiosos en hepatitis autoinmune (dosis inicial de 40-60 mg/d de prednisona), aunque su uso en hepatopatía alcohólica sigue siendo controvertido.
- Malignidades: Se usan en quimioterapia para leucemia linfocítica aguda y linfomas, tanto por sus efectos antilinfocíticos como para controlar náuseas y vómitos.
- Edema cerebral: En dosis altas (p. ej., dexametasona 4-16 mg cada 6 h) se utilizan para reducir el edema cerebral en condiciones como tumores metastásicos y parasitarios.
- Sarcoidosis: Tratamiento para formas graves o debilitantes, con prednisona en dosis de 20-40 mg/d, con reducción gradual.
- Trombocitopenia: Se usa prednisona (0.5-1.5 mg/kg/d) para mejorar la cuenta plaquetaria en trastornos autoinmunes como la trombocitopenia idiopática.
- Destrucción autoinmune de eritrocitos: Tratamiento con prednisona (1 mg/kg/d) en anemia hemolítica autoinmune.
- Trasplante de órganos: Se administran dosis altas de prednisona en el postoperatorio para prevenir el rechazo, a menudo en combinación con otros inmunosupresores.
- Lesión de la médula espinal: Grandes dosis de metilprednisolona (30 mg/kg inicial y luego 5.4 mg/kg/h) se utilizan para tratar lesiones agudas de la médula espinal dentro de las 8 horas, aunque su eficacia es debatida.
- Varios usos adicionales: Incluyen su aplicación en el tratamiento de trombocitopenia, sarcoidosis, trasplante de órganos y lesiones en la médula espinal.

### **Esteroides más utilizados:**

- **Hidrocortisona (cortisol):** Rápida absorción oral, vida media de 8-12 horas. Metabolismo hepático y excreción renal. Usada principalmente en insuficiencia suprarrenal.
- **Prednisona:** Profármaco convertido en prednisolona en el hígado, con vida media de 12-36 horas. Indicado en trastornos inflamatorios y autoinmunes.
- **Prednisolona:** Similar a la prednisona, con acción rápida y eficaz.
- **Dexametasona:** Vida media de 36-72 horas. Alta potencia antiinflamatoria con baja actividad mineralocorticoide. Usada en edema cerebral y choque.
- **Betametasona:** Efectos similares a la dexametasona, con vida media prolongada y alta potencia antiinflamatoria.

### **Efectos adversos y contraindicaciones**

- Supresión del eje HPA: Inhibe la producción de cortisol, lo que puede llevar a insuficiencia suprarrenal si el tratamiento se suspende abruptamente.
- Alteraciones en líquidos y electrolitos: Pueden provocar retención de sodio, pérdida de potasio, hipertensión y alcalosis metabólica, especialmente con glucocorticoides de alta actividad mineralocorticoide.
- Efectos metabólicos: Incluyen hiperglucemia (tratada con dieta o insulina) y redistribución de grasa, característica del síndrome de Cushing.
- Inmunosupresión e infecciones: Aumenta el riesgo de infecciones, incluyendo reactivación de tuberculosis latente, y requiere tratamiento antimicrobiano adecuado en infecciones activas.
- Complicaciones gastrointestinales: El riesgo de úlceras pépticas, hemorragias y perforaciones aumenta, especialmente si se combinan con AINEs.
- Efectos musculoesqueléticos: Incluyen osteoporosis (con riesgo de fracturas), osteonecrosis (principalmente en la cabeza femoral) y miopatía
- Alteraciones oftálmicas: Riesgo de cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma, especialmente en tratamientos prolongados.
- Efectos neuropsiquiátricos: Pueden causar insomnio, nerviosismo, cambios de humor y psicosis en dosis altas.
- Impacto en el crecimiento y desarrollo: En niños, pueden provocar retraso en el crecimiento. En fetos, la exposición prenatal se asocia con anomalías del desarrollo neuronal y malformaciones.
- Alteraciones cutáneas: Estrías, equimosis y adelgazamiento de la piel son comunes.

**TABLA 46-3** ■ Potencialidades relativas y dosis equivalentes de corticosteroides representativos

COMPUESTO	POTENCIALIDAD ANTIINFLAMATORIA	NA <sup>a</sup> - POTENCIALIDAD DE RETENCIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN <sup>b</sup>	DOSIS EQUIVALENTE (mg) <sup>b</sup>
Hidrocortisona <sup>c</sup>	1	1	S	20
Cortisona	0.8	0.8	S	25
Fludrocortisona	10	125	I	— <sup>d</sup>
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
Metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	L	0.75
Dexametasona	25	0	L	0.75

<sup>a</sup>  $t_{1/2}$  biológica: S, corta (8-12 h); I, intermedia (12-36 h); L, larga (36-72 h).

<sup>b</sup> Las relaciones de dosis sólo se aplican a la administración oral o intravenosa; las potencias pueden diferir en gran medida después de la administración intramuscular o intraarticular.

