



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA  
"ANALISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS QUE  
SE PRESENTAN CON ANTIINFLAMATORIOS  
ESTEROIDEOS Y NO ESTEROIDEOS  
CONSECUENCIA DE SU MECANISMO  
DE ACCION TERAPEUTICA".

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

**JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA**

A S E S O R A

M. EN FC. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

200



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA.



LIBERTAD NACIONAL  
AVANZAMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

"Análisis de las reacciones adversas que se presentan con antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos consecuencia de su mecanismo de acción terapéutica".

que presenta la pasante: Jeannett Alejandra Izquierdo Vega,

con número de cuenta: 9555699-0 para obtener el Título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 12 de febrero de 2001

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

I M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

III M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS. POR HABERME DADO LA DICHA DE LLEGAR A ESTA FAMILIA. Y  
PODER LLEGAR COMPARTIR CON ELLOS ESTE MOMENTO TAN  
IMPORTANTE EN MI VIDA

A MIS PAPAS ALICIA Y FELIPE  
NO ENCUENTRO LAS PALABRAS PARA AGRACEDERLES SUS CUIDADOS.  
SU GUIA, COMPRENSIÓN Y EL APOYO QUE HE RECIBIDO  
QUIERO EXPRESARLES QUE MIS IDEALES. ESFUERZOS Y LOGROS SON  
TAMBIEN SUYOS

JUDITH  
GRACIAS POR SER UNA EXCELENTE HERMANA , POR APOYARME Y  
AYUDARME ESPERO QUE PODAMOS ESTAR SIEMPRE JUNTAS , SABES  
QUE CUENTAS CONMIGO ESTOY ORGULLOSA DE TI

A MIS PEQUEÑAS HERMANAS JULIETA Y JACQUELINE GRACIAS POR  
TRANSMITIR TANTA ALEGRIA A MI VIDA RECUERDEN QUE SIEMPRE  
CONTARAN CONMIGO

A MIS ABUELITOS GRACIAS POR COMPARTIR SUS EXPERIENCIAS.  
ANECDOTAS ASI COMO TRANSMITIRME SU CARIÑO Y APOYO. QUE DIOS  
ME LOS CONSERVE MUCHO TIEMPO

A MIS TIOS  
MARTITA , JOSE CRUZ JUAN CARLOS, TERE. LOLIS Y DINAMAR  
GRACIAS POR QUE EN EL TIEMPO QUE HEMOS PODIDO COMPARTIR HE  
RECIBIDO TODO SU CARIÑO, ASI COMO EL ENTUSIASMO Y LA  
MOTIVACIÓN PARA SEGUIR ADELANTE

A LOS MAESTROS QUE IMPARTEN EL SEMINARIO DE FARMACIA  
HOSPITALARIA.

M EN FC Ma EUGENIA POSADA  
M. EN FC. BEATRIZ MAYA MONROY  
M EN FC RICARDO OROPEZA CORNEJO

GRACIAS POR COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS, POR EL APOYO, LA  
ORIENTACIÓN Y EL TIEMPO QUE DEDICARON PARA LA REALIZACIÓN DE  
MI TESIS.

A LAS MAESTRAS

NORMA LAURA DELGADO BUENROSTRO Y TAIS NOPAL GUERRERO  
AMBAS SON UN EJEMPLO DE FORTALEZA, CONSTANCIA Y LUCHA,  
GRACIAS POR SUS CONSEJOS, POR BINDARME SU AMISTAD CONFIANZA  
Y APOYO INCONDICIONAL

A MIS AMIGAS  
CLAUDIA ALMA Y PATRICIA

PORQUE EL CONSERVAR NUESTRA AMISTAD NO HA SIDO MAS QUE UN  
GUSTO DE SEGUIR COMPARTIENDO LAS COSAS QUE SE NOS PRESENTAN  
DIA CON DIA GRACIAS. QUIERO DARLES LAS GRACIAS POR SU APOYO Y  
POR LA CONFIANZA QUE SIEMPRE HAN DEPOSITADO EN MI CADA QUE  
EMPRENDO ALGO

A MIS AMIGOS CON QUIENES CONVIVI DURANTE LA CARRERA

ALBERTO, LULU, GEORGINA, LAURA, ANTONIO, HECTOR Y JIM  
TENGO TANTOS RECUERDOS QUE COMPARTIMOS JUNTOS A LO LARGO  
DE LA CARRERA ENTRE EL TRABAJO DE LA ESCUELA,  
BROMAS, TRISTEZAS Y ALEGRÍAS QUE NO OLVIDARE JAMAS  
SABEN QUE CUENTAN CONMIGO  
GRACIAS POR SU AMISTAD Y CARIÑO

A MIS AMIGOS DEL SEMINARIO

ERIKA BUTANDA TECOCOATZI, ANGELICA DIAZ GARCIA Y NOE SOTO  
FUE MUY GRATO HABERLOS CONOCIDO Y HABER COMPARTIDO ESTE  
MOMENTO QUE IMPLICO ESFUERZO, ESTUDIO, CONSTANCIA PERO CON  
LA ALEGRIA Y EL ENTUSIASMO SIEMPRE PRESENTE PARA LOGRAR EL  
OBJETIVO QUE NOS PLANTEAMOS EN UN INICIO  
GRACIAS POR SU AMISTAD Y CONFIANZA.

# INDICE

Página

1. Introducción	1
2. Objetivo	2

## GENERALIDADES

3. Reacciones Adversas	
3.1) Definición.	3
3.2) Clasificación.	4
4. Clasificación de Antiinflamatorios no esteroideos	7
4.1) Principales inhibidores de ciclooxigenasa.	8
4.2) Acción farmacológica de Antiinflamatorios esteroideos	
4.2.1) Acción Analgésica.	9
4.2.2) Acción Antitérmica.	10
4.2.3) Acción Antiinflamatoria	10
5. Mecanismo de acción de antiinflamatorios no esteroideos	13
5.1) Propiedades farmacológicas de eicosanoides.	17
6. Descripción farmacológica de Antiinflamatorios no Esteroideos.	20
6.1) Esteres y Acidos salicílicos.	20
6.2) Derivados del Acido Acético.	25
6.3) Derivados del Acido propiónico.	32
6.4) Derivados del Acido fenámico.	36
6.5) Oxicams.	37
6.6) Pirazolonas.	39
7. Descripción farmacológica general de Antiinflamatorios Esteroideos.	42
7.1) Relación estructura actividad.	45
7.2) Uso terapéutico de antiinflamatorios esteroideos.	49

7.3) Interacciones farmacológicas	51
7.4) Dosis de Antiinflamatorios esteroideos	55
8. Mecanismo de acción de Antiinflamatorios Esteroideos.	59
8.1) Efecto sobre prostaglandinas y citocinas	61
8.2) Efecto sobre poblaciones celulares específicas	62
8.3) Acción farmacológica de antiinflamatorios esteroideos.	66
9. Metodología del Análisis de las reacciones adversas	72
10. Reacciones Adversas de Antiinflamatorios no esteroideos.	73
10.1) Reacciones adversas que se presentan con Esteres y Ácido salicílicos	74
10.2) Salicilismo	75
10.3) Reacciones adversas que se presentan con Derivados del Ácido acético.	77
10.4) Reacciones adversas que se presentan con Derivados del Ácido propiónico.	78
10.5) Reacciones adversas que se presentan con Derivados del Ácido Fenámico.	79
10.6) Reacciones adversas que se presentan con Derivados del Ácido Enólico (Pirazolonas).	79
10.7) Reacciones adversas que se presentan con Derivados del Ácido Enólico (Oxicams).	80
11. Reacciones adversas de Antiinflamatorios Esteroideos.	81
12. Análisis de las Reacciones Adversas gastrointestinales provocadas por AINES	86
13. Análisis de Reacciones Adversas plaquetarias provocadas por AINES.	90
14. Análisis de las Reacciones Adversas renales provocadas por AINES	93

15. Análisis de las Reacciones Adversas de hipersensibilidad provocadas por AINES. _____	98
16. Análisis de las Reacciones Adversas provocadas por Antiinflamatorios Esteroides. _____	100
17. Análisis de Resultados. _____	114
18. Conclusiones. _____	122
19. Bibliografía. _____	123

## INDICE DE TABLAS

Número de tabla	Nombre	Página
1.	Principales inhibidores de ciclooxigenasa derivados del Acido Carboxílico.	8
2.	Principales inhibidores de ciclooxigenasa derivados del Acido Enólico.	8
3.	Efectos más importantes de prostaglandinas	19
4.	Características farmacocinéticas de los Antiinflamatorios no esteroideos	41
5.	Características farmacocinéticas de algunos antiinflamatorios esteroideos.	48
6.	Preparaciones disponibles de esteroides suprarrenocorticales y sus análogos sintéticos	52
7.	Efectos de los glucocorticoides sobre componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria.	69
8.	Principales efectos de los glucocorticoides Efectos metabólicos de concentraciones fisiológicas de glucocorticoides	70
9.	Principales efectos de los glucocorticoides Efectos sobre sistemas específicos de las concentraciones fisiológicas de Glucocorticoides	71
10.	Reacciones adversas que se presentan con Esteres y acidos salicilicos.	74

<b>Número de tabla</b>	<b>Nombre</b>	<b>Página</b>
11.	Manifestaciones toxicas provocadas por derivados salicilicos.	75
12	Reacciones adversas que se presentan con Derivados del Ácido acético.	77
13.	Reacciones adversas que se presentan con Derivados del Ácido propiónico.	78
14.	Reacciones adversas que se presentan con Derivados de Ácido Fenamico	79
15	Reacciones adversas que se presentan con derivados del Ácido Enolico (Pirazolonas)	79
16	Reacciones adversas que se presentan con derivados de Ácido Enolico (Oxicams)	80
17.	Principales reacciones adversas producidos por corticoesteroides.	85
18	Características Clínicas del síndrome de Cushing	106
19.	Incidencia de las reacciones adversas principales de antiinflamatorios esteroideos	112

## ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adenocorticotrófica.
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos.
AAS	Ácido acetilsalicílico.
COX-1	Ciclooxigenasa-1.
COX-2	Ciclooxigenasa-2.
CPA	Célula presentadora de antígeno.
CRF	Factor liberador de corticotrofina.
FA2	Fosfolipasa A2.
GCS	Glucocorticoides.
G-CSF	Factor de crecimiento de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
HPETE	Ácidos hidroxiperoxieicosatetraenoicos
HHS	Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Suprarrenal.
HSP	Proteína de choque térmico.
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular
Ig	Inmunoglobulina.
IL	Interleucina
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IP	Inmunofilina.
KM	Constante de Michaelis.
LT	Leucotrienos.
M-CSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos.
MHC-I	Complejo Mayor de Histocompatibilidad-I
MHC-II	Complejo Mayor de Histocompatibilidad-II
NO	Oxido nítrico.
PG	Prostaglandinas
RAM	Reacciones adversas a medicamentos.
SNC	Sistema Nervioso Central.
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media.
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .
TXA2	Tromboxano-A2.

## 1. INTRODUCCIÓN

La inflamación es una reacción normal del organismo que surge como respuesta a una gran variedad de estímulos de naturaleza biológica, física o química que ocasiona irritación o destrucción de ciertas células. Una simple cortadura o un agente infeccioso puede provocar una reacción inflamatoria, la cual se manifiesta por una serie de signos clínicos; el dolor que se acompaña de eritema y edema, es el principal.

Los antiinflamatorios forman parte de una clase de agentes terapéuticos reconocidos fundamentalmente por su capacidad de limitar el dolor y disminuir la inflamación. Hay dos categorías: los antiinflamatorios esteroideos entre los que figura la cortisona y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

El uso generalizado de los corticoesteroides en la práctica médica ha demostrado sus innegables bondades a través del tiempo. Sin embargo conjuntamente con sus propiedades antiinflamatorias, con el empleo de los mismos podemos observar diversas reacciones adversas por lo que se requiere una estricta vigilancia médica. Por otro lado aunque los AINES por lo general no requieren vigilancia médica, no están totalmente desprovistos de reacciones adversas

El uso efectivo y racional de estos fármacos, deriva principalmente de tres conocimientos farmacológicos vinculados, el primero, el conocimiento de los mecanismos de acción, el segundo la relación entre estos mecanismos de acción y las reacciones adversas que se puedan presentar por el uso de los mismos, y por último los aspectos farmacocinéticos de estos compuestos para entender la variabilidad de sus acciones en diferentes individuos.

Teniendo en cuenta que son medicamentos prescritos ampliamente por el médico, a su uso generalizado y muy a menudo imprudente, es importante conocer su farmacocinética, farmacodinamia y las reacciones adversas que pueden presentarse, ya que la posibilidad de una reacción adversa puede estar determinada por el mecanismo que la produce.

Por lo anterior, este trabajo busca analizar la relación que existe entre el mecanismo de acción de éstos fármacos y las reacciones adversas que provocan, para determinar si estas últimas son predecibles y valorar el riesgo potencial de estos fármacos.

## **2. OBJETIVOS**

Analizar la relación que existe entre el mecanismo de acción de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos y las reacciones adversas que provocan, mediante una revisión bibliográfica con el fin de determinar si las reacciones adversas son provocadas por el mecanismo de acción de estos fármacos.

Evaluar el riesgo beneficio de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos para orientar al equipo de salud acerca del uso de estos fármacos

### 3.0 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido definidas por la OMS como cualquier respuesta a un medicamento con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades (1)

La mayoría de los sistemas de clasificación han dividido las RAM en aquellas que ocurren como resultado de una extensión del mecanismo farmacológico normal de un medicamento y aquellas que son totalmente aberrantes (que no son esperables de sus acciones farmacológicas conocidas). Sin embargo es probable que muchas reacciones se ubiquen en la categoría de aberrantes debido a que no se conozca el mecanismo de acción

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como leve, moderada, severa o letal

Leve: No necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización

Moderada: Requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción.

Grave: Constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa

Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente. (2)

La mayoría de los fármacos tienen numerosas acciones farmacológicas, algunas de las cuales pueden ser responsables tanto de los efectos terapéuticos buscados como de los efectos adversos. Si el efecto producido es deseable o indeseable, el mecanismo farmacológico responsable puede ser el mismo. (1)

Las RAM son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado o algunas características inherentes o adquiridas del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta a los medicamentos. (2)

Si un paciente desarrolla una reacción adversa a un medicamento depende de la dosis y la duración, de la toxicidad inherente y de numerosos factores del huésped, como la edad del paciente, el sexo, las características genéticas, el cumplimiento del régimen de dosificación, las enfermedades concomitantes y el número total de medicamentos administrados. (1)

Se ha demostrado que los factores hereditarios predisponen a los individuos a incrementos en la toxicidad de fármacos

La incapacidad o renuencia de los pacientes para el uso apropiado de los medicamentos es un factor importante en las RAM. El mal cumplimiento del paciente puede dar como resultado una dosis excesiva o el uso del medicamento más allá de un periodo razonable.

La enfermedad puede alterar las funciones normales del organismo, y puede suponerse que la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos fármacos también varíen como resultado de ello. Las alteraciones patológicas del organismo pueden provocar que ciertos sistemas orgánicos sean más sensibles a los efectos farmacológicos de un fármaco. Los fármacos con un índice terapéutico reducido o con efectos farmacológicos múltiples son más propensos a producir efectos adversos. (1)

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden estar relacionadas con la dosis (reacciones dosis-dependientes). Es el tipo de reacción más común, su frecuencia y gravedad de las reacciones adversas son directamente proporcional a la dosis administrada y por tanto se puede prevenir y/o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente

Las RAM pueden representar una extensión del efecto farmacológico de un medicamento o una toxicidad inesperada causada por el medicamento y/o sus metabolitos.

Otras RAM no están relacionadas con la dosis (reacciones dosis-independientes). Este tipo de reacción es menos común y se debe a un incremento en la susceptibilidad del paciente.

La reacción adversa se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente a los medicamentos, y puede ser causado por una variante farmacogenética o alergia adquirida.

La identificación de una reacción adversa como dosis dependiente o no, permite tomar decisiones prácticas con relación al tratamiento del individuo afectado y/o la prevención de las reacciones. (2)

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos:

- a) Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco; ocurrirá con dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis
- b) Se trata de un efecto farmacológico exagerado que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. En general se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas
- c) Se aprecian reacciones en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, y su intensidad y gravedad aumentan con la dosis.
- d) No guarda relación con la dosis, aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los enfermos. Se trata en ocasiones de reacciones de carácter inmunológico que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico. En otros casos, existe un factor farmacogenético.
- e) Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas. Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido particular.

- f) Aparecen en forma diferida, días, años, meses y aún años después del tratamiento. Se trata de interacciones con elementos celulares que origina modificaciones de evolución más o menos lenta; es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.
  
- g) Es un efecto tóxico, lesivo, que insatura directamente en la célula por causa del propio fármaco o de algunos de los metabolitos. Se trata de una interacción de la molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula. (34)

## **4.0 CLASIFICACIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS AINES**

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo introducido en el huésped. Estos estímulos nocivos incluyen agentes radiantes, químicos, físicos, infecciosos e inmunes.

La reacción inflamatoria se divide en una respuesta aguda y una respuesta crónica. La reacción aguda descrita por Celsus en el siglo I, se caracteriza por rubor, calor, tumor, y dolor. La reacción crónica se caracteriza por dolor persistente, tumefacción y proliferación celular con pérdida crónica e importante de la función.

Las dos clases más importantes de agentes farmacológicos que inhiben la respuesta inflamatoria aguda o crónica son: 1) Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y las hormonas glucocorticoideas suprarrenales

A su vez los AINES se subdividen en inhibidores de ciclooxigenasa que están representados por los compuestos derivados del ácido carboxílico o del ácido enólico y los no inhibidores de ciclooxigenasa, que constituyen un grupo heterogéneo de compuestos químicamente no relacionados. La segunda propiedad compartida por los inhibidores de la ciclooxigenasa es su relación química de ser ácidos.

### **4.1 INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA**

#### **Derivados del ácido carboxílico enólico**

Acido salicílico  
Acido acético  
Acido propiónico  
Acido fenámico

#### **Derivados del ácido**

Oxicanos  
Pirazolonas

## 4.1 PRINCIPALES INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA.

**TABLA 1 (5)**  
**DERIVADOS DEL ACIDO CARBOXILICO**

<b>Esteres y ácidos salicílicos</b>	<b>Derivados del ácido acético</b>	<b>Derivados del ácido propiónico</b>	<b>Derivados del ácido fenámico</b>
Aspirina	Indolacético: Indometacina, Sulindac	Ibuprofeno	Ac. mefenámico
Diflunisal	Pirrolacético: Ketorolaco, Tolmetina	Naproxeno	Ac. meclofenámico
Salicilatos	Fenilacético: Diclofenaco	Fenoprofeno	Ac. flufenámico
	Piranoacético: Etodolaco	Ketoprofeno	

**TABLA 2 (5)**  
**DERIVADOS DEL ÁCIDO ENÓLICO**

<b>OXICAMS</b>	<b>PIRAZOLONAS</b>
Piroxicam	Fenilbutazona
Nabumetona	Oxifenbutazona
Meloxicam	
Otros profármacos Oxicams	

## 4.2 ACCION FARMACOLÓGICAS DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

### 4.2.1 ACCIÓN ANALGÉSICA.

La acción analgésica de los AINES se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas PG local. Pero se las PG se comportan como mediadores algésicos, pero además aumentan la sensibilidad para otros autacoides algésicos (bradicinina, histamina, serotonina etc.) Esta sensibilización de los receptores dolorosos a estímulos físicos y químicos supone un descenso del umbral en los nociceptores de las fibras A su vez estos autacoides pueden inducir la liberación local de PG, lo que encierra un círculo vicioso que mantiene la respuesta dolorosa una vez iniciada (41)

Por otro lado en el efecto analgésico de los AINES interviene también, en parte, una acción sobre el SNC, ya que son capaces de deprimir la excitación neuronal en el núcleo ventral del tálamo inducida por la estimulación eléctrica de aferencias nociceptivas (34)

Así a diferencia de los analgésicos narcóticos de acción central, la acción analgésica principal de estos agentes no esteroideos es periférica reduciendo aparentemente la potenciación de la actividad algésica por las prostaglandinas. (11)

En la valoración global, el efecto analgésico producido por los AINES, han de tenerse en cuenta la intensidad del dolor, el tipo del mismo, la sensibilidad individual al dolor. (41)

En ciertos dolores en los que participan las PG, los AINES tienen particular indicación. En la dismenorrea primaria y en la inducida por el DIU, la acción analgésica está relacionada con la inhibición selectiva de la síntesis endometrial de  $\text{PGF}_2\alpha$  y  $\text{PGE}_2$  que juegan un papel causal. La aspirina es poco eficaz en esta situación, ya que es un débil inhibidor de la ciclooxigenasa en el útero, pero los fenamatos, los derivados de ácido propionico e indolacéticos son efectivos en el 80% de los casos.

