



# UDRS

## Mi Universidad

### RESUMEN

*Michelle Roblero Álvarez*

*Cuarto parcial*

*Farmacología*

*Dr. Dagoberto Silvestre Esteban*

*Medicina Humana*

*3er Semestre*

*Grupo A*

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

## FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

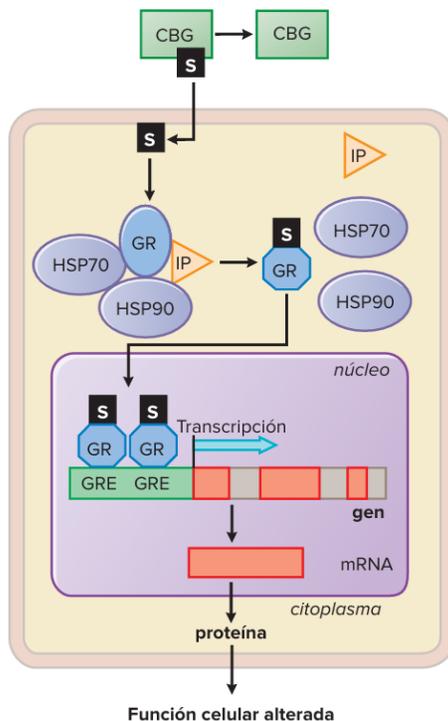
La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los corticosteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), que tienen 21 átomos de carbono, y los andrógenos, que tienen 19 carbonos. Las acciones de los corticosteroides se describieron como glucocorticoides (que reflejan su actividad reguladora del metabolismo de carbohidratos) y mineralocorticoides (lo que refleja su actividad reguladora del equilibrio electrolítico). En los humanos, el cortisol es el principal glucocorticoide y la aldosterona es el mineralocorticoide fisiológico.

### DEFINICIÓN:

Los **fármacos antiinflamatorios esteroideos**, también conocidos como **glucocorticoides**, son derivados sintéticos de las hormonas producidas por la corteza suprarrenal, específicamente el cortisol. Estos compuestos tienen potentes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, lo que los convierte en herramientas clave para tratar diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

### MECANISMO DE ACCIÓN:

Los corticosteroides se unen a proteínas receptoras específicas en tejidos blanco para regular la expresión de genes que responden a corticosteroides, cambiando así los niveles y el conjunto de proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco.



La figura muestra la vía molecular por la cual el cortisol (etiquetado S) entra en las células e interactúa con el GR para cambiar la conformación de GR (indicado por el cambio en la forma del GR), inducir la translocación nuclear de GR y activar la transcripción de los genes blanco. Los glucocorticoides también inhiben la expresión de ciertos genes, incluida la expresión de POMC por corticotropas. Aquí, GRE indica los GRE en el ADN que están unidos por GR, lo que proporciona especificidad a la inducción de la transcripción de genes por los glucocorticoides. Dentro del gen hay intrones (grises) y exones (rojos); la transcripción y el procesamiento del mRNA conducen al corte y la eliminación de intrones y al ensamblaje de exones en el mRNA.

Después de la unión al ligando, los GR se disocian de sus proteínas asociadas y se translocan al núcleo. Allí, interactúan con secuencias de ADN específicas llamados GRE, que proporcionan especificidad en términos de inducción de la transcripción génica por glucocorticoides. Los genes pueden ser activados o inhibidos por las interacciones GR-GRE. Los mecanismos mediante los cuales GR activa la transcripción son complejos y no se entienden completamente, pero implican la interacción con coactivadores transcripcionales y con las proteínas que componen el aparato de transcripción basal. En un ejemplo de inhibición transcripcional, los GR inhiben la transcripción de POMC mediante una interacción directa con un GRE en el promotor POMC, contribuyendo así a la regulación por retroalimentación negativa del eje HPA. Otros genes regulados negativamente por los glucocorticoides incluyen genes para COX-2, NOS inducible (NOS2) y citocinas inflamatorias. Algunos efectos inhibidores de los glucocorticoides, como la regulación descendente de la expresión de genes que codifican varias citocinas, colagenasa y estromelina, se han relacionado con interacciones proteína-proteína entre los GR y otros factores de transcripción (p. ej., NF- $\kappa$ B y AP-1) en lugar de los efectos negativos de los GR en los GRE específicos.

En las células epiteliales del riñón, el colon y las glándulas salivales, la aldosterona activa específicamente los MR frente a los niveles circulantes de glucocorticoides mucho más altos debido a la coexpresión de la isoenzima tipo II de 11 $\beta$ -HSD2. Esta enzima metaboliza los glucocorticoides.

