



**Mi Universidad**

## **Fármacos Antiinflamatorios**

*Alexander Gómez Moreno*

*Parcial IV*

*Farmacología*

*Dr. Dagoberto Silvestre Esteban*

*Medicina Humana*

*Tercer Semestre*

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

## FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Los fármacos antiinflamatorios son fármacos que ayudaran a reducir la inflamación, por lo que debemos de saber que esta es una respuesta fisiológica a una lesión o infección tisular, donde puede ser aguda o crónica. En el caso de la inflamación aguda es la que proporcionara protección después de la lesión e infección del tejido al restringir el daño en el sitio localizado, que a su vez tiene 5 puntos cardinales, que describen esta respuesta, que son: rubor, tumor, calor, dolor y perdida de la función. Y en la inflamación crónica será la consecuencia de la exposición continua al antígeno invasor, que se puede deber a la persistencia de patógenos, enfermedades autoinmunes.

Por otro lado debemos saber que la inflamación empezara por un estímulo nocivo que puede ser físico, químico o biológico, este estímulo será detectado por las células residentes del sistema inmune, por lo consiguiente se desencadenara la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, citocinas y leucotrienos, los cuales harán cambios característicos de la inflamación. Un componente esencial de esta respuesta es la cascada del ácido araquidónico, ya que entenderemos el mecanismo de acción de estos fármacos; primero empieza la liberación del ácido araquidónico, que se encuentra en las membranas celulares compuestas por fosfolípidos, pero para que este se libere se necesita de la enzima Fosfolipasa A2, que será la encargada de liberar el ácido araquidónico al citoplasma. Una vez que el ácido araquidónico es liberado este tiene que ser metabolizado, por lo que tendrá dos vías, una es la vía de las lipooxigenasas (LOX) donde producirá leucotrienos y lipoxinas; por otra parte la segunda vía que es la de las ciclooxigenasas (COX) que producirá prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos que son mediadores inflamatorios y vasculares importantes, este proceso es catalizado por enzimas como la COX 1 (fisiológica), COX 2 (patológica) y COX 3.

Tenemos que los fármacos antiinflamatorios se dividirán en dos grandes grupos que son: los fármacos antiinflamatorios esteroideos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), donde cada uno tendrá diferente mecanismo de acción, indicaciones y características, que los hacen útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Hablando de los fármacos esteroideos, primero debemos saber que los esteroides son sintetizados por la glándula suprarrenal y tendremos corticosteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), en este caso abordaremos el glucocorticoide principal en el ser humano, que es el cortisol, que tiene diversas funciones como regular el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, y potencian la acción de otras hormonas. Entonces los fármacos corticoesteroides son derivados del cortisol o sintéticos que sin versiones modificadas químicamente del cortisol. En su mecanismo de acción tendremos que serán transportados en la sangre por la CBG (Corticoid Binding Globulin) y albumina, luego estos se unen a receptores intracelulares asociados a proteínas de choque térmico (HSP90, HSP70), que esto prepara al receptor para activar o inhibir genes en el núcleo; una vez ya en el núcleo los corticoesteroides actúan como factores de transcripción, aumentando o disminuyendo la expresión de genes relacionados con procesos inflamatorios, inmunológicos y metabólicos. Pasando a su metabolismo donde será hepático e implicará dos fases: en la oxidación con la enzima 11 B-Hidroxiesteroide deshidrogenasa que puede oxidarlos o reducirlos; y en la conjugación, con enzimas como la UDP glucoroniltransferasa y sulfotransferasas que crean metabolitos hidrosolubles para su eliminación. Cabe mencionar que a través de este metabolismo se producen sustancias para inhibir la Fosfolipasa A2 que es la diana terapéutica de los esteroides. Algunas sustancias antiinflamatorias que son inducidas por los corticosteroides son la Lipocortina-1 (inhibe la Fosfolipasa A2), IL-10 (suprime la activación inmune) y el inhibidor de IKB ( evita la activación de NF-KB).

Su clasificación consta de acción corta (8-12 horas), fármacos como la hidrocortisona y cortisona; de acción intermedia (12-36 horas), fármacos como prednisona, prednisolona, meprednisona y metilprednisolona; y de acción prolongada (> 36 horas), fármacos como la dexametasona y betametasona.