## **4.2.2 ACCIÓN ANTITÉRMICA.**

En la fiebre de origen infeccioso, los pirógenos endógenos producidos por macrófagos, dan lugar a la liberación hipotalámica de PGE<sub>2</sub>, que actúan directamente como mediadores de la respuesta febril alterando el punto fijo de temperatura. En otros procesos febriles, en los que hay lesión celular se produce también liberación hipotalámica de PGE<sub>2</sub>, bien directamente o inducida por otros pirógenos endógenos, (IL-1, Factor de necrosis tumoral). (34)

Los fármacos antitérmicos-analgésicos pueden reducir la fiebre por un doble mecanismo: a) Periféricamente producen vasodilatación, que aumenta las pérdidas calóricas por irradiación; contribuye también, aunque no es esencial, un estímulo de la sudoración, que aumenta las pérdidas calóricas por evaporación del sudor y enfriamiento cutáneo. b) El mecanismo central es el principal determinante de la acción antitérmica e implica la reducción de la liberación local de PGE<sub>2</sub> en el área preóptica hipotalámica y áreas relacionadas que regulan el punto fijo de la temperatura corporal. (41)

La aspirina y análogos suprimen la fiebre producida por la inyección de un pirógeno exógeno o endógeno, pero no la producida por la administración de PG, ni la fiebre inducida por ejercicio excesivo o elevación de la temperatura ambiental donde no parece haber liberación de pirógenos endógenos. (11)

## **4.2.3 ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA**

### **INFLAMACIÓN**

El proceso inflamatorio incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo, y lesiones térmicas o físicas de diversa índole, y precede a la curación del tejido. (32) Los mecanismos de la inflamación están conectados entre sí, ya que la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores pueden generar mecanismos en cascada que facilitan el automantenimiento de la inflamación. (34)

Las características de la fase aguda de la inflamación son 1. Movilización y activación de leucocitos, 2 Vasodilatación regional que permite el flujo sanguíneo mayor en la cercanía del tejido afectado, 3. Contracción del músculo liso y constituyentes séricos del compartimiento vascular a tisular en el área inflamada.

La inflamación crónica general tiende a presentar infiltraciones monocíticas de las áreas afectadas, en ocasiones mixtas con varios grados de fibroplasia. Cierta hinchazón, dolor, destrucción tisular acompaña a todas las inflamaciones.

La acumulación de monocitos y neutrófilos en los sitios de inflamación es el resultado de las acciones quimiotácticas de eicosanoides relacionados con la lesión y de componentes activados de complemento.

La adherencia de neutrófilos y monocitos sanguíneos de las paredes vasculares es potenciada por TXA<sub>2</sub>. (32) La diapedésis que realizan éstas células a través de las paredes vasculares es regida por la participación de células endoteliales las cuales como parte de los vasos sanguíneos, expresan moléculas de adhesión celular como ICAM ó VCAM, tales moléculas son identificadas por integrinas y L-selectinas ubicadas en la membrana de linfocitos, además de liberar IL-1, IL-6, factores de coagulación, prostaglandinas, sustancias quimiotácticas como IL-8 que promueven la extravasación de leucocitos circulantes Por otra parte cuando son estimuladas por los IFN, las células endoteliales expresan MHC II y pueden convertirse en CPA. (33) Por otro lado la participación de moléculas quimiotácticas producto de la activación del complemento.

En el tejido traumatizado, la interrupción del flujo sanguíneo causa isquemia regional, hipoxia y un desplazamiento a glucólisis anaeróbica como fuente metabólica principal de ATP La IL-1 estimula la gluconeogénesis, en particular en el hígado, además de inducir la síntesis y secreción de proteínas de fase aguda, que se encargan de la inhibición de proteinasa (proteinasa alfa-1), coagulación sanguínea y fibrinólisis (fibrinógeno, antiplasmina alfa-2), modulación de respuestas inmunológicas (glucoproteína ácida alfa-1) y fijación y transporte de metales (haptoglobulinas, ceruloplasmina). De este modo las proteínas de fase aguda ayudan a mantener la homeostasis corporal. (32)

El mecanismo de acción fundamental de los analgésicos-antiinflamatorios parece ser la inhibición de la biosíntesis y liberación de PG como mediadores de la inflamación.

Todos los AINES inhiben in vitro e in vivo, la biosíntesis y liberación de PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> y PFG<sub>2</sub> $\alpha$ , por inhibición de ciclooxigenasas. La actividad inhibitoria de ciclooxigenasa in vitro se correlaciona bien con su actividad antiinflamatoria. (41)

Los AINES son capaces de interferir en diversas funciones de neutrofilos, como su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de metabolitos reactivos de oxígeno. (34)

## 5.0 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los mecanismos patogénicos de la inflamación, dolor y fiebre tienen en común el ser mediados por distintos eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano y leucotrienos). Los eicosanoides no se encuentran almacenados en lugares o células especiales, sino que son sintetizados por la mayoría de las estructuras biológicas en respuesta a estímulos de naturaleza diversa.

El primer paso en la síntesis de prostaglandinas es la liberación del ácido araquidónico (5,8,11,14-eicosatetraenoico) por la acción de la enzima fosfolipasa A2 sobre los fosfolípidos de la membrana celular. (10)

Diversos estímulos, entre ellos la distorsión mecánica de la membrana celular, alteraciones en el flujo de iones, isquemia, hormonas y fármacos pueden activar las fosfolipasas tisulares mediante un proceso dependiente de calcio proveniente de depósitos extracelulares e intercelulares.

En los seres humanos, el ácido araquidónico es el precursor más abundante y proviene del ácido linoleico de los alimentos (ácido 9,12 octadecadienoico). Los ácidos grasos precursores derivados de la dieta, se encuentran esterificados en forma de fosfolípidos, triglicéridos o ésteres de colesterol en las membranas celulares.

La disponibilidad del ácido araquidónico está limitada por dos reacciones opuestas: 1) su liberación, y 2) su reutilización que lo incorpora nuevamente a los fosfolípidos de la membrana. (11)

Existen dos rutas metabólicas para la síntesis de eicosanoides. La primera está mediada por la enzima ciclooxigenasa (COX), encargada de la síntesis de prostaglandinas, y tromboxano mientras que la segunda involucra a la enzima lipooxigenasa y desemboca en la síntesis de leucotrienos.

La COX es bifuncional, pues se encarga tanto de la bioxigenación del ácido araquidónico para formar PGG<sub>2</sub>, como de la peroxidación de la PGG<sub>2</sub> que origina el endoperóxido PGH<sub>2</sub>. (10)

Estructuralmente la COX se trata de una hemoproteína dimérica globular formada por dos polipéptidos idénticos de 70 kd de peso molecular, cada uno de los cuales requiere un grupo hemo para conseguir su máxima capacidad catalítica. Los sitios activos responsables de las dos acciones enzimáticas mencionadas son totalmente separables y pueden ser inhibidos selectivamente. (10)

La biotransformación de los productos de ciclooxigenasas PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> difiere de un tejido a otro y depende de las actividades enzimáticas metabolizantes de PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> particulares que existan (4)

La ciclooxigenasa COX existe como dos formas únicas, a modo de isoenzimas, relacionadas, COX-1 y COX-2. Estas isoenzimas exhiben diferencias primordiales en su regulación y expresión. Se ha demostrado que los genes encargados de su síntesis son diferentes, así como que los relacionados con la COX-2 tienen lugares de unión específicos para los glucocorticoides, IL-6 y otras citocinas.

La COX-1 es una enzima expresada constitutivamente que está presente en la mayoría de los tejidos, encargada de la síntesis de prostaglandinas necesarias para mantener los procesos fisiológicos del organismo. Además el grado de expresión basal puede variar entre poblaciones celulares distintas como el endotelio vascular, y las plaquetas se caracterizan por presentar niveles de COX-1 muy elevados. La COX-2, es casi indetectable en la mayoría de los tejidos normales, pero su expresión está aumentada en respuesta a una diversidad de estímulos tales como mitógenos, citocinas y factores tumorales.

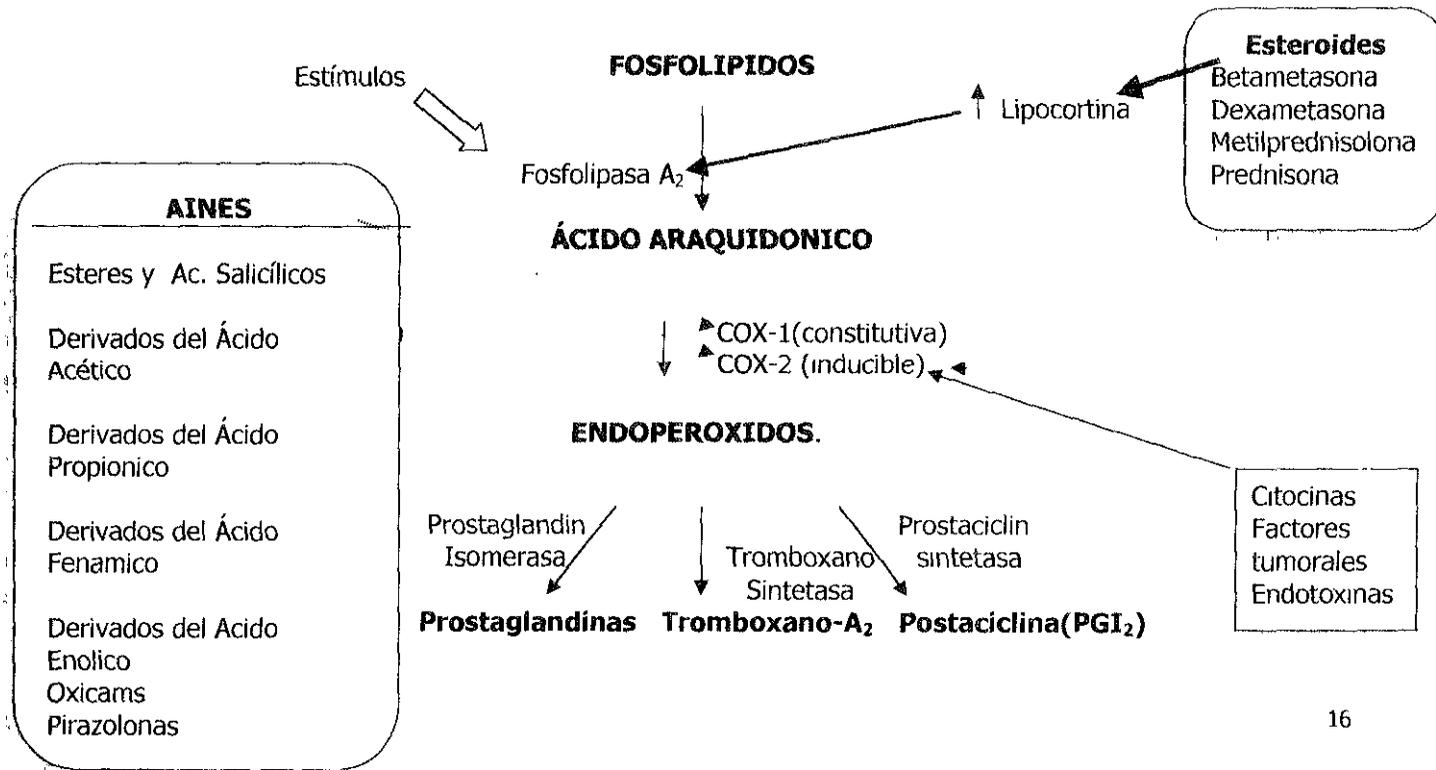
Ambas isoenzimas presentan una homología del 60%; manifiestan valores similares de K<sub>m</sub>, idénticos sitios de unión al ácido araquidónico y lo metabolizan mediante mecanismos similares. Sin embargo, se diferencian en su especificidad de sustrato pues la COX-2 acepta un mayor rango de éstos que la COX-1. (10)

El mecanismo de acción de los AINES consiste en inhibir la enzima ciclooxigenasa que sintetiza prostaglandinas, sin distinguir las que intervienen en la inflamación. Ver esquema 1

Los AINES de mayor uso, inhiben de manera no selectiva las isoformas de COX-1 y COX-2 (diclofenaco y naproxeno) o poseen elevada selectividad por la isoforma constitutiva COX-1 (Aspirina, Indometacina, Ibuprofeno). (17)

Casi todos los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la actividad de la ciclooxigenasa sin aminorar la generación de los leucotrienos producidos por la lipooxigenasa (LT). Estas sustancias contribuyen a la respuesta inflamatoria, por medio de muy diversos efectos como contractilidad de músculo liso (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), agregación, desgranulación y quimiotaxia de neutrófilos (LTB<sub>4</sub>); permeabilidad vascular (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) y en los linfocitos (LTB<sub>4</sub>) (5)

**ESQUEMA 1. QUE MUESTRA EL MECANISMO DE ACCION DE ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS Y NO ESTEROIDEOS**



## 5.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE EICOSANOIDES

### APARATO GASTROINTESTINAL.

La PGE son vasodilatadores potentes. La vasodilatación abarca arteriolas, esfínteres precapilares y venulas poscapilares. Sin embargo se han identificado efectos constrictores.

PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> inhiben la estimulación de la secreción del ácido gástrico y de la pepsina por alimentos o irritantes

PGD<sub>2</sub> ocasiona vasodilatación y vasoconstricción, se produce esta última a concentraciones menores de las que generan vasoconstricción. Una excepción es la circulación pulmonar en que PGD<sub>2</sub> ocasiona sólo vasoconstricción

PGF<sub>2</sub> $\alpha$  es un constrictor potente de arterias y venas pulmonares en seres humanos

El TXA<sub>2</sub> es un potente vasoconstrictor.

Los leucotrienos originan efectos notables en los vasos muy delgados LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> muestran contracción en concentraciones nanomolares en arterias.

### SANGRE.

La PGI<sub>2</sub> controla la agregación de plaquetas y contribuye a las propiedades antitrombógenas de la pared vascular intacta.

El TXA<sub>2</sub> es el producto principal del metabolismo de ácido araquidónico en plaquetas y como inductor potente de la agregación plaquetaria y de la reacción de liberación de plaquetas.

EL LTB<sub>4</sub> es un agente quimiotáctico potente de leucocitos polimorfonucleares, eosinófilos y monocitos; en altas concentraciones estimulan la agregación de polimorfonucleares y también su desgranulación.

Estimula la adherencia de neutrófilos al endotelio vascular y su migración trans-endotelial, la aplicación de LTB<sub>4</sub> en piel estimula la acumulación local de neutrófilos.

Las PG inhiben la función y la proliferación linfocíticas y suprimen su respuesta inmunitaria. La PGE<sub>2</sub>, inhibe la diferenciación de linfocitos B en plasmocitos disminuyendo así la respuesta humoral. (5) Así como la inhibición de la expresión de moléculas de histocompatibilidad clase II. (33)

También impide la proliferación de linfocitos T estimulada por mitógeno y la liberación de linfocinas por linfocitos T sensibilizados. (5) Las PG también estimulan los linfocitos Th1 y promover la síntesis de GM-CSF y otras citocinas, pero suprimen la respuesta proliferativa de los linfocitos T citotóxicos. En cambio no tienen un efecto conocido hasta ahora sobre los linfocitos Th2. Otra actividad importante de las PG es que puede inhibir la inducción de la apoptosis en los linfocitos T inmaduros del timo. Esas células linfoides inmaduras, doble positivas, poseen receptores de membrana para la PGE<sub>2</sub> (33)

**TABLA 3. EFECTOS MÁS IMPORTANTES DE PROSTAGLANDINAS.**

<b>ORGANO O SISTEMA</b>	<b>PROSTAGLANDINA</b>	<b>EFECTO</b>
Vasos sanguíneos	PGD <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> PGF <sub>2</sub> $\alpha$ , TXA <sub>2</sub>	Vasoconstricción
Tracto gastrointestinal	PGE <sub>2</sub> y PGI <sub>2</sub>  PGE <sub>2</sub> y PGF <sub>2</sub> $\alpha$	Inhibición de la secreción ácida (efecto protector de la mucosa), contracción del músculo liso  Aumento de la movilidad
Riñón	PGE <sub>2</sub> y PGI <sub>2</sub>	Vasodilatación, natriuresis, diuresis, liberación de renina
Pulmón	PGE <sub>2</sub> y PGI <sub>2</sub>  PGD <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub> $\alpha$ , TXA <sub>2</sub>	Broncodilatación, vasodilatación  Broncoconstricción
Plaquetas	TXA <sub>2</sub> PGD <sub>2</sub> y PGI <sub>2</sub>	Agregación Inhibición de la agregación
Órganos de la reproducción	PGE <sub>2</sub> y PGI <sub>2</sub>  PGE <sub>2</sub>  PGF <sub>2</sub>	Relajación del útero gestante Contracción del útero no gestante Contracción del útero gestante y no gestante; lisis del cuerpo lúteo.

## 6.0 DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los estudios de relación entre estructura química y acción no han permitido identificar características comunes de las que dependan las acciones farmacológicas de estas sustancias. La mayor importancia para la acción farmacológica tiene el carácter lipofílico en medio ácido y la alta proporción del fármaco unido a proteínas plasmáticas. Estas características determinan una distribución selectiva en los tejidos inflamados (41)

A continuación se describe la farmacocinética de cada antiinflamatorio no esteroideo, según la clasificación anterior.

### 6.1 ESTERES Y ACIDOS SALICÍLICOS

#### SALICILATOS

**PROPIEDADES QUÍMICAS.** Del ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico) se han sintetizado varios derivados de él, ésteres del ácido salicílico obtenidos por sustitución del grupo carboxilo y los ésteres de salicilato en que se retiene el grupo carboxilo del ácido salicílico.

**FARMACOCINÉTICA.** Los salicilatos ingeridos se absorben con rapidez en parte del estómago, pero en su mayor parte lo hacen en la porción superior del intestino delgado. La rapidez de absorción depende de muchos factores, en particular, la velocidad de desintegración y disoluciones de tabletas, el pH de las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico.

El ácido salicílico se absorbe en piel intacta, en particular si se aplican lineamientos o pomadas grasas.

Una vez absorbidos, los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales, más bien por procesos pasivos que dependen del pH. Los compuestos en cuestión son transportados activamente por un sistema saturable de baja capacidad, por el líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo. El fármaco cruza la barrera placentaria.

La aspirina después de ingerida, se absorbe más bien en forma original pero parte penetra en circulación general en forma de ácido salicílico, por la hidrólisis que ejercen las estereasas de la mucosa de vías gastrointestinales y el hígado.

En dosis terapéuticas, entre el 80 y 90% del salicilato se une a albúmina. Los salicilatos establecen competencia con compuestos por los sitios de unión en proteínas plasmáticas.

La aspirina se une en grado mucho más limitado, sin embargo acetila la albúmina plasmática humana in vivo al reaccionar con grupos  $\epsilon$ -amino de la lisina, acetilación que cambia la unión de fármacos con la albúmina. También acetilan hormonas, DNA y hemoglobina, así como otras proteínas

Los salicilatos son biotransformados sobre todo en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias de hígado. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicílico (conjugado con glicina); el glucurónido de éter o fenólico, y el glucurónido de éster o acilo. Además se oxida una pequeña fracción hasta dar ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico) y ácidos 2,3-dihidroxibenzoico y 2,3,5-trihidroxibenzoico; también se forman ácido gentisúrico que es el conjugado glicínico del ácido gentísico.

Los salicilatos se excretan por la orina en la forma de ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (75%), glucurónidos fenólico salicílico (10%), acilo (5%) y ácido gentísico (menos de 1%) Sin embargo la excreción del salicilato libre es muy variable y depende de la dosis y del pH de la orina. En orina alcalina, puede eliminarse, en la forma de salicilato libre, más de 30% del fármaco ingerido, en tanto que la orina ácida puede disminuir incluso a 2%.

**MECANISMO DE ACCION.** En la COX, la aspirina acetila la serina 530, de modo que impide que se ligue el ácido araquidónico al sitio activo de la enzima, y de ese modo, la posibilidad de que esta última elabora PG. En el caso de la COX 2, la aspirina acetila una serina homóloga en la posición 516.

La modificación covalente de COX 2 por parte de la aspirina también bloquea la actividad de la ciclooxigenasa de dicha isoforma, pero una propiedad interesante de COX2 no compartida por COX1 es que COX2 acetilada comienza a sintetizar 15-HETE. (5)

La irreversibilidad de la acetilación es tal que en plaquetas que son incapaces de sintetizar nueva enzima. la inhibición de la ciclooxigenasa dura toda la vida de la plaqueta (34)

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

La aspirina desplaza cierto número de fármacos de los sitios de unión de las proteínas, incluyendo los otros inhibidores de ciclooxigenasa antiinflamatorios, como los derivados de ácido acético. y propiónico, la warfarina, el metotrexato La tolbutamida. la propamida, la fenitoína y el probenecid.

La aspirina también antagoniza el efecto del tratamiento con diuréticos como la espironolactona y por sus acciones competitivas en el sistema de transporte renal orgánico, aumenta la concentración de la penicilina G y disminuye el efecto uricosúrico de la sulfipirazona y el probenecid. Los efectos antiinflamatorios de la aspirina son poco afectados por otros fármacos. (4)

De carácter farmacocinético: las sustancias que alcalinizan la orina facilitan la eliminación del salicilato y reducen los niveles plasmáticos, mientras que las que acidifican producen el efecto contrario. (34)

**APLICACIONES TERAPEUTICAS.** Se ha demostrado que la aspirina y otros inhibidores de la ciclooxigenasa presentan dos usos cardiovasculares adicionales: para el cierre del conducto arterioso persistente en los neonatos y en el síndrome de Bartter.

