



# Mi Universidad

## Resumen.

*Daniela Montserrath López Pérez.*

*Resúmenes antiinflamatorios.*

*4to parcial.*

*Farmacología I.*

*Dr. Dagoberto Silvestre Esteban.*

*Medicina Humana.*

*Tercer semestre, grupo "C".*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 12 de diciembre del 2024.*

## Introducción.

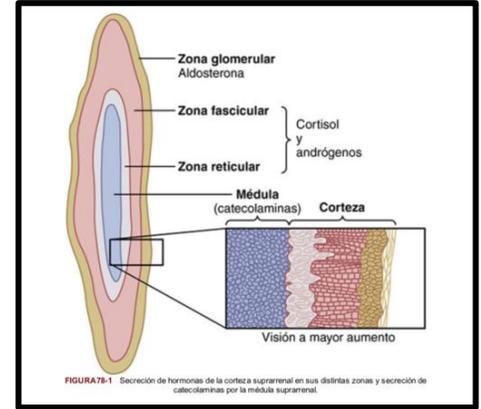
Los antiinflamatorios son fármacos que nos ayudaran en varias situaciones con respecto a la salud de los pacientes, son de una gran variedad y de gran utilidad, es necesario conocerlos para poder utilizarlos de manera correcta y en las situaciones que se ameriten.

## Corticoesteroides.

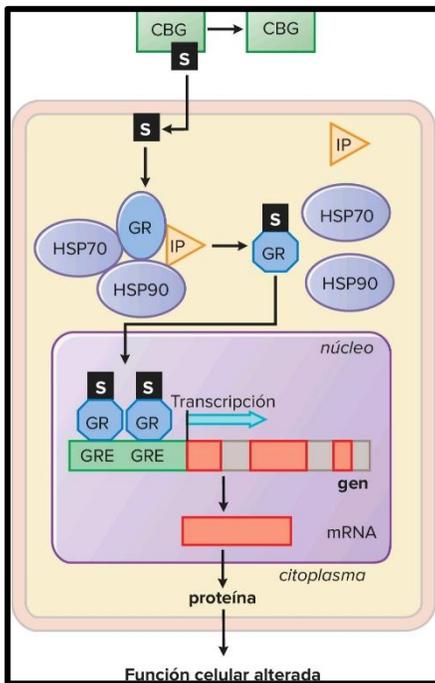
Los corticoesteroides son hormonas sintéticas o naturales derivadas del córtex suprarrenal. Imitan los efectos de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales. Se utilizan ampliamente en medicina por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.

Los fármacos esteroideos tienen varias funciones como antiinflamatorias, inmunosupresoras y metabólicas. Es necesario que tengamos en cuenta que los corticoesteroides también pueden ser producidos en nuestro cuerpo, estos se producen en las glándulas suprarrenales y el de más relevancia para este tema es el cortisol.

El mecanismo de acción de los glucocorticoides se basa en alterar la



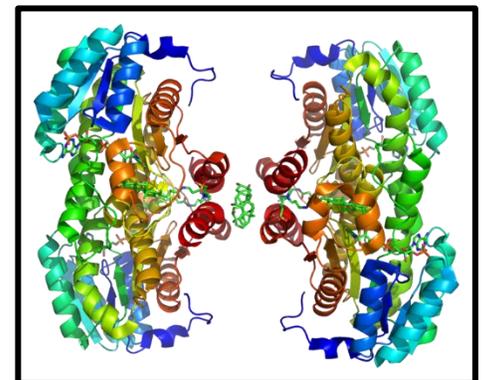
transcripción de genes específicos. Antes de iniciar con los cambios transcripcionales, es necesario que el ligando (en este caso el fármaco), entre en la membrana celular, esto lo realiza con ayuda de un transportador citoplasmático, estos son receptores de esteroides nucleares de transcripción (GR), se da una translocación al núcleo, al unirse los esteroides + GR, el GR se disocia de sus proteínas asociadas, posteriormente este complejo migra al núcleo. Ya en el núcleo se da una regulación de la expresión génica. El GR unido a ligando, interactúa con secuencias de ADN específicas (GRE). Y se da la transcripción de genes, estos pueden activarse o inhibirse (COX-2).