Comenzando con la cortisona, este será un corticoesteroide de origen natural, esta puede administrarse por vía oral, intramuscular o tópica. Esta se distribuye uniéndose a proteínas plasmáticas, principalmente por la CBG y en menor grado a la albumina; tiene una vida media de 60-90 minutos y se distribuye ampliamente a los tejidos. Es un profármaco que se convierte en hidrocortisona en el hígado por la enzima 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, donde una vez activa su metabolismo ocurre en el hígado a través de conjugación con glucuronidos y sulfatos; y se elimina a través de la orina en forma de metabolitos inactivos conjugados. La cortisona estará indicada para condiciones inflamatorias e inmunológicas, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, en alergias graves, insuficiencia suprarrenal, enfermedades pulmonares y tratamiento paliativo en neoplasias. En cuanto a sus dosis tenemos que la oral (25-300 mg/día), intramuscular (25-50 mg cada 12-24 horas), y tópica (depende de la concentración del preparado y del área, 1-2%). Y algunos efectos adversos dependerán de la dosis, duración del tratamiento y vía de administración, algunos podrían ser supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, hiperglucemia, osteoporosis, hipertensión, retención de líquidos, supresión inmunológica, entre otros.

La prednisona es un glucocorticoide sintético, derivado de la cortisona, esta es administrada por vía oral, tiene una biodisponibilidad de 70-80 %, esta se une a proteínas plasmáticas principalmente a la globulina y la albumina, al igual es un profármaco que se metaboliza en el hígado por la acción de la 11B- hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, transformándose en su forma activa (prednisolona), y pues se elimina por los riñones como metabolitos inactivos conjugados con glucuronido o sulfato. Cabe mencionar que es el fármaco de primera línea para tratamiento post-transplante, también indicada para enfermedades autoinmunes. Su dosis es de 5-60 mg/día según la enfermedad. Y algunos efectos adversos que puede generar son miopatías, osteoporosis, hipertensión, síndrome de Cushing, entre otros.

La betametasona es un glucocorticoide sintético derivado de la prednisolona, con una alta potencia inflamatoria, se puede administrar por vía oral, tópica, intramuscular e intraarticular; esta se unirá a proteínas plasmáticas como la albumina y transcortina; se metaboliza principalmente en el hígado a través de enzimas microsomales, su metabolismo es lento lo que le permite su larga duración de acción; y se elimina principalmente en los riñones en forma de metabolitos inactivos conjugados. Esta indicado para bursitis, tendinitis, artritis reumatoide, al igual para la maduración pulmonar. Respecto a sus dosis tenemos que la oral ( de 0.5-9 mg/día), intramuscular (4-12 mg cada 1-2 semanas y en maduración pulmonar de 12 mg cada 24 horas por dos días), y la tópica ( una capa fina en la zona afectada 1-2 veces al día).

La dexametasona también es un glucocorticoide sintético derivado de la prednisolona, de alta potencia inflamatoria. Se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular, intraarticular y oftálmica. En el plasma, se une a proteínas como la albumina y transcortina. Su metabolismo ocurre principalmente en el hígado a través de enzimas microsomales, y su eliminación es renal. Esta indicado para enfermedades inflamatorias, shock séptico, edema cerebral, insuficiencia suprarrenal y maduración pulmonar. En cuanto a sus dosis en la oral (0.5-10 mg/día), intravenosa o intramuscular ( 4-20 mg según la condición), intraarticular (0.4-4 mg según la articulación, y para la maduración pulmonar (6 mg cada 12 horas por 2 días).

Por otra parte hablando de los AINES será un grupo heterogéneo de fármacos con propiedades antipiréticas, analgésicas, antiinflamatorias y antiagregante plaquetario. Pueden ser administrados por vía oral, inyectable, rectal o local. Su acción

principal se realiza a nivel periférico, con su mecanismo de acción principal que es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Entonces el mecanismo de acción de los AINES se va a basar en inhibir las enzimas ciclooxigenasas (COX), que son las responsables de la síntesis de prostaglandinas, mediadoras del dolor, la inflamación y la fiebre. En general estos fármacos se absorben completamente en administración oral, tienen escasa dependencia del aclaramiento hepático y del fenómeno del primer paso; estos a su vez se unen con alta afinidad a la albumina, lo que les proporciona su vida media. Y su excreción es renal-biliar.