El ácido salicílico y sus derivados tienen dos propiedades adicionales que han llevado a su uso tópico como contrairritantes, estos compuestos al ser absorbidos por piel en combinación con ácido benzoico dando un agente queratolítico para el tratamiento de las verrugas, cuernos y otros trastornos cutáneos hiperqueratósicos localizados. (4)

## CONTRAINDICACIONES

Los salicilatos están contraindicados en individuos con:

- 1)Deficiencia de vitamina K
- 2)Que se someterán a corto plazo a una operación
- 3)Que reciben anticoagulantes
- 4)Pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera activa o antecedente ulceroso (32)
- 5)Pacientes tratados con algún inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina (enalapril, captopril, etc.) pues puede antagonizar la acción hemodinámica de éstos.
- 6) Paciente con hipersensibilidad a ésteres y ácidos salicílicos (37)

**PRESENTACIONES Y DOSIS.** La dosis analgésica y antipirética en los adultos varía de 325 a 975mg (la dosis habitual es de 650mg) cuatro veces en el día después de las comidas. La automedicación no debe exceder los 4 a 5 días antes de consultar al médico

El efecto analgésico y antipirético se logra a concentraciones plasmáticas de 20-100mcg/ml y el efecto antiinflamatorio a concentraciones de 150-300mcg/ml. (5) Como antirreumático 1-1.25 g cada 6 horas. Fiebre reumática aguda, 1-1.25 g cada 4 horas. Como antitrombotico 325mg al día.

Niños Oral. Como analgésico y antipirético, dos a cuatro años 160mg de cuatro a seis años 240mg de seis a nueve años 320mg, de nueve a 11 años 400mg de 11 a 12 años 480mg En todos los casos, cada 4 horas si es necesario Como antirreumático, 100 a 125mg/kg al día, dividida en cuatro a seis tomas, durante una semana. Esta dosis se reduce semanalmente hasta 60mg/kg/día dividida en cuatro a seis tomas, ésta dosis por lo común no se asocia con signos de salicilismo.

ADIRO. Comprimidos, cada comprimido contiene 500mg de ácido acetilsalicílico microencapsulado. BAYER

ASA 500. Cápsulas. Cada cápsula contiene 500mg de ácido acetilsalicílico en microgránulos recubiertos. LIOMONT

ASAWIN. Tabletas Cada tableta contiene 500mg de ácido acetilsalicílico. SANOFI WINTHROP.

ASAWIN PEDIÁTRICO. Tabletas. Cada tableta contiene 100mg de ácido acetilsalicílico sabor naranja, masticables SANOFI WINTHROP.

ASPIRINA. Tabletas. Cada tableta contiene 500mg de ácido acetilsalicílico BAYER.

## DIFLUNISAL

Es un derivado difluorofenilo del ácido salicílico

Se diferencia del ácido salicílico en que: a) no se transforma en ácido salicílico b) posee muy buena actividad analgésica pero escasa actividad antiinflamatoria y poca o nula actividad antitérmica y c) su acción se prolonga durante 8-12 hora. Es un inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa (4)

Se absorbe muy bien por vía oral. Se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%, se elimina principalmente por glucuronidación hepática, proceso que es también dosis-dependiente (34)

El diflunisal aparece en la leche de las mujeres que están amamantando. (5)

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** Artritis Reumatoide, Osteoartritis.

**PREPARACIONES Y DOSIS.** Se presenta en tabletas de 250 a 500mg y las dosis diarias aconsejadas son de 500 a 100mg administrados en dosis divididas cada 8 a 12 horas, sin exceder los 1500mg (5)

## 6.2 DERIVADOS DEL ACIDO ACETICO

### INDOMETACINA

La indometacina es un derivado metilado del indol, que es insoluble al agua.

**FARMACOCINÉTICA.** Es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Presenta poderosa actividad antiinflamatoria, antitérmica, analgésica y antiplaquetaria. (34)

La indometacina se absorbe rápida y casi completa por vía gastrointestinal. La concentración máxima en plasma se alcanza en término de dos horas en un paciente en ayuno, pero puede tardar un poco más si el medicamento se ingiere después de las comidas. Una vez absorbida, se une casi totalmente a las proteínas plasma. Es metabolizada por enzimas microsomales hepáticas en metabolitos inactivos incluidos aquellos que se forman por –desmetilación (aprox. 50%), conjugación con ácido glucurónico (aprox. 10%) y N-deacilación.

La indometacina tiene una significativa circulación enterohepática. Es excretada en la orina (60%) y en las bilis (30% en heces) como indometacina y metabolitos (4)

La indometacina presenta acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Sin embargo no todos los efectos de la indometacina pueden ser atribuidos a la inhibición de la síntesis de las PG. La indometacina reduce la producción de renina por parte de las células yuxtglomerulares de la corteza renal, lo cual puede dar como resultado importantes efectos sobre la presión arterial, el agua y la sal, independientemente de las prostaglandinas.

Así mismo la indometacina puede afectar las funciones del monofosfato de adenosina (AMP) cíclico en virtud de su efecto inhibitor sobre la fosfodiesterasa.

**APLICACIONES TERAPEUTICAS** Osteoartritis, Espondilitis anquilosante y la Artritis reumatoidea.

La indometacina es útil en el tratamiento de la artritis gotosa.

La inhibición de la síntesis de PG con indometacina y otros inhibidores de la ciclooxigenasa, tienen indicaciones únicas en el síndrome de Bartter y el conducto arterioso persistente en el neonato.

El síndrome de Bartter se caracteriza por hiperplasia del aparato yuxtaglomerular renal, hiperreninemia, hiperaldosterismo, alcalosis hipopotasémica, y presión arterial normal asociados con la excreción aumentada de PG. (5)

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.** La mayoría de sus interacciones son de carácter farmacodinámico, como consecuencia de su potente actividad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas. Por ello, puede inhibir la actividad diurética de la furosemida y tiazidas, la acción hipotensora del captopril y de los bloqueantes  $\beta$  y aumentar la acción nefrotóxica del triamtereno; reduce también la excreción renal del litio.

La probenecida inhibe la secreción renal de indometacina, y el salicilato interfiere en su absorción. Por su acción antiplaquetaria y ulcerógena, es peligrosa su asociación con anticoagulantes. (34)

**PRESENTACIONES Y DOSIS.** La indometacina se presenta en cápsulas de 25 y 50mg, cápsulas de liberación sostenida de 75mg y una suspensión (25mg/5ml), todas para uso oral. Supositorios de 50mg y en un preparado para uso intravenoso (1mg de indometacina/frasco-ampolla que se reconstituye con 1 a 2 ml de solución salina o agua destilada.

La dosis en general es de 25mg por vía oral tres veces al día con incrementos de 25 a 50 a intervalos semanales hasta una dosis diaria máxima de 150 a 200mg, según indique la respuesta terapéutica o la aparición de reacciones adversas.

Las dosis IV inicial para los lactantes con conducto arterioso persistente es de 0.2mg/kg con dosis posteriores de 0.1, 0.2, ó 0.25mg/kg administrada a intervalos de 12 a 24 horas hasta un total de 3 dosis. (5)

**ANTALGIN.** Cada cápsula contiene 60mg de indometacina. **MEDIX INDOCID.** Cada cápsula contiene 25mg de indometacina. **PROSALUD.**

**INDODEX.** Cada cápsula contiene 25mg de indometacina. **KETON.**

**MALIVAL.** Cada cápsula contiene 25mg de indometacina. **SILANES.**  
(41)

## SULINDAC

Es un derivado sulfóxido indeno, que se relaciona químicamente con la indometacina. (5)

**FARMACOCINÉTICA.** Aproximadamente el 90% del fármaco se absorbe luego de su administración. Es oxidado de forma rápida e irreversible a un metabolito sulfona inactivo y posteriormente es reducido de forma reversible a un metabolito sulfuro, que se cree es la forma farmacológica activa. Aproximadamente el 95% del profármaco y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas, debido a su amplia recirculación enterohepática, la vida media plasmática del metabolito sulfuro es de 16 horas, lo cual permite una actividad inflamatoria más prolongada.

El 50% de sulindac administrado es excretado por riñón en la forma de compuestos con glucurónidos conjugados y libres del sulindac y su metabolito sulfona. Existe poca excreción renal del metabolito sulfuro activo. El 25% del sulindac administrado aparece en heces como los metabolitos sulfuro y sulfona. (4)

Tiene acciones antiinflamatorias, analgésicas, antitérmicas y antiplaquetarias. No llega a inhibir las prostaglandinas renales a dosis que lo hacen otros sistemas por lo que parece lógico emplearlo en situaciones en las que se teme que se reduzca la filtración glomerular o el flujo renal (34)

**APLICACIONES TERAPEUTICAS.** Son parecidas a las de la indometacina (artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, bursitis y tendinitis). El sulindac no se ha utilizado para el síndrome de Barter o para el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente en el neonato. (5)

Los efectos gastrointestinales (náuseas y dolor epigástrico) parecen tener menor magnitud y presentarse con menor incidencia.

Recientemente ha habido 23 informes de una complicación rara de la litiasis renal luego de la administración del sulindac con la incorporación de los metabolitos del sulindac en los cálculos renales.

**PRESENTACIONES Y DOSIS.** El sulindac se presenta en tabletas de 150 y 200mg. La dosis inicial aconsejada es de 150mg dos veces en el día con incrementos semanales hasta una dosis máxima de 400mg, según la determinen la respuesta terapéutica o las reacciones adversas. (5)

## TOLMETINA

La tolmetina es un ácido pirroalecanoico.

**FARMACOCINETICA.** Luego de su administración oral, se absorbe de forma rápida y completa (5) Con un tiempo de vida media entre 20 y 60 minutos. Se une casi en su totalidad a las proteínas plasmáticas. El fármaco es eliminado casi en su totalidad por excreción renal tanto en su forma no modificada como en los conjugados y los metabolitos oxidados inactivos. Su semivida es de 1-3 horas. (34)

La tolmetina prolonga el tiempo de sangría, debido a su efecto inhibidor del TXA2 plaquetario y prolonga el tiempo de protombina

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** Son idénticas a las de todos los inhibidores de la ciclooxigenasa (artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante, si bien no se aconseja su uso en la artritis gotosa aguda y otros trastornos de los músculos esqueléticos. (41)

**PRESENTACIONES Y DOSIS.** La tolmetina sódica se presenta en tabletas de 200mg, cápsulas de 400mg y tabletas de 600mg para uso oral.

La dosis inicial aconsejada es de 400mg tres veces al día hasta una dosis diaria total de 1200mg. Esta dosis puede aumentarse o disminuirse de acuerdo con la respuesta y la tolerancia del paciente hasta un espectro diario de 600 a 800mg. No se aconseja el uso de dosis de más de 800mg. La dosis diaria pediátrica (niños mayores de 2 años de edad) para artritis reumatoide juvenil es de 20mg/kg administrados tres veces en el día con ajustes en más o en menos hasta de 15 a 30mg/kg, sin exceder los 30mg/kg/día. (5)

## KETOROLACO

El ketorolaco es un potente analgésico, pero posee sólo moderada eficacia antiinflamatoria.

Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, posee actividad antipirética y antiinflamatorio si se aplica directamente al ojo. Inhibe la agregación plaquetaria

**FARMACOCINETICA.** Después de su ingestión o aplicación intramuscular, el ketorolaco se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 30-50 minutos. La biodisponibilidad después de ingerido es de 80% en promedio, está unido casi totalmente a proteínas plasmáticas y se excreta con una vida media de eliminación de 4 a 6 horas. La excreción por orina comprende 90% aproximadamente del fármaco eliminado, 60% se excreta sin modificaciones y el resto en la forma conjugado glucuronidado. La velocidad de eliminación es menor en el anciano y en sujetos con insuficiencia renal. (4)

**APLICACIONES TERAPEUTICAS** El ketorolaco (administrado en la forma de sal trometamina TORADOL) se utiliza contra el dolor posoperatorio y se administra por vía oral o intramuscular. El fármaco de aplicación local puede ser útil en cuadros inflamatorios del ojo y ha sido probado para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional. (4)

**INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.** Su efecto se potencia con el uso de salicilatos, aumenta la toxicidad del litio y el metotrexate, el riesgo de sangrado se incrementa si se administra con otros antiinflamatorios no esteroideos, o dosis bajas de heparina.

**PRESENTACIONES Y DOSIS.** Adultos. Intramuscular, inicial 30 a 60mg, después 30mg cada 6-8 horas. En los pacientes de menos de 50kg de peso, iniciar con 30mg y continuar con 15mg cada 6 horas. Este esquema de administración se puede ajustar en función de la respuesta del paciente. En ningún momento debe administrarse mas de 150mg el primer día ni más de 120mg los días subsecuentes. No administrar por mas de 5 días

Ancianos. Intramuscular, mayores de 65 años. 30mg como dosis inicial y continuar, si es necesario, con 15mg cada 6 horas. No sobrepasar las dosis máximas recomendadas para el adulto. No administrar por mas de 5 días.

Niños. No se ha establecido su eficacia y seguridad en niños.

DOLAC. Solución inyectable. Cada ml de solución inyectable contiene 30mg de ketorolaco trometamina. SINTEX.

## DICLOFENACO

El diclofenaco posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatoria. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la indometacina, el naproxeno y otros medicamentos.

Si bien su mecanismo de acción es por inhibición de la enzima ciclooxigenasa responsable de la síntesis de PG, también da como resultado la inhibición de los productos de la lipooxigenasa (tromboxanos) por incremento de la captación del ácido araquidónico hacia los triglicéridos. (5)

También inhibe la emigración leucocitaria y altera los procesos celulares e inmunológicos en los tejidos mesenquimatoso y conectivo (lo cual aumenta sus efectos antiinflamatorios e inmunológicos en los procesos reumáticos. (41)

La ingesta concomitante de alimentos puede retardar el comienzo pero no el grado de absorción. Después de ingerido, el diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa, y en el plasma se alcanzan concentraciones máximas en términos de 2 a 3 horas.

A nivel sistémico solo se detecta un 50% del fármaco aproximadamente.

El producto se une a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media es de 1 a 2 horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática.

El diclofenaco es metabolizado en el hígado por acción de la isoenzima de la familia CYP2c del citocromo P450 para 4-hidroxiclofenac que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas, después de la glucuronidación y sulfación, los metabolitos se excretan en orina (65%) y en bilis (35%). (4)

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** En artritis reumatoidea, la osteoartritis y espondilitis anquilosante. También es efectivo en condiciones no reumáticas como un analgésico de la dismenorrea, los cólicos renales y biliares, la cirugía oral y el dolor lumbar crónico. (41)

### **PRESENTACIONES Y DOSIS.**

**ARTRENAC.** Cápsulas de liberación prolongada, cada cápsula contiene 100mg de diclofenaco sódico. Solución inyectable Cada ampolleta de 3 ml contiene 75mg de diclofenaco sódico. MERCK

**VOLTAREN.** Gragea de capa entérica. Cada gragea contiene 50mg de diclofenaco sódico. Supositorios Cada supositorio contiene 100mg de diclofenaco sódico Solución inyectable Cada ampolleta contiene 75mg de diclofenaco sódico CIBA-GEIGY

En la artritis reumatoidea, la dosis oral aconsejada es de 150 a 200 mg/día divididos en varias dosis (50mg tres o cuatro veces al día o 75mg dos veces al día)

En la osteoartritis, la dosis aconsejada es de 100 a 150mg/día (50mg tres o cuatro veces en el día)

En la espondilitis anquilosante la dosis aconsejada es de 100 a 125 mg/día (25 mg cuatro veces al día con una dosis adicional de 25mg al acostarse, si es necesario. (5)

### **ETODOLACO**

Es un derivado del ácido piranoacético.

Inhibe la enzima ciclooxigenasa y posee actividad antiinflamatoria Parece inhibir en menor grado la ciclooxigenasa del riñón y de la mucosa gastrointestinal que la articular. (34)

**FARMACOCINETICA.** Después de ingerido, el etodolaco se absorbe con rapidez y se liga en un 99% a proteínas plasmáticas. El hígado es oxidado y conjugado eliminándose los metabolitos por orina El etodolaco puede pasar por circulación entrohépatica en los seres humanos: su vida media en plasma es de unas siete horas. (4)

**APLICACIONES TERAPEUTICAS.** Es eficaz en el tratamiento de osteoartritis y artritis reumatoide. Por vía oral, produce analgesia posoperatoria. (4)

**DOSIS:** Una sola dosis de 200 o 400mg de etodolaco por vía oral (LODINE) produce analgesia posoperatoria, la cual dura entre 6 y 8 horas.

Está en investigación un preparado de liberación sostenida que permitiría la administración del fármaco una sola vez al día. (4)

### 6.3 DERIVADOS DEL ACIDO PROPIÓNICO

Todos los inhibidores eficaces de la ciclooxigenasa aunque se advierte notable variación en su potencia al respecto. (5) Pero no hay buena relación entre esta potencia inhibidora y la eficacia analgésica y antiinflamatoria. Así en su conjunto son considerados como antiinflamatorios de eficacia moderada, incluso inferior al AAS, a pesar de que la potencia anticiclooxigenasa de alguno de ellos como el naproxeno sea superior. (34)

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.** Las interacciones farmacológicas de los derivados del ácido propiónico son consecuencia de su enorme afección por la albúmina en plasma. Sin embargo los compuestos de esta categoría no alteran los efectos de los hipoglucemiantes ingeridos ni de la warfarina. A pesar de esto, debe tomarse en cuenta para ajustar la dosis de warfarina porque dichos medicamentos alteran la función plaquetaria. (4)

### IBUPROFENO

Fue uno de los primeros inhibidores de la enzima ciclooxigenasa derivados del ácido propiónico en 1974 (5)

**FARMACOCINETICA.** Después ingerido el ibuprofeno se absorbe rápidamente, y en términos de una o dos horas se advierten en concentraciones máximas en plasma. La vida media en plasma es de unas dos horas.

El Ibuprofeno se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), pero ocupa solo una fracción de los sitios totales de unión de ellas al fármaco en las cifras habituales. Pasa lentamente al interior de los espacios sinoviales y en ellos puede permanecer a concentraciones mayores en tanto disminuyen las del plasma.

La excreción es rápida y completa. Más de 90% de la dosis ingerida se excreta por la orina en forma de metabolitos y sus conjugados. Los principales metabolitos son compuesto hidroxilado y otro carboxilado. (4)

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** El Ibuprofeno es efectivo para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea y la osteoartritis y como analgésico para el alivio del dolor musculoesquelético, alivia de manera efectiva la dismenorrea primaria porque reduce el nivel de PG en el líquido menstrual e inhibe las contracciones uterinas (5)

**PRESENTACION Y DOSIS.** En Ibuprofeno se presenta en tabletas de 300, 400, 600 y 800mg. Para la artritis reumatoidea y la osteoartritis la dosis diaria aconsejada es de 1200 a 3200mg (300, 400, 600, u 800mg tres a cuatro veces en el día) ajustando de acuerdo con la respuesta del paciente y la aparición de reacciones adversas. (5)

## NAPROXENO

El naproxeno es uno de los inhibidores de la ciclooxigenasa más potentes entre los derivados del ácido propiónico

**FARMACOCINÉTICA.** Después de ingerido, el naproxeno se absorbe en su totalidad. La rapidez de la absorción pero no la magnitud es influenciada por los medicamentos en estómago. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen de 2 a 4 horas. La absorción puede acelerarse por el suministro concomitante de bicarbonato de sodio o reducirse por el consumo de óxido de magnesio o hidróxido de aluminio (5)

El naproxeno también se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones máximas en plasma se logran con mayor lentitud. Se une en forma casi total (99%) con proteínas plasmáticas después del consumo de dosis terapéuticas.

Los metabolitos del naproxeno se excretan casi por completo en la orina. El 30% del fármaco muestra 6-desmetilación y gran parte de este metabolito, así como el propio naproxeno se excretan en forma de glucurónido u otros conjugados. El naproxeno presenta potentes propiedades inhibitorias en la migración leucocitaria (4)

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** Es un agente efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoidea, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, tendinitis, bursitis aguda, artritis gotosa aguda, y como un analgésico en la dismenorrea. (41)

**PREPARACIONES Y DOSIS.** El naproxeno se presenta como el ácido libre (NAPROSYN) en tabletas de 250, 375 y 500mg y como una suspensión oral (250mg/10 ml).

El naproxeno de sodio (ANAPROX) se presenta en tabletas de 275 y 550mg equivalentes a 250 y 500mg de naproxeno. respectivamente)

Para la artritis reumatoidea, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante, la dosis diaria aconsejable es de 500 a 1000mg de NAPROSYN (250 a 500 dos veces al día). La dosis se ajusta de acuerdo de acuerdo con el alivio de los síntomas o las reacciones adversas a intervalos de 1 a 2 semanas, sin exceder los 1500mg/día de NAPROSYN o los 1650mg/día de ANAPROX.