#### CLASIFICACIONES:

- **Naturales:** Cortisol (hidrocortisona).
- **Sintéticos:**
  - **Glucocorticoides de acción corta:** Cortisona, hidrocortisona.
  - **Glucocorticoides de acción intermedia:** Fludrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona.
  - **Glucocorticoides de acción prolongada:** Betametasona, dexametasona.

#### EFFECTOS ADVERSOS:

- Anomalías de líquidos y electrolitos
- Hipertensión
- Hiperglucemia
- Mayor susceptibilidad a infecciones
- Úlceras pépticas
- Osteoporosis

- Miopatía
- Alteraciones del comportamiento
- Cata ratas
- Detención del crecimiento
- Hábito característico de sobredosis de esteroides, incluida la redistribución de grasa, estrías y equimosis

#### INDICACIONES:

- **Enfermedades inflamatorias agudas y crónicas:** Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y una variedad de trastornos vasculíticos, como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de células gigantes.
- **Enfermedades renales:** Pacientes con síndrome nefrótico secundario al cambio mínimo generalmente responden bien a la terapia con esteroides, y los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea en adultos y niños.
- **Reacciones alérgicas severas:** Anafilaxia, las manifestaciones de enfermedades alérgicas de duración limitada, tales como fiebre del heno, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis de contacto, reacciones a fármacos, picaduras de abeja, y edema angioneurótico puede ser suprimida por dosis adecuadas de los glucocorticoides dadas como suplementos a la terapia primaria.
- **Enfermedades pulmonares:** El uso de glucocorticoides en el asma bronquial y otras enfermedades pulmonares.
- **Enfermedades infecciosas:** Pacientes con sida con neumonía por *Pneumocystis carinii* e hipoxia moderada a intensa.
- **Enfermedades oculares:** Los glucocorticoides con frecuencia se usan para suprimir la inflamación en el ojo y pueden preservar la vista cuando se usan adecuadamente.
- **Enfermedades de la piel**
- **Enfermedades gastrointestinales:** Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn) que no responden a un tratamiento más conservador.
- **Enfermedades autoinmunes:** Enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Enfermedades hepáticas**
- **Malignidades:** Los glucocorticoides se usan en la quimioterapia de la leucemia linfocítica aguda y los linfomas debido a sus efectos antilinfocíticos. También se usan para controlar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, y para reducir las reacciones de hipersensibilidad y la retención de líquidos asociadas con la quimioterapia con taxanos.

- **Otras condiciones:** Asma bronquial, choque séptico, trasplantes de órganos, edema cerebral, sarcoidosis, trombocitopenia, destrucción autoinmune de eritrocitos, lesión de la medula espinal.

### DOSIFICACIÓN:

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

COMPUESTO	POTENCIALIDAD ANTIINFLAMATORIA	NA <sup>+</sup> - POTENCIALIDAD DE RETENCIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN <sup>a</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

## FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

### DEFINICIÓN:

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES o NSAID) utilizados para tratar la inflamación, el dolor y la fiebre. Los NSAID primero se consideran por clase, luego por grupos de agentes químicamente similares descritos con más detalle.

### MECANISMO DE ACCIÓN:

#### INHIBICIÓN DE LA CICLOOXIGENASA

Los principales efectos terapéuticos de los AINES derivan de su capacidad para inhibir la producción de PG. La primera enzima en la ruta sintética de la PG es la COX, también conocida como PG G/H sintasa. Esta enzima convierte AA en los intermediarios inestables PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> y conduce a la producción de los prostanoïdes, TxA<sub>2</sub> y una variedad de PG. La COX-1, expresada constitutivamente en la mayoría de las células, es la fuente dominante de prostanoïdes para funciones de mantenimiento, como la hemostasia. Por el contrario, la COX-2, inducida por citocinas, tensión por cizallamiento y promotores tumorales, es la fuente más importante de formación de prostanoïdes en la inflamación y tal vez en el cáncer. Sin embargo, ambas enzimas contribuyen a la generación de prostanoïdes autorreguladores y homeostáticos con funciones principales en la fisiología normal. La indiscriminada inhibición de prostanoïdes inflamatorios y homeostáticos por los AINES explica mecánicamente la mayoría de las reacciones adversas a esta clase de fármacos.

Mientras que las enzimas COX funcionales son homodímeros de secuencia, se configuran como heterodímeros conformacionales en los que una de las funciones de monómeros como la subunidad catalítica con hemo unido y el otro sin hemo, sirve como la subunidad alostérica. La mayoría de los AINES inhiben las subunidades catalíticas de COX-1 y COX-2. Sin embargo, la inhibición de COX-2 por naproxeno y flurbiprofeno se produce principalmente en la subunidad alostérica.