Podemos clasificarlos por vida media que incluye: menor de 5 horas (fármacos como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, ketoprofeno); de 5 a 15 horas (fármacos como diflunisal, naproxeno y metamizol); mayor a 15 horas (fármacos como piroxicam, tenoxicam, entre otros). También se pueden clasificar por su potencia antiinflamatoria: analgésicos pero insignificante antiinflamatorio (fármacos como paracetamol), analgésicos y antiinflamatorios moderados (fármacos como ibuprofeno, diclofenaco, entre otros), analgésicos y antiinflamatorios potentes (fármacos derivados de salicilatos, pirazolonas, indólicos, entre otros). Y su clasificación por acción sobre las isoenzimas COX: inhibidores no selectivos (ácido acetilsalicílico, paracetamol, derivados del ácido propiónico, derivados enólicos, entre otros), inhibidores selectivos COX2 (Celecoxib, rofecoxib, meloxicam, entre otros).

Los derivados del ácido salicílico, como el salicilato sódico, salicilato de metilo, salsalato, diflunisal, ácido acetilsalicílico. Generalmente estos se absorben en el estómago, en la porción alta del intestino, obtienen su concentración máxima en una hora; se distribuyen a tejidos corporales, cruzan la barrera placentaria. Se eliminan a través de la orina. Estos tienen acciones farmacológicas como la antipirética, analgésica, antiinflamatoria, metabólicas, urinaria y sanguínea. Al igual pueden causar algunos efectos adversos como el síndrome de Reye, efectos gastrointestinales, efectos renales e hipersensibilidad. Ahora hablando específicamente del ácido acetilsalicílico, tendrá una potencia analgésica moderada, y será ideal para dolores leves a moderados. En cuanto a su absorción será rápida por vía oral; se puede distribuir en líquidos extracelulares y puede atravesar la barrera hematoencefálica, y a su vez tiene una alta unión a proteínas como la albumina; su metabolismo se lleva a cabo en el hígado, donde se hidroliza a ácido salicílico, por conjugación con glicina y glucoronido; y su eliminación es renal como ácido salicílico libre o conjugado. Su mecanismo de acción se lleva a cabo por la inhibición de las ciclooxigenasas (COX1 y COX2) ya que las inhibe irreversiblemente mediante acetilación, así disminuyendo la síntesis de prostaglandinas; también tiene un mecanismo antiagregante plaquetario, ya que inhibe irreversiblemente la COX 1 en las plaquetas, bloqueando la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, el efecto dura toda la vida de la plaqueta, aproximadamente entre 7 y 10 días. Este fármaco es dosis dependiente, ya que a dosis bajas (75-100 mg/día), funciona como antiagregante plaquetario; a dosis moderadas (300-600 mg cada 4-6 horas), funciona como analgésico y antipirético; y a dosis altas (3-4 g/día), funciona como antiinflamatorio. Está indicado a dosis bajas en prevención cardiovascular, como prevención para infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular y síndrome coronario agudo; a dosis moderadas para el tratamiento de dolor leve a moderado, como dolor muscular, cefalea, fiebre; y en dosis altas para la fiebre reumática y artritis reumatoide.

Los derivados del paraminofenol como el paracetamol que funciona únicamente como analgésico y antipirético, ya que no tiene propiedades antiinflamatorias. Es de absorción rápida en el intestino delgado, aunque la velocidad depende del vaciado gástrico; también se difunde bien a los tejidos y atraviesa barreras; es metabolizado por el hígado, y su excreción es renal. Como se mencionó anteriormente tiene acciones antipiréticas y analgésicas, es capaz de reducir la síntesis de

prostaglandinas cuando hay escasa concentración de peróxidos, como ocurre en el cerebro así reduciendo el dolor y la fiebre, y en dosis terapéuticas no produce efectos cardiovasculares. La dosis terapéutica en adultos es de 300 a 1,000 mg cada 4-6 horas, sin exceder los 4 gr al día, y para niños de 10-15 mg/kg cada 4-6 horas, con un máximo de 60-75 mg/kg/día. Aunque como efectos adversos puede producir alergias como urticaria, intoxicación aguda con necrosis hepática grave y raramente toxicidad hemática.