Para la artritis reumatoidea juvenil la dosis diaria aconsejada es de 10mg/kg divididos en dos dosis por día.

Para la artritis gotosa aguda la dosis aconsejada de NAPROSYN es de 750mg seguidos por 250mg cada 8 horas y de la ANAPROX es de 825mg seguidos por 275mg cada 8 horas, hasta la desaparición de los episodios agudos. (5)

Para dismenorrea 500mg como dosis inicial y continuar con 250mg cada 6 a 8 horas. Supositorios 500mg una o dos veces al día. (41)

## **FENOPROFENO**

**FARMACOCINETICA.** El fenoprofeno ingerido se absorbe con rapidez pero de manera incompleta (85%). La presencia de alimento en el estómago retarda la absorción y disminuye las concentraciones máximas en plasma, mismas que se alcanzan casi siempre en término de dos horas. Una vez absorbidos, el fenoprofeno se liga casi totalmente a albúmina plasmática (99%).

El producto es metabolizado en forma casi extensa y excretado casi completamente por orina.

Este fármaco presenta transformación metabólica hasta la generación del análogo 4-hidroxi. El conjugado del propio fenoprofeno y del 4-hidroxi fenoprofeno con ácido glucurónico se forma en cantidades iguales y ambos constituyen 90% del fármaco excretado. La vida media del fenoprofeno es de casi 3 horas (4)

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** Está indicado para el alivio de las exacerbaciones y el dolor crónico de la artritis reumatoidea y la osteoartritis. Es efectivo para el dolor posparto y dental y para el manejo postoperatorio del dolor quirúrgico. (41)

## **KETOPROFENO**

El ketoprofeno, a pesar de ser un inhibidor de la ciclooxigenasa, inhibe la producción de los leucotrienos y presenta acciones antibradiquinina y de estabilización de las membranas lisosomales

**FARMACOCINETICA.** Después de ingerido, el ketoprofeno se absorbe en forma rápida y en término de una a dos horas se alcanzan concentraciones máximas en plasma, la presencia de alimentos disminuye la rapidez de absorción pero no su magnitud. El producto se une ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de 2 horas. En ancianos se ha observado en cifras de vida media del producto un poco más altas.

Este fármaco se conjuga con ácido glucurónico en hígado, y el conjugado se excreta por orina. (4)

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** Está indicado para el tratamiento crónico de la artritis reumatoidea y la osteoartritis. (41)

**PRESENTACION Y DOSIS** El ketoprofeno se presenta para uso oral en cápsulas de 25, 50 y 75mg. La dosis diaria aconsejada para la artritis reumatoidea y la osteoartritis es de 150 a 300mg divididos en tres a cuatro dosis en el día. La dosis aconsejada para la dismenorrea es de 25 a 5mg tres a cuatro veces en el día para lograr una respuesta clínica óptima con mínimas reacciones adversas. (5)

## FLURBIPROFENO

**FARMACOCINETICA.** Después de ingerido, se absorbe adecuadamente y en término de 1 a 2 horas se logran concentraciones plasmáticas máximas. El flurbiprofeno es metabolizado por hidroxilación y conjugación hepáticas, su vida media en plasma es de unas 6 horas. (4)

El 90% del flurbiprofeno es excretado como los conjugados de los metabolitos hidroxilados y el compuesto no modificado

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** Es efectivo para la artritis reumatoidea y la osteoartritis. El medicamento se halla en estudio para utilizarse en las lesiones de tejidos blandos, administrado en forma de parche transcutáneo. (41)

**PRESENTACIONES Y DOSIS.** El flurbiprofeno se presenta para uso oral en tabletas de 50 y 100mg. La dosis aconsejada es de 200 a 300mg divididos en tres a cuatro dosis en el día, y se ajusta de acuerdo con la respuesta clínica o las reacciones adversas. La única dosis más alta aconsejada es de 100mg en un régimen de dosificación múltiple. (5)

### **6.4 DERIVADOS DEL ACIDO FENAMICO**

Los fenamatos son derivados del ácido N-fenil-antranílico e incluye un grupo de compuestos de los cuales solo el ácido mefenámico y el meclofenamato están disponibles. El ácido mefenámico y meclofenamato son potentes inhibidores de la ciclooxigenasa. Este último posee la propiedad de antagonismo de la  $PGF2\alpha$ , en el caso de la contracción del músculo liso bronquial aislado.

Los fármacos son excretados en la orina (60%) como metabolitos conjugados con glucurónido y en las heces (40%) como los metabolitos no conjugados

No está indicado para administrar en niños.

El ácido fenámico tiene un uso aceptable como analgésico en el corto plazo como dismenorrea y el régimen terapéutico no debe durar más de una semana

**PRESENTACIONES Y DOSIS.** El ácido mefenámico se presenta en cápsulas de 250mg Para la analgesia en el corto plazo y el alivio de la dismenorrea la dosis inicial aconsejada es de 500mg seguidos por 250mg cuatro veces en el día con antiácidos, alimentos o leche, sin exceder una semana de tratamiento.

El meclufenamato de sodio se presenta en cápsulas de 50 y 100mg equivalentes al ácido mefenámico. Para la artritis reumatoidea la dosis diaria aconsejada es de 200 a 400mg divididos en tres a cuatro dosis. (5)

## 6.5 OXICAMS

### PIROXICAM

El piroxicam es uno de los derivados del oxicam, una clase de ácidos enólicos con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. La ventaja principal del Piroxicam es su vida media larga que permite administrar una sola dosis al día.

El piroxicam inhibe la enzima ciclooxigenasa in vitro. Sin embargo también bloquea la activación de neutrófilos incluso en presencia de productos de la ciclooxigenasa, por tal razón se han propuesto otros mecanismos de acción antiinflamatoria propios del piroxicam y entre ellos está la inhibición de la proteoglucanasa y de la colágenasa en cartílago (34)

**FARMACOCINÉTICA.** Después de ingerido el piroxicam, se absorbe completamente y en término de 2 a 4 horas se logran sus concentraciones máximas en plasma. Los alimentos o los antiácidos no modifican la rapidez ni la magnitud de la absorción. Hay recirculación enterohepática del fármaco y las cifras de vida media han sido variables, al parecer es de 50 horas. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas (99%).

La principal transformación metabólica incluye la hidroxilación del anillo piridil, mediada por citocromo P450 (predominantemente por la isoenzima de la subfamilia CYP2C) y su metabolito inactivo y su conjugado glucurónico comprenden 60%, aproximadamente, del fármaco que se excreta por orina y heces. (4)

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** Está indicado para el manejo crónico de la artritis reumatoidea y la osteoartritis. (5) También se ha utilizado en el tratamiento de espondilitis anquilosante, trastornos músculo-esqueléticos agudos, dismenorrea, dolor postoperatorio y gota aguda. (4)

**PREPARACIONES Y DOSIS.** El piroxicam se presenta en cápsulas de 10 y 20mg. La dosis diaria aconsejada es de 20mg una vez en el día o de 10mg dos veces en el día. (5)

DIXONAL. Grageas con capa entérica. Cada gragea contienen 20 o 40mg de piroxicam. MEDIX

FACICAM. Cápsulas. Cada cápsula contiene 10 a 20mg de piroxicam  
SENOSIAIN

OSTERAL. Tabletas. Cada tableta contiene 20mg de piroxicam  
Suspensión. Cada 100 ml contienen 150mg de piroxicam Frasco con 60 ml en los que se encuentran 7.5mg de piroxicam por cada cucharadita de 5 ml. SILANES

## **MELOXICAM**

El meloxicam inhibe selectivamente la ciclooxigenasa-2 (COX-2), isoforma enzimática encargada de producir prostaglandinas en el sitio de la inflamación.

Los productos de COX-1 expresados en forma constitutiva son citoprotectores para el riñón y en particular para la mucosa gástrica y por ello se prevé que la inhibición selectiva de COX-2 pueda reducir la inflamación sin mostrar los efectos adversos en riñones ni en vías gastrointestinales. (4)

## **OTROS OXICAM**

Se encuentran en investigación otros derivados de oxicam y entre ellos, varios profármacos del piroxicam (ampiroxicam, droxicam y piroxicam) y como meta predeterminada, se intenta aminoren la irritación gastrointestinal.

## NABUMETONA

La nabumetona es un antiinflamatorio que fue aprobado recientemente (1993)

Los estudios con nabumetona en seres humanos han indicado eficacia importante en el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis.

El fármaco es eficaz en el tratamiento a corto plazo de lesiones en tejidos blandos.

**FARMACOCINÉTICA.** La nabumetona se absorbe con rapidez y es transformada en hígado a uno o más metabolitos inactivos, en particular ácido 6-metoxi-2-naftilacético, un inhibidor potente de la ciclooxigenasa y en particular, de la isoforma 2 (COX-2), dicho metabolito es inactivo por O-desmetilación en hígado para ser conjugado antes de ser excretado, y su vida media es de casi 24 horas. (4)

## 6.6 PIRAZOLONAS.

### FENILBUTAZONA

Es un ácido enólico estrechamente relacionado con la aminopirina, el antipireno y la oxifenbutazona.

**FARMACOCINÉTICA** La fenilbutazona se absorbe en forma rápida y completa en vías gastrointestinales. Después del uso de dosis terapéuticas, más del 98% del medicamento se une a proteínas plasmáticas. La vida media de la fenilbutazona en plasma es muy larga, de 50 a 60 horas. La fenilbutazona, pasa por transformación metabólica extensa en los seres humanos. La oxifenbutazona, uno de los metabolitos posee actividades antirreumáticas y de retención de sodio similares a las del compuesto original. La oxifenbutazona se liga ampliamente a proteínas plasmáticas y su vida media en plasma es de varios días.

**APLICACIONES TERAPÉUTICAS.** La fenilbutazona no se considera el fármaco más indicado en trastorno alguno aunque a veces es usado para combatir la gota aguda y en aritis reumatoidea y cuadros similares. (4)

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.** La fenilbutazona incrementa la actividad del anticoagulante oral s(-) warfarina, de los hipoglucemiantes orales acetohexamida y tolbutamida, del antiepiléptico fenitoína y del metotrexato. En la mayoría de los casos dicho incremento se debe a inhibición metabólica, pero puede deberse también a desplazamiento de la unión a proteínas y, en los casos del metotrexato y de la acetohexamida, a reducción del aclaramiento. No existen datos que comprueban esta interacción con el resto de hipoglucemiantes y anticoagulantes orales.

La absorción de la fenilbutazona puede ser interferida por la colestiramina, y su metabolismo inducido por el fenobarbital. A su vez la fenilbutazona induce el metabolismo de la digitoxina.

Desde el punto de vista farmacodinámico, pueden reducir la actividad de diuréticos e hipotensores y facilitan la aparición de hemorragias del tracto digestivo en enfermos anticoagulados. (34)

**PREPARACIONES Y DOSIS.** La fenilbutazona se presenta en tabletas y cápsulas de 100mg. Para la artritis gotosa aguda la dosis aconsejada es de 400mg inicialmente, seguidos por 100mg cada 4 horas hasta la aparición del episodio agudo (5)

## **OXIFENBUTAZONA**

La oxifenbutazona es el análogo p-hidroxi de la fenilbutazona (en el grupo fenilN-1) y uno de los metabolitos activos del producto original. Posee el mismo espectro de actividad, usos terapéuticos, interacciones de la fenilbutazona y comparte las mismas indicaciones que la fenilbutazona

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. (34)**

Fármacos	Absorción ml (%)	t1/2 (h)	Vd (l)	Unión a proteínas (%)	Excreción Urinaria (%)
Salicilatos					
Aspirina	>80	0.25-	14	Variable	1.4
Diflunisal	>90	0.3	7.5	99	6
Salicilatos sódicos (dosis altas)	80-100	8.4-12.5 2-4 15-30	10- 14	90-95	2-30  pH dependiente
Derivados de Ac. acéticos					
Indometacina	100	1-16	70	90-99	15
Sulindac	90	7-8		93	<1
Tolmetina	99	5.5-8.5	6.8	99.7	7-15
Diclofenaco	>90	1-2	8.4	99.5	<1
ketorolaco	80	4-6		99	
Derivados del ácido					
propiónico	>95	2	7	99	<1
Ibuprofeno	100	12-15	63	99	<1
Naproxeno	80-90	1.4-2.9	7	99	2-5
Fenoprofeno	>90	1-3	7.7	95	<1
Ketoprofeno					
Derivados del ácido fenámico					
Ac. mefenámico	>90	3-4	91	99	<6
Oxicams					
Piroxicam	100	30-60	7	99	<5
Pirazolonas					
Fenilbutazona	>95	49-142	12	99.4	1

## 7. DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA GENERAL DE ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

### FARMACOCINÉTICA.

#### Absorción.

La absorción de los corticoides ocurre probablemente en el yeyuno y no se interfiere por alimentos, pero los antiácidos pueden disminuir la absorción de algunos corticoesteroides (prednisolona, dexametasona).

(3)

La hidrocortisona y muchos congéneres incluso análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral.

Algunos ésteres hidrosolubles de la hidrocortisona y sus congéneres sintéticos se administran por vía IV para alcanzar cifras altas del medicamento en líquidos corporales

Se obtienen efectos más prolongados mediante la inyección por vía IM de suspensiones de hidrocortisona así como de sus congéneres y sus ésteres.

Los glucocorticoides también se absorben a la circulación sistémica desde sitios de administración local, como espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias (4) La aplicación en piel puede originar acciones sistémicas, incluso con dosis controladas (3)

Los glucocorticoides administrados a través de la inhalación aerolizada llevan a una absorción sistémica mínima con la aplicación dirigida hacia la vasculatura pulmonar. (5)

Los antiácidos pueden disminuir la absorción de algunos GCO (prednisolona, dexametasona). (3)

#### Distribución.

Luego de la absorción, bajo circunstancias normales, 99% o más del cortisol en plasma se une de manera reversible a proteínas, la globulina de unión a corticoesteroide (CBG), denominada también transcortina y la albúmina.

La CBG es una  $\alpha$ -globulina secretada por hígado, que tiene alta afinidad por los esteroides como el cortisol y casi todos sus congéneres sintéticos y afinidad baja por la aldosterona y los metabolitos de esteroides conjugados con glucurónido, pero capacidad total relativamente baja de unión

La albúmina, también producida por hígado, posee afinidad reducida pero capacidad de unión relativamente grande.

A concentraciones fisiológicas, el cortisol solo esta unido a CBG, pero cuando aumentan niveles circulantes (por estrés, sobreestimulación suprarrenal por ACTH o por la administración exógena) además de aumentar la fracción libre, el cortisol se une a la albúmina (41)

Solo la fracción de corticoesteroide no unida puede entrar en las células para mediar efectos del corticoesteroide. (4)

Algunos autores describen la unión específica de la CBG a las membranas celulares, proponiendo que puede comportarse como liberador puntual desde el sitio de unión, ya que su afinidad por el cortisol disminuye después de que es liberado.

El metabolismo de los glucocorticoides incluye reducción de la doble ligadura 4,5 y de la 3-cetona o de la 20 cetona, usualmente llevadas a cabo en el hígado. Estas reducciones dan generalmente origen a productos inactivos. Las reducciones que se llevan a cabo en el anillo A (posiciones 3 ó 4-5) presagian la sulfoconjugación o las glucuronidaciones hepáticas de los esteroides en la posición 3. Estos metabolitos hidrosolubles son excretados por riñones, junto con pequeñas cantidades de cortisol no conjugado (llamado libre). (5)

Por vía inhalatoria, las moléculas del esteroide pueden llegar a las células antes de su degradación hepática. En tanto que la excreción de los esteroides sistémicos es principalmente renal; en el caso de los esteroides tópicos respiratorios es biliar.

Una vez en el intestino, las bacterias actúan sobre algunos de los conjugados para liberar esteroides libres que entonces son reabsorbidos (proceso que se refiere a la circulación enterohepática). El excedente es excretado con las heces. (27)

La farmacocinética de los corticoesteroides resulta alterada en una serie de situaciones como las siguientes:

➤ Aumenta el aclaramiento esteroideo hipertiroidismo, barbitúricos, rifampicina, difenilhidantoína

➤ Reducen el aclaramiento esteroideo: hipotiroidismo, estrógenos y cromoglicato disódico. La troleandomicina, por motivos no aclarados, solo disminuye el aclaramiento de un corticoide, la 6-metil-prednisolona, y no de los restantes. La hipoalbuminemia aumenta la concentración hística.

A su vez los corticoides modifican las acciones de otros medicamentos, y pueden antagonizar el efecto hipotensor de las tiacidas y potenciar la hipopotasemia que inducen este tipo de diuréticos. (3)

## 7.1 RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD

El doble enlace 4,5 y el grupo 3-ceto en el anillo A son esenciales para la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide.

Se requiere un grupo 11 $\beta$ -hidroxi en el anillo C para la actividad glucocorticoide, pero no para la mineralocorticoide.

En todos los corticoesteroides naturales y casi todos los análogos sintéticos activos, hay un grupo hidroxi en el C21 en el anillo D, y esto parece ser un requerimiento absoluto para la actividad mineralocorticoide, pero no para la glucocorticoide.

En el grupo 17 $\alpha$ -hidroxi en el anillo D es un sustitutivo sobre el cortisol y sobre todos los glucocorticoides sintéticos que se utilizan en la actualidad. En tanto que los esteroides sin el grupo 17 $\alpha$ -hidroxi (p. Ej. Corticosterona) tienen actividad glucocorticoide apreciable, el grupo 17 $\alpha$ -hidroxi proporciona potencia óptima.

La introducción de otro doble enlace en la posición 1,2 del anillo A, como en la prednisona, incrementa de modo selectivo la actividad glucocorticoide (4 veces en comparación con la hidrocortisona). Lo que da una proporción entre la potencia glucocorticoide y la mineralocorticoide. Esta modificación también origina compuestos que se metabolizan con mayor lentitud que la hidrocortisona.

La fluoración en la posición 9 $\alpha$  en el anillo B aumenta la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide.

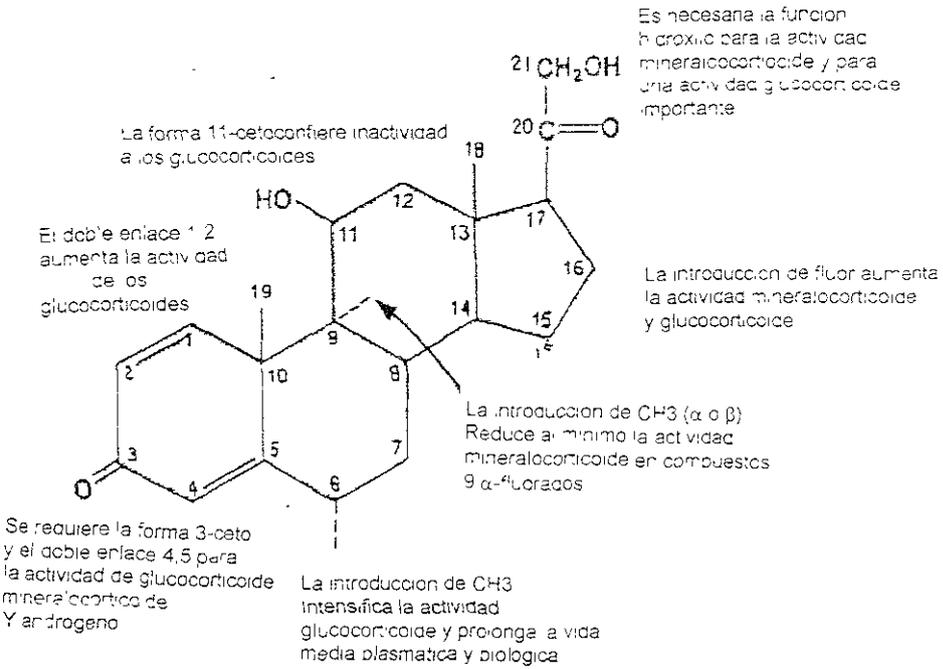
La fludrocortisona (9 $\alpha$ -fluorocortisol) posee actividad aumentada en el receptor de glucocorticoides (10 veces en comparación con el cortisol), pero actividad aún mayor en el receptor de mineralocorticoide (125 veces en comparación con el cortisol). Cuando se combina con el doble enlace 1,2 en el anillo A y otras sustituciones en el C 16 en el anillo D, los derivados 9 $\alpha$ -fluoro formados (p. ej. triamcinolona, dexametasona, betametasona) posee actividad glucocorticoide notoria. Esas sustituciones en el C16 casi eliminan la actividad mineralocorticoide. Ver figura 1

Todas las hormonas esteroideas naturales tienen un periodo de vida media corto (menos de 4 horas) y son inactivas por vía oral, debido al elevado metabolismo del primer paso. Las alteraciones estructurales simples de la molécula esteroide producen cambios muy importantes en su actividad biológica. La modificación de la estructura básica por esterificación o alcalinización (en las posiciones 1 ó 17) prolongan el tiempo de vida media dentro de un rango de uso terapéutico

La modificación de las estructuras de los esteroides adrenales naturales ha producido compuestos con las siguientes propiedades.