#### INHIBICIÓN IRREVERSIBLE DE LA CICLOOXIGENASA POR EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico acetila covalentemente las subunidades catalíticas de los dímeros de la COX-1 y de la COX-2, que inhiben irreversiblemente la actividad de la COX. Ésta es una importante distinción de todos los demás AINES porque la duración de los efectos del ácido acetilsalicílico se relaciona con la tasa de rotación de COX en diferentes objetivos hísticos. La importancia del cambio enzimático en la recuperación de la acción del ácido acetilsalicílico es más notable en las plaquetas, que, al ser anucleadas, tienen una limitada capacidad para la síntesis de las proteínas. Por tanto, las consecuencias de la inhibición de COX-1 de la plaqueta persisten durante la vida de la misma. La

inhibición de la formación de TxA<sub>2</sub> dependiente de la COX-1 de la plaqueta es acumulativa con dosis repetidas de ácido acetilsalicílico (apenas 30 mg/d) y toma 8-12 días (el tiempo de recambio plaquetario) para recuperarse por completo una vez que se ha detenido la terapia.

## INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA CICLOOXIGENASA 2

El uso crónico de los AINES está limitado por su poca tolerancia GI. Los inhibidores selectivos de COX-2 se desarrollaron para proporcionar una eficacia similar a los tradicionales AINES con mejor tolerancia GI. Seis de estos inhibidores de COX-2, los **coxibs**, fueron aprobados inicialmente para uso clínico: celecoxib, rofecoxib, val decoxib (aprobado en Estados Unidos) y profármaco parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

- **ÁCIDO ACETILSALISICILO Y OTROS SALICILATOS:**

**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. Otros salicilatos por lo general actúan en virtud de su ácido salicílico, que es un inhibidor relativamente débil de las enzimas COX purificadas. 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.

- **PARACETAMOL:**

**Mecanismo de acción** El paracetamol tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares a los del ácido acetilsalicílico, pero sólo efectos antiinflamatorios débiles. 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.

- **DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIONICO:**

**Mecanismo de acción** Los derivados de ácido propiónico son inhibidores no selectivos de la COX con acciones y efectos secundarios comunes a otros NSAID. Algunos de los derivados del ácido propiónico, en particular el naproxeno, tienen efectos inhibidores sobre la función de los leucocitos, y algunas pruebas sugieren que el naproxeno puede tener una eficacia ligeramente mayor con respecto a la analgesia y al alivio de la rigidez matutina. Este indicio de beneficio concuerda con la t<sub>1/2</sub> más prolongada del naproxeno en comparación con otros derivados de ácido propiónico.

## CLASIFICACIONES:

Los AINES se clasifican mecánicamente como:

- AINES no selectivos de isoforma, que inhiben la COX-1 y la COX-2
- AINES selectivos de COX-2.

Por lo general los AINES son:

- Competitivos
- No competitivos
- Inhibidores reversibles combinados de las enzimas COX.
  - ✚ El ácido acetilsalicílico (ASA) es un inhibidor no competitivo e irreversible porque acetila las isozimas en el canal de unión al AA.
  - ✚ El acetaminofén, que es antipirético y analgésico, pero en gran parte desprovisto de actividad antiinflamatoria, actúa como un inhibidor reversible no competitivo mediante la reducción del sitio de peróxido de las enzimas.

## EFFECTOS ADVERSOS:

TABLA 38-1 ■ Algunos efectos adversos de los NSAID <sup>a</sup>	
SISTEMA	MANIFESTACIONES
Gastrointestinal	Dolor abdominal, sangrado, estreñimiento, diarrea, dispepsia, disfagia, eructos, <sup>b</sup> estenosis esofágica/ulceración, esofagitis, flatulencia, gastritis, hematemesis, <sup>b</sup> melena, <sup>b</sup> náuseas, odinofagia, perforación, pirosis, estomatitis, úlceras, vómitos, xerostomía <sup>b</sup>
Plaquetas	Activación de la plaqueta inhibida, <sup>b</sup> propensión a hematomas, <sup>b</sup> aumento del riesgo de hemorragia, <sup>b</sup> disfunción de las plaquetas, <sup>b</sup> trombocitopenia <sup>b</sup>
Renal	Azotemia, <sup>b</sup> cistitis, <sup>b</sup> disuria, <sup>b</sup> hematuria, hiponatremia, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, <sup>b</sup> oliguria, <sup>b</sup> poliuria, <sup>b</sup> insuficiencia renal, necrosis papilar renal, proteinuria, retención de sal y agua, hipertensión, empeoramiento de la función renal en pacientes cardíacos/cirróticos, ↓ efectividad de antihipertensivos y diuréticos, hipercaliemia, <sup>b</sup> ↓ excreción de urato (especialmente con ácido acetilsalicílico)
Cardiovascular	Edema, <sup>b</sup> insuficiencia cardíaca, <sup>c</sup> hipertensión, MI, <sup>c</sup> palpitaciones, <sup>b</sup> cierre prematuro del conducto arterioso, taquicardia sinusal, <sup>b</sup> accidente cerebrovascular, <sup>b</sup> trombosis, <sup>c</sup> vasculitis <sup>b</sup>
Neurológico	La anorexia, <sup>b</sup> ansiedad, <sup>b</sup> meningitis aséptica, confusión, depresión, mareos, somnolencia, <sup>b</sup> dolor de cabeza, insomnio, <sup>b</sup> malestar general, <sup>b</sup> parestesias, tinnitus, convulsiones, <sup>b</sup> síncope, <sup>b</sup> vértigo <sup>b</sup>
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, <sup>b</sup> anemia hemolítica, <sup>b</sup> leucopenia <sup>b</sup>
Hepático	Enzimas elevadas, hepatitis, insuficiencia hepática, <sup>b</sup> ictericia
Dermatológico	Diaforesis, <sup>b</sup> dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, <sup>b</sup> prurito, púrpura, <sup>b</sup> erupción, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica de la epidermis, urticaria
Respiratorio	Disnea, <sup>b</sup> hiperventilación (salicilatos)
Otro	Alopecia, <sup>b</sup> visión borrosa, <sup>b</sup> conjuntivitis, <sup>b</sup> epistaxis, <sup>b</sup> fiebre, <sup>b</sup> pérdida de la audición, <sup>b</sup> pancreatitis, <sup>b</sup> parestesias, alteraciones visuales, <sup>b</sup> aumento de peso <sup>b</sup>