Los derivados de las pirazonas son fármacos no esteroideos, pero estos se han dejado de usar ya que tiene un riesgo de producir agranulocitosis, dentro de este grupo se encuentran: fenilbutazona, oxifenbutazona, propifenazona y dipirona. Estos fármacos se absorben muy bien por vía oral, se distribuyen por el cuerpo a través de la circulación sanguínea y se unen a proteínas, son metabolizados en el hígado y se eliminan sus metabolitos y el fármaco, principalmente por los riñones. Cada uno tiene diferentes acciones farmacológicas en el caso del metamizol y propifenazona son antitérmicos y analgésicos, aunque el metamizol también tiene un efecto relajante de la fibra muscular; la propifenazona se usa como analgésica y antipirético infantil, y la fenilbutazona tiene buena actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, y se puede usar cuando no hay respuesta a otros AINES pero considerando el riesgo-beneficio. Sobre sus efectos adversos encontramos el mas grave pero menos incidente que es la agranulocitosis y anemia aplástica, tienen toxicidad gástrica y agregación plaquetaria, el riesgo aumenta con personas de edad avanzada y aumenta con la dosis.

Los derivados del ácido propiónico son ampliamente utilizados debido a su capacidad para reducir el dolor, la fiebre y la inflamación. En estos se encuentran el ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno. Estos medicamentos se absorben bien por vía oral, se distribuyen por el cuerpo a través de la circulación sanguínea y se unen a proteínas plasmáticas; su metabolismo se lleva a cabo en el hígado y es excretado principalmente por los riñones. Cada uno tiene diferentes acciones farmacológicas, donde el naproxeno e ibuprofeno son utilizados como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos; el ketoprofeno es útil para los dolores musculoesqueléticos e inflamaciones agudas. En cuanto a sus efectos adversos, encontramos que pueden causar irritación gástrica, úlceras y sangrados gastrointestinales, y en casos raros disfunción hepática.

Los derivados del ácido acético, dentro de los cuales encontramos inolacéticos (indometacina, etodolaco); los pirrolacéticos (tolmetina, ketorolaco y sulindaco); los fenilacéticos (diclofenaco y alclofenaco); y los naftilacéticos (nabumetona). Estos se absorben bien por vía oral, se unen a proteínas plasmáticas, se metabolizan en el hígado y se eliminan por los riñones. En el caso del diclofenaco tiene actividad uricosúrica con cierta especificidad para inhibir la COX 2, y se utiliza como antiinflamatorio en la artritis y artrosis, así como analgésico en posoperatorios, tendinitis, entre otros. Aunque pueden poseer efectos adversos como irritación gástrica, daño renal y hepático, principalmente por uso prolongado.

Los derivados del ácido enólico conocidos como oxicams tienen potente acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética, dentro de estos se incluyen el piroxicam, meloxicam y tenoxicam. Estos fármacos tienen una larga vida media, por lo cual su administración es una sola dosis diaria. Se absorben bien por vía oral, se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, se metabolizan en el hígado y se eliminan mayormente por los riñones, y en menor medida por las heces. Se utilizan para tratamiento en la artritis reumatoide y osteoartritis. Pueden producir efectos secundarios como síntomas gastrointestinales, y algunos menos frecuentes como mareos, cefaleas, somnolencia, insomnio, entre otros.

Y por ultimo los inhibidores de la COX 2, conocidos como Coxibs, que son fármacos diseñados para inhibir selectivamente a la COX 2, aunque también entran los oxicams e indolacéticos, estos reducen la inflamación y el dolor, con un menor riesgo gastrointestinal. Dentro de los coxibs se encuentra el celecoxib, etoricoxib y parecoxib. Estos fármacos se absorben bien por vía oral, se metabolizan en el hígado a través del CYP450, y se eliminan por orina y heces. Estos están indicados para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y dolor agudo, aunque su uso prolongado aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Todos estos fármacos tanto esteroideos como no esteroideos, serán fundamentales en el manejo de diversas enfermedades. Ya que las características de cada fármaco que poseen serán ideales para diferentes padecimientos. Por lo cual vemos su importancia.

## REFERENCIAS

1. Brunton L., Hilal-Dandan R., Knollmann B. (2019). Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13ª edición.