1. Actividad glucocorticoide principalmente, pero con alguna actividad mineralocorticoide significativa. **prednisolona**
2. Actividad glucocorticoide sin efectos significativos sobre el metabolismo del agua y de las sales, **betametasona, dexametasona, fluocinolona**
3. Actividad mineralocorticoide sin acciones glucocorticoides significativas  
**fludrocortisona (27)**

FIGURA 1 ESTRUCTURA QUÍMICA GENERAL DE ESTEROIDES



**TABLA 5. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE ALGUNOS ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS. (41)**

Fármaco	Equivalencia de la eficacia antiinflamatoria	Potencia relativa Glucocorticoide	Potencia relativa mineralocorticoide	t1/2 Tisular (h)	t 1/2 plasmatica (min)
ocortisona	20 mg	1	1	8-12	90
sona	25 mg	0.8	0.8	8-12	90
nisolona	5 mg	4	0.25	12-36	200 o +
nisona	5 mg	4	0.25	12-36	200 o +
prednisolo	4 mg	5	---	12-36	200 o +
ncinolona	4 mg	5	---	12-36	200 o +
ametasona	0.8 mg	25	---	36-72	300 o +
metasona	0.6 mg	25-30	---	36-72	300 o +
metasona	2 mg	10	---	36-72	300 o +
sterona	---	0.3	400	---	30
ocortisona	0.1 mg	10	300	8-12	200 o +

## 7.2 USO TERAPÉUTICO DE ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

Se administran como terapéutica sustitutiva en los diversos cuadros de insuficiencia suprarrenal. La inadecuada función de la corteza suprarrenal en los seres humanos resulta de 1) destrucción primaria de la glándula suprarrenal (enfermedad de Addison), generalmente de etiología autoinmune; 2) pérdida de la capacidad secretora de ACTH por la hipófisis o de la capacidad secretora de CRF por el hipotálamo (insuficiencia suprarrenal secundaria), o 3) supresión del eje hipotálamohipofisario por la administración sostenida de glucocorticoides exógenos y de la subsecuente suspensión del esteroide.

El objetivo del uso de glucocorticoides antiinflamatorios es el control aceptable del estado inflamatorio, inmunológico y alérgico para los cuales es empleado, minimizando al mismo tiempo en la medida de lo posible el perfil de efectos colaterales desfavorables de los glucocorticoides (5).

Terapéutica en enfermedades no endócrinas:

Cuadros reumáticos. Se utilizan glucocorticoides para diversos trastornos reumáticos inflamatorios graves como lupus eritematoso sistémico y diversos trastornos vasculíticos como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener y artritis de células gigantes.

En enfermedades articulares degenerativas no inflamatorias (osteoartritis), o en diversos síndromes dolorosos regionales (tendonitis o bursitis) (4).

Enfermedades renales: Síndrome nefrótico, Nefropatía consecutiva a Lupus eritematoso sistémico. (41)

Enfermedades pulmonares. Asma bronquial, Neumonía por aspiración, prevención del distrés respiratorio infantil, Sarcoidosis.

Enfermedades dermatológicas. Dermatitis atópica, Dermatitis, Micosis fúngica, Dermatitis seborreica, xerosis.

Enfermedades gastrointestinales. Colitis ulcerosa, enteritis regional, enfermedad inflamatoria. (34)

Enfermedades hepáticas. Necrosis hepática subaguda, hepatitis activa crónica, hepatitis alcohólica, cirrosis no alcohólica en mujeres (34)

Enfermedades oculares. Se utilizan para suprimir la inflamación en el ojo y puede preservar la visión cuando se usan de manera apropiada. Uveítis aguda, conjuntivitis alérgica, coroiditis, neuritis óptica. Están contraindicadas en casos de ulceraciones o abrasiones del ojo porque demoran la cicatrización. (41)

Enfermedades alérgicas. Edema angioneurótico, asma bronquial, picaduras de insectos, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis por contacto, fiebre del heno (34)

### **CONTRAINDICACIONES (30)**

Los corticoesteroides están contraindicados.

#### 1. Relativamente en:

- ❑ Enfermedades cardiovasculares avanzadas
- ❑ Diabetes mellitus
- ❑ Tromboflebitis
- ❑ Osteoporosis
- ❑ Estados convulsivos
- ❑ Tuberculosis no evolutiva

#### 2. Absolutamente en:

- ❑ Psicosis y psicóncrosis grave
- ❑ Úlcera péptica activa
- ❑ Herpes simple del ojo
- ❑ Infecciones antibiótico-resistentes

### 7.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La **metirapona** inhibe la hidroxilación en posición 11 $\beta$  y bloquea la síntesis de hidrocortisona, corticosterona y aldosterona

Los fármacos que promueven la actividad de las enzimas microsomales del hígado aceleran el metabolismo de los corticoesteroides. Estos compuestos como el fenobarbital y fenitoina pueden requerir un aumento de la dosificación del corticoesteroide. (11)

**Aminoglutetimida.** Inhibe la hidroxilación del colesterol en C20 y, por tanto, su conversión a pregnenoiona y síntesis de todos los corticoesteroides (34) Lo que puede resultar útil para reducir la hipersecreción debida al funcionamiento autónomo de los tumores adrenales y a la producción de ACTH ectópica.

**Espiro lactona** Actúa como un antagonista competitivo de la aldosterona, con lo cual se reduce la retención de sodio y de agua por el riñón. (27)

**Anfenona B** Bloquea la hidroxilación en las posiciones 11, 17 y 21, pero es demasiado tóxica para utilizarla en la clínica. Produce la depresión del SNC, alteraciones dérmicas, digestivas, hepáticas y tiroideas.

Los antagonistas del calcio inhiben la secreción de aldosterona en el hiperaldosterismo primario. (34)

La estructura similar a los insecticidas DDT y DDD, provoca una acción citotóxica relativamente selectiva sobre las células de la corteza suprarrenal, normales o neoplásicas, en particular en la zona fasciculada y reticular.

**Ketoconazol.** Derivado imidazólico que se utiliza fundamentalmente como antimicótico. Sus efectos sobre la síntesis de esteroides se producen a dosis (80-1200 mg/día) superiores a las antimicóticos (200-400mg/día) por inhibición al citocromo P-450 en varios órganos.

**TABLA 6. PREPARACIONES DISPONIBLES DE ESTEROIDES SUPRARRENOCORTICALES Y SUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS (4)**

<b>Nombre Genérico (Nombre comercial)</b>	<b>Tipos de preparaciones</b>
Alclometasona, dipropionato (Aclovate)	Local
Ameinonida (Cyclocort)	Local
Beclometasona, dipropionato (Becloment, Vancencil, otros)	Inhalación
Betametasona (Celestone)	Oral
Betametasona, benzoato (Benisone, Uticort)	Local
Betametasona, fosfato sódico (Celestone)	Inyectable
Betametasona, dipropionato (Diprosone)	Local
Betametasona, fosfato y acetato sódicos (Celestone Soluspan)	Inyectable
Betametasona, valerato (Beta-Val, Valisone)	Local
Clobetasol, propionato (Temovate)	Local
Clocortolona, pivalato (Cloderm)	Local
Cortisol (hidrocortisona) (Cortef, Hidrocortone, otros)	Local, enema, soluciones óticas, oral, inyectable
Cortisol (hidrocortisona), acetato (Hidrocortone Acetate, otros)	Local, supositorios, espuma rectal, inyectable
Cortisol (hidrocortisona, butirato) (Locoid)	Local
Cortisol (hidrocortisona), cipionato (Cortef)	Oral
Cortisol (hidrocortisona), fosfato sódico (Hidrocortisone phosphate)	Inyectable

**TABLA 6. PREPARACIONES DISPONIBLES DE ESTEROIDES SUPRARRENOCORTICALES Y SUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS (4)**

Nombre genérico (Nombre comercial)	Tipo de preparaciones
Cortisol (hidrocortisona), succinato sódico (A-Hidrocort, solu cortef)	Inyectable
Cortisol (hidrocortisona), valerato (Westcort)	Local
Prednisolona (Delta-Cortef)	Oral
Prednisolona, acetato (Econopred)	Oftálmica, Inyectable
Prednisolona, fosfato sódico (Hydeltrasol, otros)	Oral, Oftálmica, Inyectable
Prednisolona, tebutato (Hydeltra-T.B.A., otros)	Inyectable
Prednisona (Deltasone, otros)	Oral
Cortisona, acetato (Cortone acetate)	Oral Inyectable
Desonida (Desowen Tridesilon)	Local, Solución Ótica
Desoximetasona (Topicort)	Local
Dexametasona, acetato (Decadron-LA, otros)	Inyectable
Dexametasona fosfato sódico (Decadron phosphate, Hedraxol phosphate, otros)	Local, Oftálmica, inhalación, Inyectable
Diflorasona, diacetato (Florone, Maxiflor)	Local
Fludrocortisona, acetato (Florinef Acetate)	Oral
Flunisolida (Aerobid, Nasalide)	Inhalación, nasal, oral
Flucinolona (Fluonid, Synalar, otros)	Local

**TABLA 6. PREPARACIONES DISPONIBLES DE ESTEROIDES SUPRARRENOCORTICALES Y SUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS**

Nombre genérico (Nombre comercial)	Tipos de preparaciones
Flucinonida (Lidez)	Local
Fluorometolona (Fluor-op, FML)	Oftálmica
Flurandrenolida (Cordran)	Local
Halcinonida (Halog)	Local
Medrisona (HMS Lizufilm)	Oftálmica
Metilprednisolona (Medrol)	Oral
Metilprednisolona, acetato (Depomedrol, Medrol Acetate, otros)	Local, Inyectable
Metilprednisolona, succinato sódico (a-Methapred, Solumedrol)	Inyectable
Mometasona, furoato (Elocon)	Local
Parametasona, acetato (Haldrone)	Oral
Triamcinolona (Aristocort, Kenacort)	Oral
Triamcinolona acetónido (Kenalog)	Local, Inhalación, Inyectable
Triamcinolona, diacetato (Aristocort, Kenacort Diacetate, otros)	Oral, Inyectable

NOTA Las preparaciones locales incluyen fármacos para aplicación en piel o mucosas en cremas, soluciones, ungüentos, geles, pastas (para lesiones bucales) y aerosoles las preparaciones oftálmicas incluyen soluciones, suspensiones y ungüentos, las preparaciones para inhalación incluyen compuestos para inhalación por vía nasal u oral (4)

## 7.4 DOSIS DE ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

### HIDROCORTISONA

#### **ADULTOS**

Vía de administración: Venoclisis o Intramuscular.

Dosis: Depende del tipo y gravedad del padecimiento 100-150mg cada 2-6 horas. La dosis inicial IV se administra lentamente de 30 segundos (100mg) a 10 minutos (500mg).

#### **NIÑOS**

Vía de administración: Intramuscular, Intravenosa. Venoclisis.

Dosis: Varía de 0.245-4 mg/kg de peso corporal cada 12-24 horas. (40)

### METILPREDNISOLONA

#### **ADULTOS**

Vía de administración Intramuscular ó Intravenosa

Dosis: Succinato sódico de metilprednisolona dosis inicial 10-40mg (base), que se puede repetir según las necesidades.

IV dosificación alta en situaciones que ponen en peligro la vida del paciente: 30mg/kg (base) administrada lentamente en al menos 30 minutos, se repite de 4-6 horas por un periodo no mayor a 24-48 horas. Tratamiento de lesiones agudas de la médula espinal, 30mg/kg (base) administrar 15 minutos, seguidos a los 45 minutos de una infusión continua de 5.4 mg/kg/h durante 23 horas. (40)

#### **NIÑOS**

Vía de administración: Oral, Intramuscular, Intraarticular

Dosis: Succinato sódico de metilprednisolona. Tratamiento de lesiones agudas de médula espinal 30mg/kg de peso (base) administración durante 15 minutos seguidos a los 45 minutos de una infusión continua de 5.4mg/kg de peso por hora durante 23 horas.

Intramuscular. Otras Indicaciones, 0.139 a 0.835mg/kg de peso corporal (base) o 4.16 a 25mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 12-24 horas. (40)

El succinato sódico de la metilprednisolona es muy soluble y ejerce efectos inmediatos después de su administración Intramuscular o Intravenosa, se emplea en tratamientos de urgencia o de corta duración.

El acetato de metilprednisolona es una suspensión por lo que se administra IM o Intraarticular de escasa solubilidad que se absorbe lentamente y su efecto es de larga duración. (40)

## **PARAMETASONA**

### **ADULTOS**

Vía de administración: Oral, Intramuscular, Intraocular

Dosis: Oral de 2-24mg de acetato de Parametasona al día en dosis única o fraccionada Intramuscular, dosis inicial de 10-40mg cada 48 horas. Mantenimiento de 10-40mg de 2 a 4 semanas según la respuesta del paciente.

Intraocular o Perioarticular de 5-20mg cada 10 días o más No sobrepasar 10 inyecciones.

### **NIÑOS**

Dosis: Oral 0.058 a 0.80mg/kg de peso corporal al día en dosis únicas o fraccionadas. (40)

## **PREDNISONA**

### **ADULTOS**

Vía de administración: Oral,

Dosis: Oral inicial de 5-60mg diarios como única dosis o fraccionada, de conformidad con la enfermedad que esté tratando. Una vez que se tenga la respuesta satisfactoria se determinará en cada caso la dosis de sostén, reduciéndola gradualmente hasta lograr la más baja que mantenga una respuesta adecuada

### **NIÑOS**

Dosis: Oral inicial de 0.14-2mg/kg de peso corporal en dosis única o fraccionada. La dosis pediátrica se regula más por la gravedad de la afección y la respuesta del paciente que por la edad y el peso corporal (40)

## PREDNISOLONA

Vía de administración: Tópica ocular

Dosis: 1-2 gotas cada 2-6 horas (40)

## TRIAMCINOLONA

### **ADULTOS**

Vía de administración: Oral

Dosis: Oral inicial 8-16mg/día en dosis única o fraccionada. En cada caso se deberá valorar la dosificación conforme el padecimiento, condiciones y respuesta del paciente. Para diversos padecimientos la dosis varía de 4-48mg diarios. Una vez obtenida una respuesta satisfactoria reducir poco a poco hasta alcanzar dosis mínima adecuada para el control del padecimiento.

### **NIÑOS**

Vía de administración: Oral

Dosis: Oral de 4-12mg/día dosis única o fraccionada. Una vez obtenida una respuesta satisfactoria reducir poco a poco hasta alcanzar dosis mínima adecuada para el control del padecimiento (40)

## BETAMETASONA

### **ADULTOS**

Vía de administración: Oral, Intramuscular, Intravenosa, Intraarticular.

Dosis: Oral inicial 0.5-8mg diarios en dosis única o fraccionada. Intramuscular, Intravenoso indicado en casos de efecto rápido e intenso. La dosis inicial puede ser hasta 9mg al día. Es necesario ajustar la dosis y administrar la cantidad capaz de dar una respuesta clínica adecuada.

Intraarticular de 0.4-4mg que repite de conformidad con las necesidades. (40)

## **DEXAMETASONA**

### **ADULTOS**

Vía de administración: Oral, Intravenosa, Intramuscular

Dosis: Oral inicial de 0.5-9mg/día dosis única o fraccionada.

En administración crónica, se reducirá paulatinamente la dosis hasta lograr la dosis de sostén mínima necesaria que puede ser de 0.5-1.5mg/día.

Intravenosa o Intramuscular inicial de 0.5-20mg/día según la gravedad y condiciones del paciente.

Para casos agudos, una vez que se haya estabilizado la condición del paciente se disminuye la dosis elevadas y si es el caso se suspenderá su administración o se sustituirá por la terapia oral. En casos extremos no pasar de 80mg en 24 horas.

### **NIÑOS**

Vía de administración: Intramuscular

Dosis: En general 27.76-166.65mcg/kg cada 24-48 horas, determinada por la condición, gravedad y respuesta del paciente (40)

## **FLUOCINOLONA**

### **ADULTOS**

Vía de administración: Tópica

Dosis: 0.01-0.025 % poca cantidad 2-4 veces al día, disminuyendo gradualmente la aplicación.

### **NIÑOS**

Vía de administración: Tópica

Dosis: 0.01% 1-2 veces al día. (40)

## 8.0 MECANISMO DE ACCIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

Los corticoesteroides interactúan con proteínas receptoras en tejidos blanco para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticoesteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por diversos tejidos blanco. (4)

Los glucocorticoides llegan a los sitios de acción, unidos a la proteína transportadora o bien en forma libre y atraviesan la membrana nuclear y en el citoplasma se unen al receptor alfa ( $GR\alpha$ ) (proteína fosforilada de 95 KD). (6)

El receptor no activado se encuentra en el citosol formando un complejo molecular que incluye al receptor ( $GR\alpha$ ), proteínas de choque térmico (HSP) 70 y 90 e inmunofilina (IP) (6) La proteína de choque térmico 90 (HSP90) al unirse al receptor facilita la interacción con el ligando que cuando se enlaza produce que el receptor se disocie del complejo heterooligomérico HSP-R-IP-S (esteroide) y se trasloca al núcleo como compuesto R-S para desplazarse al dominio ligando del gen. (7)

Una vez enlazados el complejo R-S a los elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) del gen, los complejos modulan la velocidad de transcripción y traslación de los genes de respuesta a los GCS correspondientes, aparentemente por la estabilización del complejo iniciador compuesto de polimerasa II del RNA. Los elementos de respuesta a los glucocorticoides pueden actuar en forma positiva o negativa sobre la transcripción dependiendo del gen sobre el cual ejerce su acción el complejo.

Los glucocorticoides ejercen efectos modulares negativos sobre la transcripción a través de interacción no covalente del complejo R-S activado por el heterodímero C-Jun/C-Fos que se enlaza al sitio (AP-1) de la proteína activadora de genes de varios factores de crecimiento y citocinas. Además de reprimir la expresión de genes clase II del MHC.

El receptor humano de los glucocorticoides contiene 3 dominios funcionales y pertenece a la superfamilia de los receptores de esteroides.

El dominio enlazante de DNA se encuentran situado al centro de la molécula y reconoce secuencias específicas de DNA denominadas elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE), el segundo dominio se encuentra en la región terminal carboxilica e interactúa con el esteroide específico siendo el dominio enlazante del ligando, el tercer dominio inmunogénico se encuentra en la región aminoterminal. (7) y modula la interacción del receptor con la cromatina (34)

Existen dos tipos de receptores con los que pueden interactuar los glucocorticoides. Los receptores tipo I tiene igual afinidad por los glucocorticoides y los mineralocorticoides y los receptores tipo II fijan exclusivamente a los glucocorticoides. Los receptores tipo II se encuentran en las células de los órganos diana de los glucocorticoides, donde median las acciones de éstos y en el cerebro donde se encuentran múltiples neuronas implicadas en la respuesta al estrés (núcleo supraventricular, sistema límbico). El receptor tipo I tiene una expresión más restringida, los sitios principales son riñones (túbulos corticales distales y conductos colectores corticales) colon, glándulas salivales, glándulas sudoríparas e hipocampo.

La aldosterona activa el receptor tipo I. La activación del complejo aldosterona-receptor en el núcleo desencadena la síntesis de enzimas que en último término facilitan el transporte de sodio, es decir, la proteína formada por la activación del receptor aldosterónico estimularía la ATPasa-sodio-potasio dependiente localizada en la membrana basal, que bomba sodio desde el interior intersticial de la célula (34)

No se han identificado diferencias de los motivos de reconocimiento de DNA para los receptores de glucocorticoide y de mineralocorticoide. (4)

Una vez que se realiza la interacción del corticoesteroide con la cromatina (DNA), estimula la transcripción del RNAm y por tanto la síntesis proteínica o de varias enzimas a las que se deben sus efectos. (40) Ver esquema 2

Recientemente se han descrito acciones no genómicas de los corticoesteroides, en algunos modelos experimentales los corticoesteroides inducen efectos de aparición rápida que no aparecen mediados por modificaciones en el DNA. Estos efectos se producirían a través de modificaciones en la permeabilidad iónica de la membrana nuclear y este grupo de efectos de membrana parece que se debe gran parte de la retroalimentación negativa de los corticoides en el hipotálamo. (41)

## **8.1 EFECTO DE GLUCOCORTICOIDES SOBRE PROSTAGLANDINAS Y CITOCINAS**

La liberación de PG es disminuída por los GCS. Existen 2 isoformas de fosfolipasa A2 (FA2), una de forma secretora sFA2 y otra citosólica cFA2 las cuales se han implicado en inflamación. Estas enzimas catalizan la liberación de ácido araquidónico que es convertido a PG por COX-1 y COX-2.

Recientemente se ha demostrado una inducción coordinada tanto de cFA2 y COX-2 RNA-m por citocinas proinflamatorias que correlacionan con un incremento en la liberación de PGE2 (7)

Los corticoesteroides promueven la síntesis de lipomodulina una proteína que inhibe la síntesis de eicosanoides por antagonizar la acción de la fosfolipasa A2. Impidiendo así la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana celular.