El 90% del fármaco absorbido se une a proteínas específicas, como la Corticoid Binding Globulin (CBG) o transcortina, y la albúmina. Este transporte proteico asegura una distribución adecuada en el organismo. El metabolismo de los glucocorticoides ocurre principalmente en el hígado y comprende tres etapas clave:

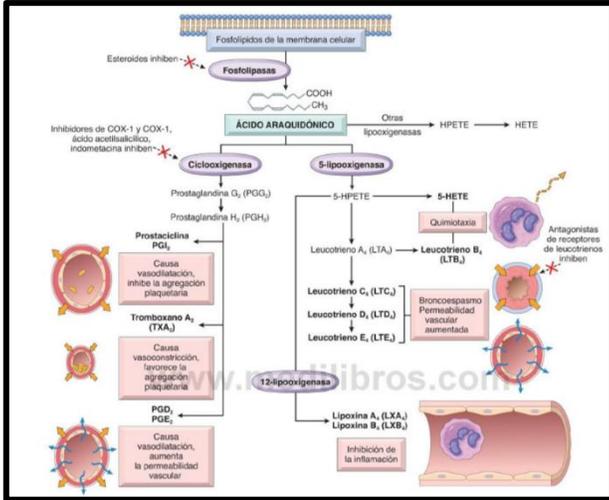
1. Reducción: Las enzimas 5 $\beta$ -reductasa y 5 $\alpha$ -reductasa convierten los glucocorticoides en metabolitos inactivos.

2. Oxidación y reducción reversible: La enzima 11 $\beta$ -HSD tipo 1 puede activar o inactivar esteroides. Por ejemplo, convierte la prednisona en su forma activa, prednisolona.



3. Conjugación: En esta etapa, las enzimas UDP-glucuroniltransferasa y sulfotransferasas crean metabolitos hidrosolubles que pueden ser eliminados del organismo.

Los efectos que tienen los corticoesteroides en el organismo son inmunosupresores y antiinflamatorios, Inhiben la transcripción de genes que codifican para citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y quimiocinas. Esto ocurre al bloquear factores de transcripción como NF- $\kappa$ B y AP-1, que son esenciales para la activación de genes inflamatorios. Inducen la expresión de genes antiinflamatorios como: Lipocortina-1 (anexina-1): inhibe la fosfolipasa A2, reduciendo la síntesis de ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas y leucotrienos. IL-10: una citocina antiinflamatoria que suprime la activación inmune. Inhibidor de I $\kappa$ B: evita la activación de NF- $\kappa$ B.



Clasificación de los corticoesteroides es la siguiente:

**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

<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.

## Antiinflamatorios no esteroideos (AINE´S).

Los antiinflamatorios no esteroideos están conformados por una gran variedad de fármacos, debiendo cumplir ciertos criterios para poder ser parte de esta familia, las características a seguir de estos fármacos son del ser antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos, pero pese a estas reglas, existen ciertos fármacos que son parte de esta familia que no cumplen con dichas características, aun así, se les considera como AINE´S ya que comparten el mismo mecanismo de acción. La acción principal de estos fármacos se da a nivel periférico, actuando en diversos niveles. Su vía de administración puede ser oral, inyectable, rectal y local. Con respecto a la escalera analgésica de la OMS, se utilizan en los 4 niveles con ayuda de otros fármacos, de igual manera es común que las personas se automediquen con estos medicamentos. El mecanismo de acción de los AINE´S consiste en la inhibición de las ciclooxigenasas que forman parte de la cascada del ácido araquidónico, por ende, también se encargan de la inhibición de la producción de prostaglandinas y tromboxanos. Esta inhibición puede ser de manera reversible (como sería el caso del paracetamol), competitiva (como el ibuprofeno) o irreversible (en caso de la aspirina). Con respecto a su farmacocinética, se absorben rápido en la mucosa gastrointestinal ya que son muy liposolubles y al estar en un medio ácido y tener un pH ácido su absorción es mayor tomando en cuenta la fórmula de Henderson-Hasselbach, por ende, la mejor vía de administración es la oral, se unen a proteínas plasmáticas con alta afinidad a la albúmina, se distribuyen hacia todos los tejidos, se metabolizan en el hígado, y pueden ser de fase I (por la familia de los citocromos P450) o de fase II, el 70% de la excreción es renal y lo restante es eliminado por las heces. Algunas ventajas de los AINE´S es que no producen depresión respiratoria, no producen dependencia y no desarrollan tolerancia. Entre las desventajas

encontramos que realizan un daño mayor en la mucosa gastrointestinal. Si se tiene un uso prolongado de los AINE´S, tendremos consecuencias graves como gastritis, ulceraciones, daño hepático, hemorragias gastrointestinales, insuficiencia renal o daño renal.

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, hipercalemia, <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>