## INDICACIONES:

Los NSAID son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol, que es antipirético y analgésico, pero está desprovisto en gran medida de actividad antiinflamatoria.

- **Inflamación:** Los NSAID proporcionan un alivio sintomático del dolor y la inflamación asociada con trastornos musculoesqueléticos, como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Algunos NSAID están aprobados para el tratamiento de espondilitis anquilosante y la gota.
- **Dolor:** Los AINES son efectivos contra el dolor inflamatorio de intensidad baja a moderada. Aunque su eficacia máxima es generalmente menor que la de los opiáceos, los AINES carecen de los efectos adversos no deseados de aquellos en el CNS. El tratamiento para el dolor menstrual con NSAID ha tenido un éxito considerable porque los calambres y otros síntomas de dismenorrea se producen por el lanzamiento de PGs por el endometrio durante la menstruación. Los NSAID se usan comúnmente para tratar los ataques de migraña y se pueden combinar con medicamentos como los triptanos o con antieméticos para ayudar al alivio de las náuseas asociadas. En general, los NSAID carecen de eficacia en el dolor neuropático.
- **Fiebre:** La terapia antipirética está reservada para pacientes en quienes la fiebre en sí misma puede ser perjudicial y para aquellos que experimentan un alivio considerable cuando la fiebre está bajando. Los NSAID reducen la fiebre en la mayoría de las situaciones, pero no las variaciones circadianas en la temperatura o el aumento en respuesta al ejercicio o al aumento de la temperatura ambiente.
- **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. A la inversa, la infusión de análogos de prostanoïdes mantiene la permeabilidad del conducto después del nacimiento.
- **Cardioprotección:** Se considera que la supresión permanente de la formación de TxA2 plaquetario es la base del efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. El ácido acetilsalicílico reduce en 20-25% el riesgo de eventos vasculares graves en pacientes de alto riesgo (p. ej., aquellos con infarto de miocardio previo). La reducción de los ictus trombóticos subsecuentes es de alguna forma menor, alrededor de 10-15%.
- **Otros usos:** mastocitosis sistémica, tolerabilidad a la niacina, síndrome de Bartter, quimio prevención del cáncer.

## DOSIFICACIÓN:

### AINES: SALICILALOS, PARACETAMOL Y DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

CLASE/ FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	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 (3-50%); 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, salpulado)	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

CLASE/FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Diclofenaco	Máximo $C_p$ , 1 h; versión extendida, 5 h Unión a proteínas, 99% Metabolito, glucurónido y sulfuro (renal 65%, bilis 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

## AINES REPRESENTATIVOS: FENAMATOS Y DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

CLASE/ FÁRMACOS	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
<b>Fenamatos</b>				
Ácido mefenámico	Máximo $C_{pv}$ 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 $C_{pv}$ 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 $C_{pv}$ 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 glucurónidos $t_{1/2}$ , 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 $C_{pv}$ 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 $C_{pv}$ 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 $C_{pv}$ 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 $C_{pv}$ ~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

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

### AINES 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 las jóvenes; se desconoce si hay excreción en la leche materna	—
<b>NSAID diaril 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 metahe-moglobinemia; 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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (Eds.). (2018). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (13th ed.). McGraw-Hill Education.