La lipomodulina también interfiere con la síntesis de factor activador de plaquetas (PAF) y esta implicada en la formación de factores de IgE, que inhiben la respuesta mediada por esta inmunoglobulina. (41)

Las calpactinas constituyen otro grupo de proteínas que fueron consideradas idénticas a la lipomodulina. sin embargo los corticoesteroides no estimulan su síntesis. (11)

Estudios recientes indican que la expresión de COX-2 es regulada por glucocorticoides endógenos, por esta razón es posible que las dosis eficaces de glucocorticoides como agentes antiinflamatorios guarden correlación con su potencia para suprimir la expresión de COX-2 inducida por citosina y no con su habilidad para inhibir la fosfolipasa A2. (4) Ver Esquema 1.

Los GCS han demostrado inhibir la expresión de RNAm de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ; el factor estimulante de colonias (CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). (7)

La IL-6 estimula la hipófisis y provoca un aumento en la producción de la ACTH que, a su vez, estimula las adrenales y eleva la síntesis de glucocorticoides. (33)

## 8.2 EFECTOS SOBRE POBLACIONES CELULARES ESPECÍFICAS

**Macrófagos.** Antagonizan su diferenciación e inhiben sus funciones. Otras acciones de los GCS son disminuir la mielopoyesis, expresión de los antígenos clase II inducidos por INF  $\gamma$ , bloquear la liberación de IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , disminuir la producción y liberación de PG y leucotrienos; disminuir la actividad tumoricida y microbicida de macrófagos activados. (7)

Se ha demostrado que los GCS inhiben la inducción de una NO-sintasa, enzima responsable de producir NO en macrófagos activados y en el endotelio vascular. (34)

**Eosinófilos, Basófilos y Mastocitos.** Disminuyen la cuenta de basófilos y eosinófilos circulantes, la acumulación de eosinófilos y mastocitos en sitios de reacción alérgica; inhiben la liberación de histamina y los leucotrienos C4 por basófilos e inhiben la desgranulación de mastocitos.

**Neutrófilos.** Inhiben su adhesión a células endoteliales, lo cual puede ser la causa de la neutrofilia observada después de su administración. Inhiben también la emigración de estas células al sitio de la inflamación. (40)

La neutrofilia observada en respuesta a la administración de GCO, puede ser secundaria a los siguientes eventos:

1. Liberación aumentada por la médula ósea
2. Incremento de la vida media de los neutrófilos circulantes y
3. Imposibilidad para migrar a los sitios de la inflamación o fuera del sistema circulatorio.

**Células endoteliales.** Los GCS inhiben la activación y función de este grupo celular disminuyendo la permeabilidad vascular. Inhiben la expresión de antígenos clase II, de moléculas de adhesión endotelial leucocitaria (ELAM-1) y de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). Los GCS también inhiben la secreción de proteína C3 y el factor B de la vía del complemento, formación de IL-1 y metabolitos del ácido araquidónico en particular de COX-2.

**Fibroblastos.** Los GCS suprimen la proliferación y síntesis de proteína incluida colágenas, inducen la transcripción de RNAm de fibronectina; inhiben IL-1, síntesis de metaloproteínas inducida por  $TNF\alpha$  y la expresión de COX-2. (7)

**Linfocitos T y B.** Se ha postulado que la linfopenia es consecuencia de dos grandes fenómenos: 1) Redistribución temporal desde el compartimiento intravascular a los tejidos linfoides y 2) Bloqueo de su funcionamiento (apoptosis) central y periférico. (6)

El mecanismo de mayor importancia es el de apoptosis, especialmente en los timocitos inmaduros. Teóricamente sería la consecuencia de dos señales distintas y antagónicas. La activación de la célula, por ocupación del receptor de células T (TCR), por una molécula cuya síntesis podría ser inducida por glucocorticoides, y la inducción de genes líticos. La importancia de esto radica en que tendría un papel importante en la selección negativa, ya que su activación se realizaría antes de entrar en contacto con autoantígenos lo que no permitiría su sobrevivencia.

La selección periférica, también sería influenciada por señales de activación que causarían apoptosis y la modulación de citocinas que contribuirían a este fenómeno (ejemplo: el FNT incrementa la expresión de GR y la disminución de la secreción de IL-2 disminuye su proliferación (6)

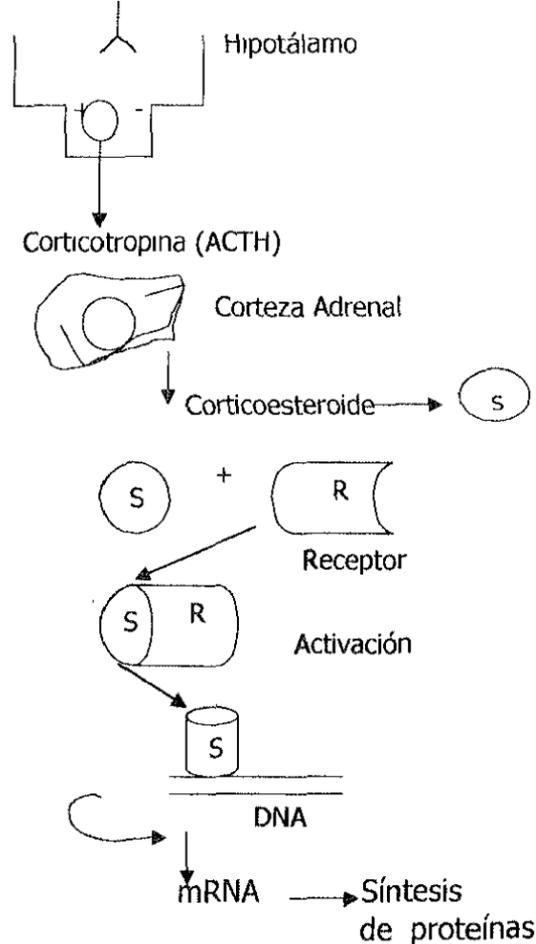
Los GCS tienen efecto sobre la diferenciación de células B en células plasmáticas. Después de la administración de dosis diarias altas de prednisona se observa disminución de niveles de inmunoglobulinas en 2-4 semanas por aceleración de su catabolismo y disminución de su síntesis.

También se sabe que los GCO podrían estimular directamente a las células B, en estadios inmaduros al entrar en contacto con el antígeno

## **EFFECTO DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE GLUCOCORTICOIDES**

(7)

- Disminuye IL-1, IFN, FNT, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8
- Inhibe factor estimulador mitógeno
- Antagoniza factor inhibidor de macrófagos
- Inhibe exposición de HLA II
- Disminuye la Oponización
- Disminuye PG, leucotrienos
- Disminuye colagenasa, elastasa y activador del plasminógeno
- Estabiliza la membrana lisosomal
- Disminuye la proliferación de linfocitos T
- Inhibe la expresión del receptor Fc
- Estimula lipocortina 1
- Redistribuye linfocitos y monocitos



**EFFECTOS**

Respuesta inmune ↓  
 Respuesta inflamatoria ↓  
 Disposición de glucógeno en hígado ↑  
 gluconeogénesis ↑

glucosa en sangre ↓  
 la utilización de glucosa ↓  
 catabolismo proteico ↑  
 catabolismo en hueso ↑  
 ácido gástrico y pepsina ↑

Mineralocorticoides ↑  
 reabsorción de Na<sup>+</sup> ↑  
 excreción K<sup>+</sup> H<sup>+</sup> ↑

## 8.3 ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS

### ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA E INMUNOSUPRESORA

Los corticoesteroides tienen potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores que constituyen la base de sus indicaciones terapéuticas

Afectan todo tipo de inflamación (producida por estímulos físicos, químicos y biológicos) y alteran tanto las manifestaciones tempranas como las tardías del proceso inflamatorio. (41)

Las acciones inmunosupresoras y antiinflamatoria están enlazadas de manera intrincada, quizá porque ambas se originan en gran parte de la inhibición de funciones específicas de los leucocitos.

Esta claro que dichos fármacos inhiben la producción de factores producidas por múltiples células que son críticos en la generación de la reacción inflamatoria. Como resultado de ello hay un decremento de la liberación de factores vasoactivos y quimiotácticos, secreción disminuida de enzimas lipolíticas y proteolíticas, menor extravasación de leucocitos hacia áreas de lesión y finalmente, fibrosis disminuida. (4) En la tabla 7 se resumen algunos tipos de células y mediadores que quedan inhibidos por los glucocorticoides. El efecto neto de esas acciones sobre diversos tipos de células consta de disminución notoria de la respuesta inflamatoria.

Los glucocorticoides también ejercen profundos efectos sobre reacciones inmunitarias del huésped específicas, al menos en parte de sus profundos efectos sobre la producción de citocinas. Los factores que quedan inhibidos incluyendo interferón  $\gamma$ , GM-CSF, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6) y TNF- $\alpha$ . En tanto la red de citocinas tiene participación esenciales en los efectos integrados de los macrófagos/monocitos, linfocitos T y los linfocitos B en la generación de reacciones inmunitarias a diversos microorganismos patógenos, no sorprende que la inhibición de la síntesis de citocinas y el efecto de las mismas por glucocorticoides suprime de modo considerable la reacción inmunitaria.

Estudios recientes sugieren una relación íntima entre el sistema inmunitario y el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Los glucocorticoides bloquean profundamente múltiples sitios del sistema inmunitario, se propone que esos efectos de los esteroides protegen al organismo contra las consecuencias de una reacción inflamatoria completa, que en potencia ponen en peligro la vida.

También hay pruebas considerables que indican que múltiples citocinas regulan el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Entre los compuestos más estudiados están IL-1, IL-2 e IL-6, así como TNF- $\alpha$ . Entre esos IL-1 parece tener la gama de acción más amplia. La IL-1 estimula la liberación de la hormona liberadora de corticotropina por neuronas hipotálamicas, interactúa de manera directa con la hipófisis para incrementar la liberación de hormona suprarrenocorticotropica, y puede también interactuar de manera directa con las suprarrenales para incrementar la liberación de glucocorticoides. Así el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y el sistema inmunitario poseen capacidad de interacciones bidireccionales durante la respuesta al estrés, y esas interacciones parecen tener importancia en la homeostasis

Los corticoesteroides reducen la inflamación por prevenir la vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular asociado a la inflamación aguda, disminuyendo la pérdida de líquidos y proteínas en la zona de la lesión. Esta vasodilatación podría ser debida a un efecto vasoconstrictor en los pequeños vasos. (34)

### ESQUEMA 3. ACCION INFLAMATORIA E INMUNOSUPRESORA DE GLUCOCORTICOIDES

#### CELULAS ENDOTELIALES

Vasodilatación  
Expresión de ELAM-1 ICAM-1HLA II  
Secreción de C-3 y factor B (complemento)  
▼ Formación de PG a partir de COX-2

#### Macrofagos/monocitos

Formación de PG a partir de COX-2  
Expresión de HLA II  
Actividad tumoricida y microbicida de macrófagos activados  
▼ Bloquean la liberación de IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$

GLUCOCORTICOIDES

▼ Respuesta inflamatoria  
▼ Respuesta Inmune

#### EOSINOFILOS, BASOFILOS, MASTOCITOS

Basofilos y Eosinofilos circulantes  
▼ Inhiben la desgranulación de mastocitos

#### Linfocitos T y B

Linfopenia  
Bloquean la liberación de IL-1, IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ , Interferón  $\gamma$

**TABLA 7. EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE COMPONENTES DE LAS REACCIONES INFLAMATORIA E INMUNITARIA. (4)**

Tipo de célula	Factor	Comentarios
Macrófagos y monocitos	Ac araquidónico y sus metabolitos (PG y Leucotrienos)	Inhibidos en parte por inducción de una proteína (lipocortina) por los glucocorticoides que inhibe a la fosfolipasa A2
	Citocinas, entre ellas: IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$	La producción y liberación quedan bloqueadas
Células endoteliales	ELAM-1 (molécula de adherencia de leucocitos endoteliales -1) ICAM-1 (molécula de adherencia intracelular-1) Citocinas IL-1 Derivados de ácido araquidónico	ELAM-1 e ICAM-1 son moléculas de adherencia intracelular críticas para la localización de leucocitos
Basófilos	Histamina Leucotrieno C4	Los glucocorticoides bloquean la liberación dependiente de IgE
Fibroblastos	Metabolitos de ácido araquidónico	Los glucocorticoides también suprimen la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducidas por factor de crecimiento

## TABLA 8. PRINCIPALES EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

### EFECTOS METABOLICOS DE CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS DE GLUCOCORTICOIDES (5)

EFECTO	CONSECUENCIA
<p><b>Homeostasis de los combustibles</b></p> <p>↑ De la glucógenolisis hepática</p> <p>↑ De la gluconeogénesis hepática</p> <p>↓ De la captación de glucosa por tejidos periféricos</p>	<p>Contribución a la contrarregulación (restauración de la normoglucemia luego de la hipoglucemia)</p> <p>Promoción a la hiperglucemia</p>
<p>↑ De la degradación proteica en el músculo estriado y en los tejidos adiposo y linfoide.</p> <p>↓ De la síntesis proteica en el músculo estriado y en los tejidos adiposos y linfoide</p>	<p>Provisión de sustratos aminoácidos para la gluconeogénesis. Estado catabólico</p>
<p>↑ De la lipólisis</p>	<p>Movilización de ácidos grasos libres y glicerol</p>
<b>Adaptacion metabolica</b>	
<p>↑ De la contractilidad miocárdica</p> <p>↑ De la sensibilidad miocárdica a las catecolaminas</p>	<p>↑ Del gasto cardiaco</p>
<p>↑ De la capacidad de trabajo del músculo estriado</p>	

## TABLA 9. PRINCIPALES EFECTOS GLUCOCORTICOIDES

EFECTOS SOBRE SISTEMAS ESPECIFICOS DE LAS CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS DE GLUCOCORTICOIDES. (5)

### Defensa del huesped/respuesta inflamatoria

Resistencia disminuida a las infecciones bacterianas, virales y fúngicas

Disminución de la formación de anticuerpos

Disminución de la función fagocítica de los granulocitos

Disminución de la masa de linfocitos, timocitos, granulocítica, con deterioro de la hipersensibilidad retardada

Permeabilidad vascular disminuida

### Sistema endocrino

Disminución de la conversión periférica, es decir, extratiroidea de L-tiroxina a 3,5,3-L-triiodotironina

Disminución de la secreción hipofisiaria de tirotrófina (TSH)

Incremento de la secreción hipofisiaria de ACTH

### Sistema Músculo esquelético

Miopatía de los músculos estriados proximales

Osteopenia

Disminución del crecimiento del hueso en el esqueleto inmaduro

### Tejido conectivo

Disminución de la formación de colágeno glucosaminoglucano

Alteración de la cicatrización de heridas

### Tracto gastrointestinal

Absorción disminuida de calcio

### Ojos

Catarata subcapsular posterior

## 9. METODOLOGIA PARA EL ANÁLISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Para llegar al análisis de las reacciones adversas que se presentan con antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos se realizó la revisión bibliográfica de la farmacocinética, farmacodinamia así como recabar las reacciones adversas que se presentan con estos fármacos teniendo presente la frecuencia con la que se presentan estas

Posteriormente se analizó si la reacción adversa se presenta como consecuencia del mecanismo de acción del fármaco y si todas corresponden a este último.

Se evaluó la posibilidad de prevenir las reacciones adversas tomando en cuenta el mecanismo que las explica y los factores que intervienen para que se presente

En aquellas reacciones adversas cuya aparición no corresponde al mecanismo de acción, se consideraron los factores que pueden favorecer la aparición estas.

Y por último se sugirieron algunas medidas que ayudan a disminuir la probabilidad de aparición de las reacciones adversas en la administración de estos fármacos.

## 10. REACCIONES ADVERSAS DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Además de compartir muchas actividades terapéuticas de los AINES, existe una multitud de reacciones adversas comunes a todos los inhibidores de ciclooxigenasa que se incluyen en los siguientes cuadros.

Los de mayor potencial para comprometer la vida del paciente son las reacciones adversas gastrointestinales, renales, de hipersensibilidad y de hemorragia (aunque la frecuencia de aparición de estas reacciones varia).

El mas frecuente es la propensión de éstos, a inducir úlceras gástricas, que pueden desencadenar una anemia por la pérdida hemática resultante. (4)

En los usuarios crónicos de AINES hay una prevalencia de 10-20 % de úlceras gástricas y de 2-5% duodenales. El riesgo relativo de úlceras gástricas aumentan en 40 veces, pero el de duodenales solo incrementa ligeramente.

Los pacientes que utilizan estos fármacos durante largo tiempo tienen un riesgo relativo tres veces mayor de sufrir efectos gastrointestinales graves en comparación con quienes no lo usan (28)

Dado que los efectos de los inhibidores de ciclooxigenasa sobre el feto humano no se conocen, y puesto que algunos de ellos aparecen en la leche de madres que se encuentran amamantando, no se aconseja su uso durante el embarazo y la lactancia. De hecho, el uso de estos fármacos durante el ultimo trimestre de embarazo puede ser considerado como una contraindicación absoluta, porque puede producirse el cierre prematuro del conducto arterioso y el retardo del parto con severas secuelas. (5)

## 10.1 REACCIONES ADVERSAS QUE SE PRESENTAN CON ESTERES Y ACIDO SALICÍLICO. (30)

4

### TABLA 10

#### **GASTROINTESTINAL**

Malestar epigástrico, náusea, vómito y anorexia, gastritis, melenas, retención gástrica, aumento de la acidez clorhídrica y pirosis, úlceras gástricas, hemorragias gástricas o intestinales.

#### **SNC**

Mareos, somnolencia, lasitud.

Síndrome de salicilismo

Síndrome de intoxicación aguda

#### **TRASTORNO ELECTROLÍTICOS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE**

Alcalosis respiratoria

Cetosis, hipoglicemia y a la larga acidosis metabólica

#### **TRASTORNOS CUTÁNEOS**

Erupciones eritematosas, escarlatiniformes, ecematoides y descamativas generalmente acompañadas de prurito

#### **TRASTORNOS SANGUÍNEOS**

Hemorragias, Petequias

#### **SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA**

Urticaria, edema angioneurótico, asma

## 10.2 SALICILISMO

La aspirina es la causa más frecuente de toxicidad medicamentosa, y está presente en 40% de todas las intoxicaciones medicamentosas.

El salicilismo es una forma de intoxicación moderada de carácter crónico que cursa con cefalea, vertigo, tinnitus y dificultades para la audición, confusión mental, somnolencia, sudoración y sed. Ver tabla 11.

La gravedad de la intoxicación no depende del nivel plasmático que existe en un momento determinado sino de su relación con el tiempo de ingestión (34)

**TABLA 11. MANIFESTACIONES TOXICAS PROVOCADAS POR DERIVADOS SALICILICOS.**

TIPO DE TRASTORNO	SALICILISMO
NERVIOSO	Mareo, cefalalgia, tinnitus, disminución de la audición, visión borrosa, somnolencia
GASTROINTESTINAL	Náusea, vómito, pirosis. Ocasionalmente diarrea
EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO (30)	Sed, sudación, lasitud, fiebre, especialmente en niños.

Se observan efectos tóxicos leves a moderados con dosis de 150 a 250mg/kg y efectos tóxicos severos letales con dosis de más de 250mg/kg. Si embargo se han producido intoxicaciones severas con la ingesta de las dosis más bajas y la supervivencia con dosis muy por encima de las dosis más altas. Los efectos tóxicos leves de los salicilatos por lo común se asocian con niveles plasmáticos de salicilatos de 40 a 70mg/dl; los efectos tóxicos se asocian con niveles de 70 a 150mg/dl y los efectos severos letales, con niveles con más de 150mg/dl. (5)

**SINTOMAS Y SIGNOS.** En su forma total, el síndrome incluye cefalalgia, mareos, tinnitus, dificultad para oír, visión borrosa, confusión mental, lasitud, somnolencia, sudación, sed, hiperventilación, náusea, vómito y en ocasiones diarrea. (4)

El tinnitus (zumbido de oídos) es por lo general dependiente de la dosis, y los síntomas aparecen con niveles séricos de 20 mg/dl o mayores. Estos niveles están en el rango terapéutico para el tratamiento de la artritis reumatoide y algunos emplean la aparición de toxicidad auditiva como punto final para la dosis apropiada de droga. La pérdida de audición inducida por salicilatos se restablece dentro de 1 a 3 días de la suspensión de la droga. (1)

La forma más intensa de intoxicación se caracteriza por alteraciones más profundas del SNC (que incluyen convulsiones generalizadas y coma), erupciones cutáneas y alteraciones intensas en el equilibrio ácido-básico. La deshidratación suele ser consecuencia de hiperpirexia, sudación, vómitos y pérdida de vapor de agua durante la hiperventilación. (4)

Las alteraciones metabólicas más profundas y, sobre todo la acidosis, se observan en lactantes y niños de muy corta edad que pueden mostrar intoxicación como consecuencia de sobredosis terapéuticas.