A los AINE'S los podemos clasificar de 3 formas, por su potencia antiinflamatoria, por su vida media y por la acción que realizan en las COX'S. Con respecto a la potencia antiinflamatoria, consideramos al paracetamol como de muy baja potencia, a los derivados del ácido propiónico, a los del ácido antranílico y a los del ácido acarilacético como de potencia moderada y de alta potencia tenemos a los salicilatos, a los derivados de las pirazolonas, los derivados indólicos y la indometacina. En relación a su vida media los clasificamos como aquellos de vida corta (<5 hrs.) como el caso de la Aspirina, el paracetamol, el ibuprofeno, el diclofenaco, el ácido mefenámico, el ketoprofeno, la indometacina y el nimesulide, de vida media moderada (5-15 hrs.) tenemos al diflunisal, al flurbiprofen, al naproxeno, al celecoxib y el metamizol, y de larga duración (>15 hrs.) contamos con el piroxicam, el tenoxicam, entre otros. Asimismo, la clasificación que más nos interesa y en la que vamos a profundizar más es aquella con respecto a la acción que realizan en las COX'S, la inhibición de estas pueden ser selectivas y no selectivas, cuando la inhibición es selectiva la acción sucede en la COX-2. Entre los fármacos que son inhibidores no selectivos de las ciclooxigenasas encontramos a los derivados del ácido salicílico, a los derivados del paraaminofenol, los derivados de las pirazolonas, a los derivados de ácido propiónico, los derivados del ácido acético, a la familia de los oxicam y a los derivados del ácido antranílico y con respecto a los fármacos que son selectivos a la COX-2, encontramos al Meloxicam que pertenece a la familia de los oxicam, a la Nimesulida que pertenece a las Sulfoanilidas, al etadolaco y la familia de los coxibis como el celecoxib o el refecoxib. Haremos énfasis en ciertos fármacos ya que son de mayor relevancia médica y terapéutica, como es el caso del ácido acetilsalicílico, también conocido como aspirina por su nombre comercial, proveniente de la planta del Sauce blanco, derivado del ácido salicílico, de administración oral, con buena absorción en el estómago, de biodisponibilidad rápida y completa, se une en un 99.6% a proteínas, este fármaco cruza las barreras fisiológicas como la placentaria, con una semivida de 20 minutos aproximadamente y para su excreción se da a partir de la orina, 10% como ácido salicílico libre, 75% como ácido salicilurico, otros 10% como glucurónicos fenólico salicílico y 5% como acilo. Consta con 2 tipos de metabolismo, una hidrólisis que se da por hidrolasas y el otro por reacciones de fase 2 como la glucoronidación o la conjugación, deshaciéndose de su metabolito activo. El principal metabolito activo de la aspirina es el ácido



salicílico. Tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y antiplaquetarios, siendo utilizado mayormente por este último. Con respecto a los efectos antipiréticos son eficaces y disminuye de manera rápida. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las ciclooxigenasas de manera irreversible, por ende, inhibirá a la COX-1 que de forma fisiológica esta en las plaquetas, esto provocara la inhibición de tromboxano A2 y no se dé la coagulación, por eso es un antiagregante plaquetario muy eficaz. Mientras más baja es la dosis de aspirina más afinidad tiene por la COX-1. Las dosis bajas de aspirina son: 75-150mg/día, las dosis altas son: 3 a 4g/día. La dosis letal de aspirina es de 500mg por el peso de la persona. Son clasificación C en el embarazo. Entre las reacciones adversas de los salicilatos encontramos efectos gastrointestinales, hipersensibilidad, efectos renales. el cierre prematuro del conducto arterioso al tercer trimestre de

embarazo, así mismo causa el síndrome de Reye. La aspirina es un fármaco dosis dependiente. Este recomendado en la enfermedad de Kawasaki. Otro fármaco de vital importancia es el paracetamol, también llamado acetaminofén, derivado del paraaminofenol, no es considerado un AINE porque no tiene la capacidad de anti inflamar ya que actúa a nivel del sistema cannabinoide, actúa a nivel de la COX-3 que se encuentra a nivel del sistema nervioso central y no tiene una acción periférica como tal. Es un fármaco eficaz como analgésico y antipirético, pero no posee una acción antiinflamatoria, es considerado un fármaco seguro, se absorbe con rapidez en el intestino delgado porque tiene un pH más alcalino. Se une muy bien a proteínas plasmáticas y pasa muy bien las barreras fisiológicas. El principal metabolito del paracetamol es el N-Araquidonilfenolamina que se excreta a nivel renal. Entre las reacciones adversas encontramos las alergias, la intoxicación aguda con necrosis hepática grave y la toxicidad hemática. La dosis toxica leve para paracetamol es: 4gramos. La dosis letal es de: 7 a 12 gramos. El antídoto en caso de intoxicación por paracetamol es la N-acetilcisteína.

TABLA 38-2 ■ NSAID: salicilatos, paracetamol y derivados del ácido acético			
CLASE/ FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS
<b>Salicilatos</b>			
Ácido acetilsalicílico	Máximo $C_p$ , 1 h Unión a proteínas, 80-90% Metabolito, ácido salicílicúrico $t_{1/2}$ 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)

<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 4000 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

### Conclusión.

Los fármacos antiinflamatorios serán de gran utilidad en el día a día del médico, es por eso que es necesario que aprendamos a utilizarlos y manejarlos de una manera correcta.

## Referencias.

1. Goodman, L. S., & Gilman, A. (2019). Las bases farmacológicas de la terapéutica 13ª edición. Mc Graw Hill.