<sup>c</sup> El nombre del cortisol cuando se usa como fármaco.

<sup>d</sup> Este agente se usa por sus efectos mineralocorticoides, no por los efectos de los glucocorticoides.

## Datos farmacológicos para su formulario personal: *relacionados con las glándulas suprarrenales*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
<b>Terapia de reemplazo</b>		
Hidrocortisona/cortisona	Insuficiencia suprarrenal crónica primaria y secundaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocortisona es el equivalente sintético de cortisol</li> <li>La dosis oral de hidrocortisona es 20-30 mg preferentemente como dosis divididas</li> <li>Aunque los glucocorticoides no fisiológicos son algunas veces usados, la hidrocortisona o la cortisona se prefiere para terapia de reemplazo</li> <li>Consejo: dos tercios de dosis en la mañana, un tercio de dosis en la noche</li> </ul>
Hidrocortisona, otros glucocorticoides	Insuficiencia suprarrenal aguda Insuficiencia de cortisol relacionada con enfermedad crítica (CIRCI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CIRCI refleja la producción inadecuada de cortisol o puede ocurrir con interrupción abrupta de glucocorticoides administrados</li> <li>Dosis altas de hidrocortisona intravenosa (50-100 mg/6 h) o se necesita una infusión constante de 10 mg/h</li> <li>Una alternativa es prednisona en 1 mg/kg/d</li> </ul>
Fludrocortisona (9 $\alpha$ -Fluorocortisol)	Reemplazo de mineralocorticoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de 0.05-0.2 mg/d</li> <li>Inicialmente se usa una dosis más baja y se valora hacia arriba según lo requieran la presión arterial, los niveles de renina en plasma y la respuesta a la postura erguida</li> <li>La fludrocortisona tiene una <math>t_{1/2} \geq 24</math> h por lo que las dosis divididas no son necesarias</li> </ul>
<b>Agentes antiinflamatorios: sistémicos</b>		
Prednisolona, metilprednisolona Dexametasona, budesonida Otros	A través del espectro de enfermedad inflamatoria Parto pretérmino (24-34 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis inicial alta reduciendo a dosis bajas en la terapia a corto plazo</li> <li>En terapia temprana-insomnio, aumento de peso, inestabilidad emocional</li> <li>Con dosis alta/terapia a largo plazo: psicosis, susceptibilidad incrementada a la infección, osteoporosis, osteonecrosis, miopatía, supresión del eje HPA</li> <li>Al cesar la terapia; hipocortisolismo agudo</li> <li>Consejo: vigilancia constante</li> </ul>
<b>Agentes antiinflamatorios: tópicos</b>		
Betametasona Hidrocortisona Beclometasona Dexametasona Acetónido de triamcinolona	Dermatitis, pénfigo, dermatitis atópica, vitiligo, psoriasis, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los esteroides fluorinados tienen mejor penetración en la piel que la hidrocortisona</li> <li>Los efectos se intensifican con el vendaje oclusivo</li> <li>Eventos locales adversos: atrofia, estrías y exacerbación de las enfermedades de la piel</li> <li>Consejo: los cosméticos para aclarar la piel incluyen corticosteroides y pueden producir graves eventos adversos</li> </ul>
<b>Agentes antiinflamatorios: oftálmicos</b>		
Dexametasona Acetónido de triamcinolona  Acetónido de fluocinolona (implante)	Enfermedad macular (degeneración, edema, oclusión de la vena retinal) Inflamación posoperatoria Lesión corneal Uveítis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comúnmente repetidos en intervalos de 3 meses</li> <li>Efectos adversos: glaucoma, formación de cataratas</li> <li>Contraindicaciones: glaucoma, infecciones oculares</li> </ul>
<b>Agentes antiinflamatorios: inhalados</b>		
Beclometasona, budesonida, ciclesónido, flunisolíido, fluticasona, mometasona, acetónido de triamcinolona	Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>El metabolismo rápido posabsorción en la sangre es la clave para la selectividad pulmonar y la menor incidencia de eventos adversos</li> <li>El uso permanente en los niños puede disminuir la velocidad del crecimiento sin comprometer la estatura final</li> <li>Consejo: ciclesónido, un profármaco convertido a desciclesónido activo en el pulmón tiene baja biodisponibilidad oral y menos supresión HPA</li> </ul>
<b>Agentes antiinflamatorios intranasales</b>		
Furoato de mometasona Furoato de fluticasona Propionato de fluticasona	Rinitis alérgica, rinosinusitis, rinoconjuntivitis, poliposis nasal, posoperatorio para cirugía de estenosis de ostia sinusal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actividad localizada potente, riesgo sistémico mínimo</li> <li>Consejo: evite el uso frecuente</li> </ul>
<b>Esteroides antiinflamatorios: intraarticulares</b>		
Hidrocortisona	Alivio de los dolores articulatorios	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos locales y sistémicos raros</li> <li>El éxito varía con la dificultad (p. ej., articulaciones planas vertebrales versus rodillas)</li> </ul>