La hiperglucemia puede aparecer durante la intoxicación por salicilatos, pero ésta es en ocasiones, una consecuencia grave de la toxicidad en niños de corta edad. Dosis grandes de salicilatos puede ocasionar hiperglucemia y glucosuria, y agotar las reservas de glucógeno en hígado y músculos; los efectos en cuestión son explicados en parte por la liberación de adrenalina, también aminoran el metabolismo aeróbico de la glucosa, incrementan la actividad de la glucosa-6-fosfato y estimulan la secreción de los glucocorticoides. (4)

Al evolucionar la intoxicación, hay depresión del SNC, estupor y coma crecientes. Se presenta colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria y, a veces hay convulsiones asfícticas terminales y edema pulmonar. El paciente muere como consecuencia de insuficiencia respiratoria después de un periodo de inconsciencia.

La toxicidad por salicilatos en adultos no se diagnostica con facilidad porque a menudo ellos muestran intoxicación por el propio régimen terapéutico y no hay antecedentes de sobredosificación alguna. Los signos notables de toxicidad en este grupo incluyen edema pulmonar cardiogénico, anormalidades neurológicas no focales y datos de laboratorio que incluyen anormalidades ácido-básicas, cetosis inexplicada y prolongación del tiempo de protombina. (4)

### 10.3 REACCIONES ADVERSAS QUE SE PRESENTAN CON LOS DERIVADOS DEL ACIDO ACÉTICO.

TABLA 12.

Metacina	Sulindac	Tolmetina	Diclofenaco	Ketorolaco	Etodolaco
Gastrointestinal nausea, dolor abdominal, úlceras	Gastrointestinal nausea, dolor epigástrico	Gastrointestinal dolor epigástrico dispepsia, náusea, vómito	Gastrointestinal dolor abdominal pirosis hemorragia, úlceras o perforación de la pared intestinal	Gastrointestinal Dispepsia, dolor gastrointestinal náuseas diarrea (frecuentes)	Gastrointestinal Irritación ulceras
Riñón No altera la función renal	Riñón No altera la función renal	Riñón No altera la función renal	Riñón Trastornos en la función retención de líquidos, edema.		
SNC somnolencia, mareos, cefalea, nerviosidad	SNC nerviosidad, angustia, insomnio, somnolencia y perturbaciones visuales	SNC Nerviosismo, visión borrosa tinnitus (poco frecuentes)	SNC Somnolencia, mareos, vértigo, cefalea	SNC Cefalea	
Hipersensibilidad erupciones o prurito	Hipersensibilidad erupciones o prurito		Hipersensibilidad Reacciones alérgicas	Hipersensibilidad raras	Hipersensibilidad Erupciones Cutáneas

## 10.4 REACCIONES ADVERSAS QUE SE PRESENTAN CON LOS DERIVADOS DEL ACIDO PROPIÓNICO

**TABLA 13**

IBUPROFENO	NAPROXENO	FENOPROFENO	KETOPROFENO
Gastrointestinal dolor epigástrico, náusea, pirosis y sensación de distensión de vías gastrointestinales	Gastrointestinal molestia gástrica, Pirosis, náusea, vómito y hemorragia gástrica	Gastrointestinal Molestias Abdominales y dispepsia	Gastrointestinal Dispepsia y otros efectos leves y menos frecuentes
SNC cefalea, mareos y visión borrosa	SNC Somnolencia, cefalalgia, mareos	SNC Tinnitus, mareos, lasitud confusión y anorexia.	
Otras trombocitopenia lesiones cutáneas	Otras Sudación hasta fatiga, depresión y ototoxicidad	Otras Erupciones cutáneas.	

## 10.5 REACCIONES ADVERSAS QUE SE PRESENTAN CON LOS DERIVADOS DE ÁCIDO FENAMICO

TABLA 14.

FENAMATOS
Gastrointestinal Dispepsia, diarrea, aunque puede acompañarse de esteatorrea e inflamación gastrointestinal
Anemia hemolítica de tipo inmunitario (esporádicamente)

## 10.6 REACCIONES ADVERSAS QUE SE PRESENTAN CON DERIVADOS DEL ÁCIDO ENÓLICO DERIVADOS DEL ÁCIDO ENÓLICO

TABLA 15. PIRAZOLONAS

FENILBUTAZONA
Gastrointestinal náusea, vómito, molestias epigástricas, úlcera péptica (o su reactivación) con hemorragia o perforación, reacciones de hipersensibilidad del tipo enfermedad del suero, estomatitis ulcerosa
Hematológicas anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia.
Otras erupciones cutáneas, retención de agua y electrolitos y formación de edema.

## 10.7 REACCIONES ADVERSAS DE QUE SE PRESENTAN CON DERIVADOS DEL ACIDO ENÓLICO

**TABLA 16. OXICAMS**

<b>PIROXICAM</b>	<b>NAMUBETONA</b>	<b>MELOXICAM</b>
Reacciones Gastrointestinales la incidencia de úlcera péptica es del 1%	molestias en íleon y colon. pirosis	Reacciones gastrointestinales menores
Otras disminuye la excreción renal de litio en grado clínico importante Somnolencia, mareos, erupciones cutáneas. edema. (poco frecuentes)	Otras Cefalalgias, erupciones cutáneas, mareos, tinnitus y prurito	

---

## 11. REACCIONES ADVERSAS DE CORTICOESTEROIDES

---

### **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (3)**

- ❑ Seudotumor cerebral
- ❑ Convulsiones
- ❑ Neuritis
- ❑ Insomnio
- ❑ Disminución de la memoria y capacidad de atención
- ❑ Episodios de manía
- ❑ Psicosis

### **APARATO CARDIOVASCULAR**

- ❑ Hipertensión arterial
- ❑ Insuficiencia cardíaca
- ❑ Arritmias
- ❑ Tromboflebitis
- ❑ Fenómenos tromboembólicos

### **EQUILIBRIO ELECTROLITICO**

- ❑ Alcalosis hipocaliémica
- ❑ Retención hidrosalina

### **ALTERACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS**

- ❑ Supresión suprarrenal, hipotalámica o hipofisaria
- ❑ Disminución del crecimiento
- ❑ Síndrome de Cushing
- ❑ Diabetes esteroidea
- ❑ Hipercalcemia
- ❑ Hiperlipemia
- ❑ Retraso de la maduración sexual
- ❑ Oligoastenospermia

## **ALTERACIONES GASTROINTESTINALES**

- Úlcera Péptica
- Perforación intestinal
- Gastritis erosiva hemorrágica
- Pancreatitis
- Esofagitis
- Peritonitis
- Hepatomegalia y esteatosis hepática

## **ALTERACIONES HEMATOPOYÉTICAS**

- Eritrocitosis
- Agranulocitosis
- Coagulopatías
- Eosinopenia y disminución del número de basófilos circulantes
- Neutrofilia
- Linfocitopenia
- Monocitopenia

## **ALTERACIONES OCULARES**

- Cataratas subcapsulares posteriores (al cabo de 1-2 años de tratamiento)
- Hipertensión intraocular (habitualmente transitoria y reversible)
- Glaucoma, lesiones corneales, exoftalmos, ptosis palpebral

## **ALTERACIONES RENALES**

- Nefroesclerosis
- Nefrolitiasis
- Uricosuria
- Hipernatremia
- Hipocaliemia

## **EFFECTOS TERATOGENICOS**

- Malformaciones fetales
- Insuficiencia suprarrenal

## **SINDROME DE RETIRADA BRUSCA**

- ❑ Malestar
- ❑ Cefalea
- ❑ Fatiga
- ❑ Letargo
- ❑ Debilidad
- ❑ Hipotensión ortostática
- ❑ Anorexia
- ❑ Náuseas
- ❑ Hipoglucemia
- ❑ Pérdida de peso
- ❑ Conjuntivitis
- ❑ Rinitis
- ❑ Seudorreumatismo
- ❑ Descamación cutánea
- ❑ Depresión

## **ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS**

- ❑ Miopatía
- ❑ Rotura tendinosa (por inyección intraarticular, que puede dar lugar a reacción inflamatoria transitoria)
- ❑ Osteoporosis
- ❑ Fracturas Patológicas
- ❑ Necrosis aséptica ósea
- ❑ Artropatía esteroidea (destrucción osteoarticular)
- ❑ Supresión del crecimiento

## **ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS**

### **POR USO TÓPICO**

- ❑ Ardor
- ❑ Prurito
- ❑ Irritación, sequedad cutánea, miliaria, foliculitis, atrofia cutánea, estrías
- ❑ Fotosensibilidad
- ❑ Seudocicatrices estrellados
- ❑ Acné, hipertrichosis, dermatitis alérgica de contacto
- ❑ Dermatitis facial

## **ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS**

### **FRECUENTES**

- Atrofia epidérmica
- Rubeosis facial
- Acné
- Folliculitis
- Eritema
- Retraso de cicatrización
- Hiperpigmentación
- Hirsutismo
- Telangiectasias
- Atrofia del tejido celular subcutáneo
- Edema facial
- Estrías cutáneas
- Afinamiento de la piel

### **RAROS**

- Eritrodermia
- Fotoalergia
- Hipopigmentación
- Psoriasis pustulosa
- Sobreinfección por *Candida*
- *Paniculitis*
- Eritema uniforme

## **REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

- Anafilaxia
- Urticaria-angioedema
- Dermatitis de contacto

## **EFFECTOS INMUNOLÓGICOS**

- Inmunosupresión y aumento de la incidencia de infecciones, anergia.
- Prednisona y 6-metil-prednisona pueden disminuir los niveles de IgA e IgG circulantes

**TABLA 17. PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDOS POR CORTICOESTEROIDES.**

**I. TRASTORNOS DE TIPO GLUCOCORTICOIDE**

Diabetes esteroidea. glucosuria

Balace nitrogenado negativo

Hipotolerancia a los carbohidratos

Cara de Luna, nuca de Búfalo, gordura supraclavicular

Alteraciones del crecimiento normal

Estrías cutáneas, púrpuras

Acné, queratosis. hirsutismo

Aumento de la sudoración

Debilidad muscular

Osteoporosis

Supresión de la respuesta de tejidos a la lesión celular

Inhibición de la producción de anticuerpos

Alteración de la respuesta tisular a la reacción antígeno-anticuerpo

Interferencia a la cicatrización de la úlcera péptica

Úlcera péptica

Euforia, irritabilidad y psicosis

**II. TRASTORNOS DE TIPO MINERALOCORTICOIDE**

Retención de sodio y agua (edema)

Hipertensión, especialmente en presencia de trastornos renales

## 12. ANÁLISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS GASTROINTESTINALES PROVOCADAS POR AINES

Las prostaglandinas (PG) que se encuentran en cantidades abundantes en la mucosa gástrica son producto de la actividad de la enzima COX-1. (15) Las prostaglandinas estimulan la secreción del moco gástrico y de bicarbonato por las mucosas gástricas y duodenal.

Participan también en el mantenimiento del flujo sanguíneo de la mucosa, en la integridad de la barrera mucosal del estómago y en la renovación de las células epiteliales como respuesta a la agresión causada por una gran variedad de agentes. (13)

Los eicosanoides también cumplen un importante papel en la regulación de la motilidad gastrointestinal. Las fibras longitudinales digestivas son contraídas por las PGE y las PGF, en tanto que el músculo circular es relajado por las PGE y contraído por las PGF (34)

Las PG de la serie E aumentan la motilidad gástrica, inhiben la lesión de la mucosa gástrica y estimulan la cicatrización de las úlceras duodenales y gástricas. (13)

Las PGE y PGI<sub>2</sub> inhiben la secreción de ácido en el estómago, estimulada por alimentos, histamina o gastrina. Disminuyen el volumen de secreción, la acidez y el contenido de pepsina tal vez por la acción directa en las células secretoras. Además las PG dilatan los vasos sanguíneos de la mucosa y la PGI<sub>2</sub> tal vez intervenga en la regulación local de la corriente sanguínea.

La PGE y PGF incitan el paso de agua y electrolitos al interior del intestino, estos efectos explican la diarrea acuosa que sigue después de la ingestión o administración parenteral de las PG. A diferencia de ello, los compuestos de tipo I<sub>2</sub> no inducen diarrea y en consecuencia evitan la que ocasionan las otras prostaglandinas (4)

Si bien los mecanismos precisos de citoprotección proporcionada por las PG aún no se han resuelto, diversos estudios experimentales sugieren el posible papel de un aumento de los fosfolípidos mucosos, la estimulación del transporte de sodio y cloro, la estabilización de los lisosomas, el mantenimiento de los grupos sulfhidrilo en la mucosa y la estimulación de AMP cíclico, que se

supone mantiene la resistencia inicial mucosal o llevan a la reparación de la mucosa (5)

Entre los efectos colaterales más comúnmente observados durante la administración a largo plazo de inhibidores de COX-1 se encuentran los síntomas gastrointestinales. Estos incluyen dispepsia, dolor epigástrico, náusea, vómito flatulencias, calambres abdominales que pueden asociarse con úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal masiva y de ulceraciones. (Ver tablas 10-15)

La lesión mucosal inducida por AINES es mediada principalmente por la inhibición de la actividad de la COX-1 disminuyendo la síntesis de prostaglandinas necesarias para proteger la mucosa gástrica (10) Ver Esquema 3. Se cree que el mecanismo patogénico por el que los AINES pueden producir una depleción de PGE2 y prostaciclina gástrica, que son sustancias citoprotectoras de la mucosa. (3)

Por el contrario, un aumento en la síntesis de TXA2 y leucotrienos en particular el LTC4, acompaña a los fenómenos ulcerativos, poniéndose como causa de algunos tipos de ulceración péptica o enfermedad inflamatoria intestinal Su acción lesiva sería consecuencia de la reducción en el riego sanguíneo mucoso, de la vasoconstricción y la extravasación plasmática y de la activación de fenómenos inmunitarios. (34)

La aspirina y otros inhibidores de la COX llevan a una mayor secreción de ácido y de pepsina en condiciones en los cuales los mecanismos citoprotectores normales están alterados (11)

Los salicilatos pueden romper la barrera mucosa gástrica y permitir por tanto, la difusión de los iones de hidrógeno desde la luz a los tejidos gástricos. Ello provoca lesiones celulares, liberación de histamina a partir de mastocitos, una mayor estimulación de la secreción de ácidos, lesión de pequeños vasos sanguíneos, hemorragias mucosas, erosiones y ulceraciones.

En cualquier individuo que ingiere ácido acetilsalicílico se producen pérdidas sanguíneas microscópicas en heces (3)

El tiempo de vida media del AINE guarda relación con el riesgo de hemorragia gastrointestinal porque el efecto inhibitor de la síntesis de PG es reversible, y en consecuencia, cuanto más prolongada sea la permanencia del fármaco en el organismo, más desprotegida estará la mucosa gastroduodenal. (38)

La dosis de cada AINE guarda relación también con el riesgo de hemorragia gastrointestinal, pero hay poca información sobre cuáles son las dosis equivalentes de los antiinflamatorios. El hecho de que algunos AINES se asocien a un riesgo más elevado de hemorragia se debería sobre todo a que se dan a dosis comparativamente más altas que las de otros menos tóxicos. (38)

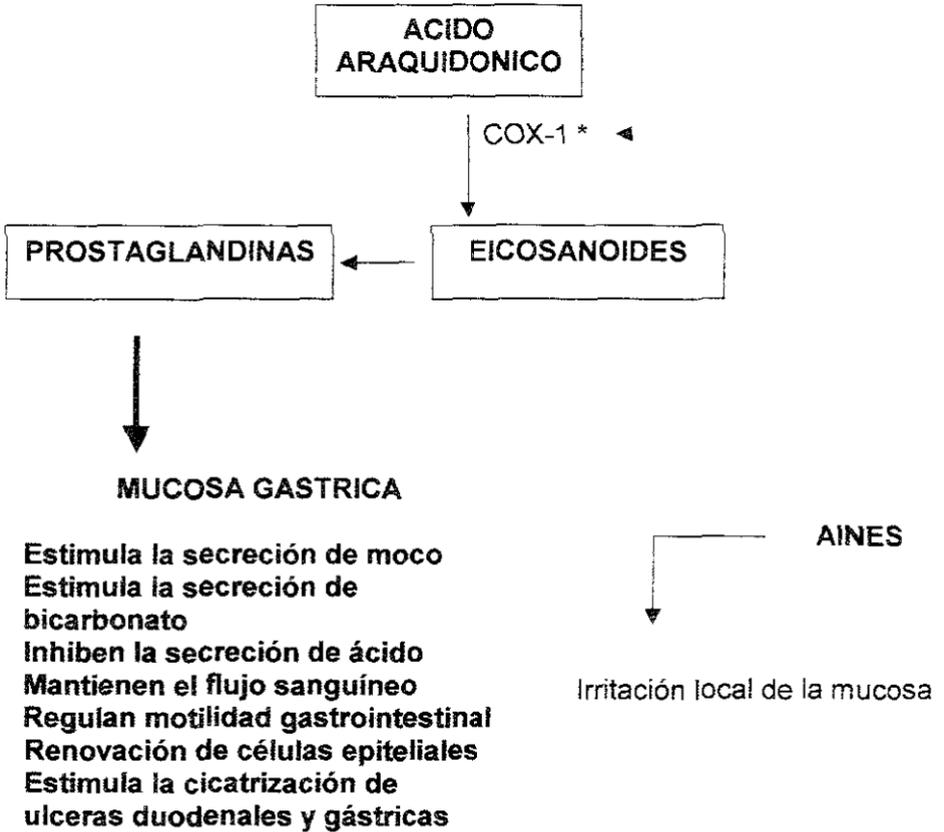
Los factores de riesgo por los cuales los AINES provocan ulceraciones están bien definidos:

- Pacientes mayores de 60 años
- Pacientes con historia de úlcera péptica
- Pacientes que toman Aines y dosis significantes de glucocorticoides
- Pacientes que toman elevadas dosis de Aines
- Pacientes con tratamiento prolongado con Aines (15)

En la patogenia de lesión intervienen distintos factores cuya participación puede ser variable en función del preparado usado

- Puesto que en su mayoría los AINES son ácidos débiles, pueden atravesar fácilmente la membrana de las células mucosas, pero al pH intracelular se ionizan y quedan parcialmente atrapados dentro de las células. Esto altera la permeabilidad de la membrana y se producen diversos movimientos iónicos: pérdida celular de sodio y potasio y retrodifusión de iones hidrógeno desde la luz gástrica al espacio intracelular, lo que ocasiona lesiones de las células de la mucosa.
- Diversos AINES modifican la secreción mucosa de la pared gástrica: altera la naturaleza y la consistencia del moco y reducen la secreción de bicarbonato.
- Los efectos directos sobre la microcirculación de la mucosa son variables: en unos casos la reducen y en otros las incrementan
- La acción inhibitoria de la síntesis de PG locales es un papel importante, dado el intenso efecto protector que dichos mediadores ejercen sobre la mucosa.
- Pueden sumarse otros factores, como las modificaciones inmunológicas originadas por la infiltración de leucocitos y la presencia de otros agentes ulcerógenos como el alcohol, el tabaco o por el propio estrés producido por el dolor crónico. (34)

# ESQUEMA 4. REACCIONES ADVERSAS GASTROINTESTINALES PROVOCADAS POR AINES



\* Inhibición de la ciclooxigenasa -1 (constitutiva en mucosa gástrica)  
Las Prostaglandinas en mucosa gástrica ejercen protección a la mucosa gástrica. Por tanto la inhibición de la síntesis de estas da como resultado la mayoría de las reacciones adversas que se presentan a este nivel.

### 13. REACCIONES ADVERSAS EN PLAQUETAS PROVOCADAS POR AINES

La función plaquetaria se altera porque los AINES evitan la formación de TXA<sub>2</sub> por parte de las plaquetas, que es un potente agente agregante, ello explica la tendencia de los fármacos de este tipo a prolongar el tiempo de hemorragia (4) Por otro lado la PGI<sub>2</sub>, formada por células endoteliales de las paredes vasculares es un potente antagonista de la agregación plaquetaria (13)

La enzima COX-1 es la isoforma constitutiva expresada en plaquetas La actividad de la COX-2 es indetectable en tejidos, pero su expresión en altos niveles se da en células después de la inducción por mediadores de la inflamación

La aspirina y otros AINES inhiben de forma selectiva ambas isoenzimas, aunque su relativa potencia varía. (26)

La aspirina acetila selectivamente el grupo hidroxilo del residuo de la serina en posición 529 en la cadena polipeptídica de COX, inactivando irreversiblemente a la enzima Las plaquetas al ser anucleada no poseen el mecanismo necesario para la síntesis de nuevas enzimas, de tal manera que el efecto de la aspirina persiste hasta que se liberen nuevas plaquetas de (7-10 días después). Después que el tratamiento con aspirina se interrumpe, la actividad de la COX y la función plaquetaria se recobra lentamente conforme de la el reemplazo de plaquetas sin inactivación de la COX a la circulación. (26)

Las células endoteliales recuperan rápidamente la actividad ciclooxigenasa cuando se interrumpe el tratamiento con aspirina, restableciendo la producción de PGI<sub>2</sub>. (13)

Otros AINES cuyo mecanismo de acción es la inhibición de COX, en plaquetas la inhiben pero reversiblemente, así que la no formación de TXA<sub>2</sub> y la acción inhibitoria de las plaquetas depende de la eliminación del fármaco desde circulación (26)

La administración por largo tiempo y dosis bajas de aspirina (20mg/días) es suficiente para bloquear la producción de TXA2 producido por >95% y a inhibir la agregación plaquetaria. El grado de inhibición de agregación plaquetaria producida por la administración crónica de bajas dosis de aspirina es comparable al que se observa con altas dosis (325mg/día).

Después de 1 sola dosis de aspirina, los efectos de agregabilidad plaquetaria es máxima dentro de 2 horas y persiste por 4-7 días. La más rápida normalización del tiempo de sangrado relativo a la agregabilidad plaquetaria después de una sola dosis de aspirina refleja el continuo reemplazo de plaquetas con COX inhibida por plaquetas provenientes de médula ósea. (26)

Dosis superiores a 325mg/día se han asociado a una mayor frecuencia de reacciones adversas. (37)

La tendencia de sangrados sistémicos asociados con el uso de aspirina y otros AINES se atribuye a la inhibición de COX-1 en plaquetas; sin embargo no causa sangrados clínicos significativos en la mayoría de los usuarios probablemente porque el TXA2 es solo uno de los mediadores de las vías de activación plaquetaria. (26)

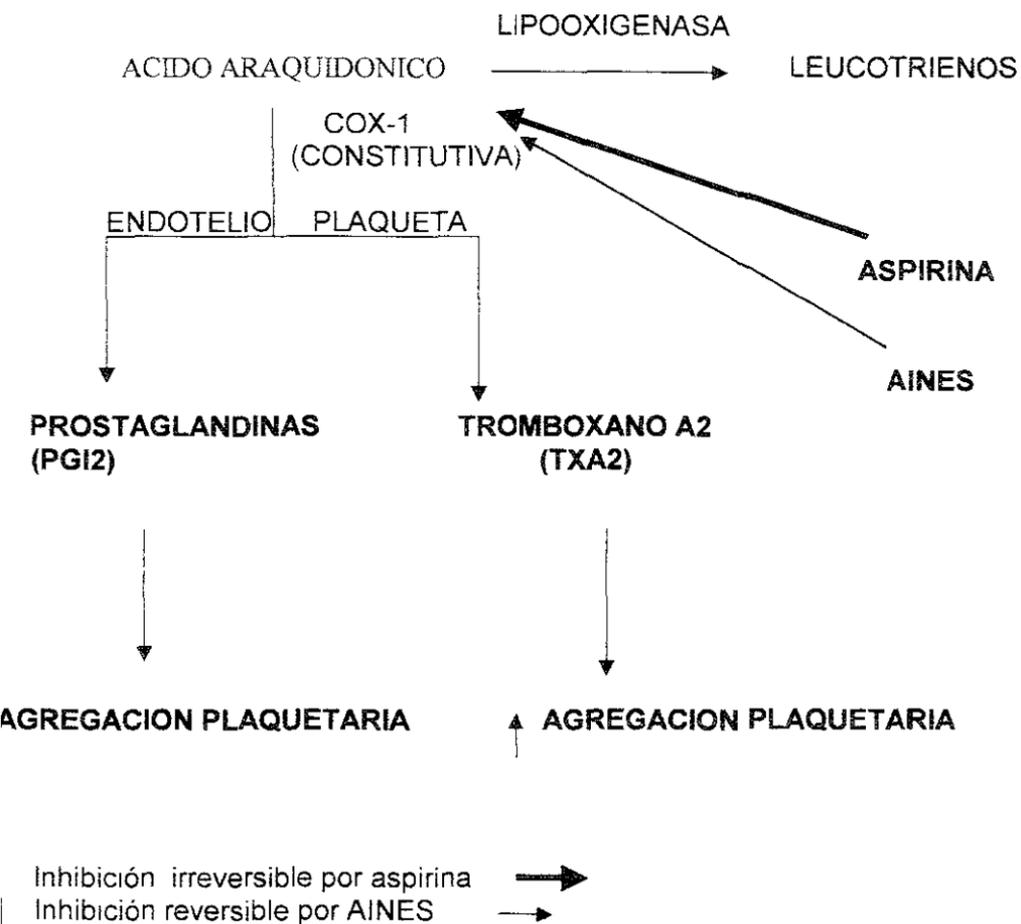
Varias condiciones pueden complicar los riesgos de hemorragia en individuos en quienes toman aspirina y otros AINES como son:

1)La aspirina y otros AINES pueden precipitar sangrados en pacientes con coagulopatías, tales como trombocitopenia o inherentes a la deficiencia de factores de coagulación (hemofilia, en pacientes que coexisten coagulopatías que no han podido ser reconocidas.

2)Aunque el alcohol por si mismo no afecta el tiempo de sangrado, potencializa con el uso de aspirina y otros AINES. El mecanismo de interacción no ha sido aclarado pero estudios in vitro sugiere que el alcohol potencializa la inhibición efectiva de prostaciclina en la agregación plaquetaria. Los AINES inhiben reversiblemente la PGI2 vascular, pero no la síntesis de TXA2 en plaquetas.

3)El uso de aspirina y otros AINES en combinación con anticoagulantes incrementa significativamente las hemorragias. (26)

**ESQUEMA 5. QUE MUESTRA EL EFECTO DE AINES EN PLAQUETAS.**



#### 14. ANALISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS RENALES PROVOCADAS POR AINES.

El riñón humano produce un número diverso de PG, más en la médula que en la corteza renal, con acciones divergentes sobre el flujo sanguíneo y la producción de orina. La PGE<sub>2</sub>, la PGI<sub>2</sub> y la PGD<sub>2</sub> son vasodilatadoras, aumentan el flujo facilitando la diuresis y la eliminación de sodio y potasio, e inducen la producción de renina mediante acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. Además la PGE<sub>2</sub> reduce la reabsorción de agua estimulada por la hormona antidiurética en la porción ascendente del asa de Henle. Los endoperóxidos cíclicos, el TAX<sub>2</sub>, y la PFG<sub>2</sub> $\alpha$  son preferentemente vasoconstrictores, inhibiendo el flujo sanguíneo y la filtración glomerular.

La síntesis intrarrenal de PG y tromboxanos es estimulada por diversos factores entre los que destacan algunos péptidos (angiotensina II, vasopresina), circunstancias patológicas (isquemia renal, obstrucción ureteral, cirrosis con ascitis, insuficiencia cardiaca etc.) y algunos fármacos como los diuréticos del asa (furosemida) En general la producción de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> es aumentada por factores que reducen el flujo sanguíneo renal.

La acción combinada de diversas PG se dirige a regular la resistencia vascular renal, no tanto en circunstancias basales como cuando se encuentra alterada, y se acepta que tienen un papel protector que facilita un nivel adecuado de filtración glomerular y flujo plasmático intrarrenal, manteniendo un intercambio apropiado de sodio y agua. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa resulta especialmente perjudicial en enfermos cuya función renal esté alterada debido a un insuficiente volumen circulante o a niveles altos de angiotensina II. (34)

La PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> estimulan la secreción de renina mientras que los AINES tienen el efecto opuesto. La PGI<sub>2</sub> y la PGE<sub>2</sub> reducen la resistencia vascular renal y aumenta el flujo sanguíneo lo que da lugar a una redistribución de dicho flujo desde la parte externa de la corteza renal a la región yuxtamedular del riñón.

Los inhibidores de la síntesis de ciclooxigenasa como la indometacina y el meclofenamato, reducen el flujo cortical renal total y derivan el resto del flujo hacia la parte más externa de la corteza, lo que da lugar a una vasoconstricción renal aguda y a insuficiencia renal aguda en determinadas circunstancias como la depleción de volumen y los estados edematosos. La PGE2 es natriurética. Mientras que los inhibidores de la ciclooxigenasa producen retención de sodio y agua. (13)

La mayoría de las reacciones adversas de los inhibidores de la ciclooxigenasa sobre la función renal se producen en un contexto de hipovolemia con un volumen intravascular efectivo disminuido y altos niveles de renina. Si bien la PGE2 aumenta el flujo sanguíneo renal, el índice de filtración glomerular y la excreción de sodio, la función renal incluyendo el flujo sanguíneo renal, normalmente no depende de las prostaglandinas; en consecuencia la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas en los individuos con función renal normal no produce efectos renales. Sin embargo cualquier condición que lleve a la disminución del volumen intravascular efectivo da como resultado la disminución del flujo sanguíneo renal. (6)

La contracción del volumen causada por la privación del sodio activa los mecanismos vasopresores, como el sistema adrenérgico y el sistema renal de renina-angiotensina. La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, estimula la secreción de aldosterona desde la corteza suprarrenal, lo cual a su vez aumenta de forma apropiada la reabsorción renal de sodio. La angiotensina II, también estimula la síntesis renal de PGE2 en estas condiciones, la cual por su actividad vasodilatadora y antinatriurética contrarresta las influencias vasoconstrictoras y antinatriuréticas de la angiotensina II. En este punto, el flujo sanguíneo y la excreción de sodio renales basales son mantenidos en gran medida por la continua producción de la PGE renal.

La inhibición de la síntesis de PG por parte de los inhibidores de ciclooxigenasa en esta situación puede reducir el flujo sanguíneo renal basal por debajo de los niveles críticos para el mantenimiento de la función normal conduciendo a azoemia, oliguria y necrosis tubular aguda.

Un efecto colateral renal importante de los inhibidores de la ciclooxigenasa es la retención de sodio asociada con edema. Dado que la PGE<sub>2</sub> presenta un efecto inhibitorio directo sobre el transporte tubular renal del sodio, el efecto de los inhibidores de la ciclooxigenasa se ha atribuido al aumento de la reabsorción de cloruro de sodio. Este efecto puede producirse independientemente de la disminución del índice de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal que se sabe ocurre con los inhibidores de la ciclooxigenasa.

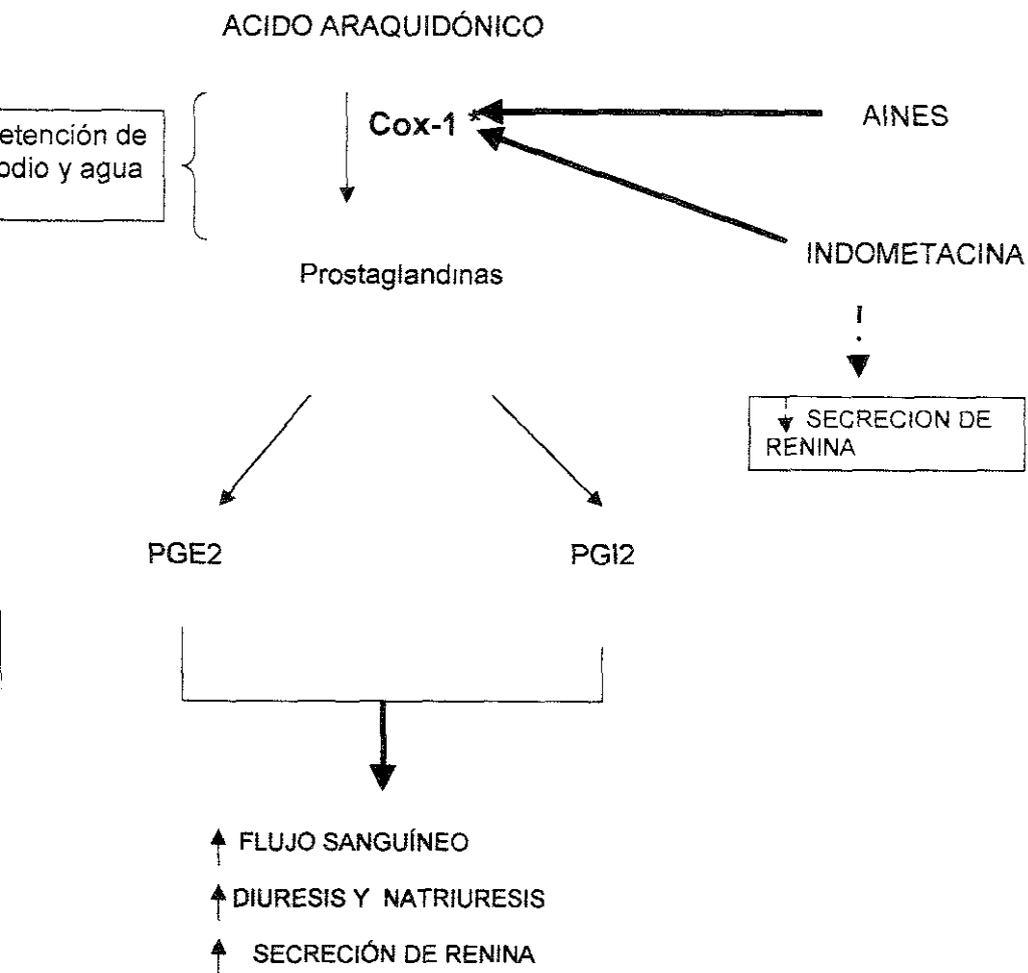
También es posible observar hiperpotasemia e hiponatremia severas, que se cree que son secundarias a la supresión de la síntesis de prostaglandinas, llevando a hiporreninemia y a hipoaldosteronismo (5). Las PG influyen sobre la capacidad del riñón para regular el balance de agua por varios mecanismos antagonizando la acción de la hormona antidiurética, inhibiendo el transporte activo de cloro en la rama ascendente del asa de Henle y regulando el flujo renal. La alteración de estos procesos por inhibición de PG con AINES repercute en la menor capacidad del riñón para diluir la orina, lo que determina la retención de agua que no guarda proporción con la retención de sodio.

Las PG son también capaces de inhibir la reabsorción de sodio en el tubo colector cortical, por esta razón, su inhibición por los AINES puede también provocar la retención de sodio, así como reducir la eficacia de los diuréticos. En ocasiones se ha observado también que los AINES pueden provocar hiperpotasemia, superior a la que cabría esperar de la reducción de la velocidad de filtración glomerular. Esta alteración puede explicarse por la reducción de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, actividad que depende en parte de la presencia de PG. Como consecuencia de estos efectos, los AINES pueden provocar edemas, insuficiencia cardíaca, hipertensión, reducen la actividad diurética de la furosemida y la eficacia clínica de algunos antihipertensores. (34)

Otros efectos nefrotóxicos que pueden estar relacionados o no, con la inhibición de la síntesis de las PG son la necrosis papilar y la nefritis intersticial con síndrome nefrótico o sin él.

El consumo prolongado y constante de AINES llega a producir una nefropatía intersticial crónica que termina con necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. El cuadro puede pasar inadvertido durante mucho tiempo y originar síntomas cuando ya la enfermedad se encuentra muy avanzada; éstos pueden ser propios de la insuficiencia renal progresiva (hipertensión, poliuria con nicturia, aumento de creatinina, anemia, hematuria) o de una afectación urinaria aguda (hematuria, polaquiuria, disuria, cólicos, infección). No se sabe en qué grado la inhibición de la síntesis de PG puede participar en la inhibición de la lesión. En cualquier caso es necesario que los fármacos alcancen una concentración determinada en los túbulos renales. (34)

# ESQUEMA 6. TRASTORNOS EN LA FUNCIÓN RENAL POR AINES.



## 15. ANALISIS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD PROVOCADAS POR AINES

Se diferencian dos grandes grupos de efectos indeseables 1) Intolerancia o idiosincrasia y 2) hipersensibilidad.

La intolerancia generalmente incide en pacientes en la 3ª y 4ª década de vida, que comienzan con rinitis vasomotora y posteriormente desarrollan congestión nasal crónica habitualmente bilateral, por aparición de poliposis nasal: tiempo después se presenta asma.

Con la ingestión de AINES estos pacientes pueden padecer además de broncoespasmo, rinorrea, irritación conjuntival, lagrimeo, enrojecimiento de cara y cuello. Es raro que se produzcan angioedema acompañado de los síntomas descritos.

Como la mayoría de los casos los síntomas se desencadenan con cualquier AINE se habla de un "Síndrome global de intolerancia a AINE" y su mecanismo más probable es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, que a su vez origina producción de sustancias broncoconstrictoras:  $\text{PGF2}\alpha$ , y leucotrienos C4, D4 y E4. Parece pues, que el desequilibrio a nivel pulmonar entre sustancias broncodilatadoras ( $\text{PGE2}$ ) y broncoconstrictoras ( $\text{PGF2}\alpha$ , y leucotrienos) resinde la clave etiopatogénica del asma inducido por AINE.

La aspirina es capaz de acetilar las proteínas séricas y celulares modificando su antigenicidad y alterando además receptores neurohumorales. Otros AINES cuyo mecanismo es la inhibición reversible de la COX, puede desencadenar en crisis asmáticas

Se cree que el mecanismo es al inhibir la enzima ciclooxigenasa el aumento de la sustancia de reacción lenta A (los leucotrienos broncoconstrictores) luego de la estimulación con el alérgeno. Además los inhibidores de la ciclooxigenasa, pueden inhibir de manera selectiva las PG broncodilatadoras, lo cual permite la mayor canalización del ácido araquidónico hacia los LT broncoconstrictores (27)

En la hipersensibilidad se agrupan tres manifestaciones clínicas: urticaria, angioedema y anafilaxia, que no parecen depender de una inhibición de la ciclooxigenasa, sospechándose de la existencia de un mecanismo de IgE-dependiente. El anhidrido de aspirina, que es un concomitante del ácido acetilsalicílico comercial, y el hapteno aspirilo, pueden ser responsables de la aparición de reacciones mediadas por IgE. (3)

Existen algunos criterios clínicos que suelen hacer sospechar un mecanismo de hipersensibilidad inmediata ante la presencia de una reacción adversa:

- Las manifestaciones clínicas no deben estar relacionadas con los efectos farmacológicos del medicamento
- Los síntomas se pueden reproducir al dar pequeñas dosis del medicamento sospechoso y ocurre en una minoría del paciente
- Existe tolerancia de tratamientos previos con el mismo medicamento u otras estructuras afines
- Estos efectos son reproducibles con pequeñas dosis del medicamento sospechoso a fármacos de estructura química similar
- Suele haber remisión espontánea de las manifestaciones clínicas al suspender la administración del medicamento
- Puede asociarse eosinofilia sanguínea (3)

## 16. ANALISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS.

La incidencia de cada una de las reacciones adversas principales por la administración de glucocorticoides es difícil de definir. Las asociaciones entre la dosis y la aparición de las reacciones adversas no están claramente establecidas en la bibliografía pero las gamas de incidencia se establecen en la tabla 17

El tratamiento con glucocorticoides presenta dos riesgos principales

- 1 *El abandono abrupto* después de un tratamiento prolongado con altas dosis puede dar lugar a una insuficiencia adrenal aguda con riesgo de la vida, debido a la supresión de la ACTH y a la atrofia glandular, cuando el tratamiento se suspende, las dosis deberían reducirse gradualmente a lo largo de varias semanas o meses
- 2 *El tratamiento prolongado* siempre acarrea riesgos, que deben ser contemplados frente a los beneficios. Muchos de los efectos adversos son claramente extensiones de las acciones fisiológicas, incluyendo la hiperglucemia, retención de sodio y agua, sensibilidad incrementada a la infección, atrofia muscular, osteoporosis y un estado que recuerda al síndrome de Cushing. Otras reacciones adversas incluyen úlceras pépticas perforantes, formación de cataratas, euforia. (27)

### CAMBIOS CONDUCTALES

Las alteraciones conductales se observan a menudo después de administrar glucocorticoides en sujetos que tienen síndrome de Cushing a consecuencia de hipercorticismismo endógeno; esas alteraciones pueden adoptar muchas formas, entre ellas nerviosismo, insomnio, cambios en estado de ánimo o de la psique, y psicosis manifiesta. Se observan con frecuencia tendencias suicidas. Dada la abundancia de receptores corticoides I y II en el SNC, su acción fisiológica puede ser importante a corto y largo plazo ha conducido al reconocimiento cada vez mayor de efectos directos de los corticoesteroides sobre el SNC. Aunque se desconocen los mecanismos por los cuales los corticoesteroides afectan la actividad neuronal.

Estudios recientes sugieren que los esteroides producidos en el cerebro (denominados neuroesteroides) pueden regular la excitabilidad neuronal. (4)

Los tratamientos psíquicos ocasionados por los corticoesteroides son muy variados. Empleados en dosis moderadas y en tratamiento de pocas semanas de duración, producen trastornos de tipo excitativo, euforia, irritabilidad, insomnio, nerviosismo. La metilprednisolona y la triamcinolona son las que más frecuentemente lo producen y la dexametasona y la betametasona, las que menos lo producen.

Las dosis grandes y especialmente los tratamientos prolongados pueden producir trastorno más profundos. Aparecen cuadros psicóticos tanto de tipo depresivo como el maníaco. (30)

## **CATARATAS**

El empleo local tampoco está exento de efectos indeseables. La administración por infiltración o intraocular produce, para varios corticoesteroides, una exacerbación de dolor en el 8-30% de pacientes, según el sitio de inyección. El dolor dura de 3-6 horas y puede disminuirse con la adición de un anestésico local al corticoesteroide. (30)

La opacidad del cristalino que normalmente es claro y transparente se denomina catarata. (13) Esta constituye una complicación establecida de la terapia con glucocorticoides, y se relaciona tanto con la dosificación como la duración del tratamiento.

El cese de la terapéutica puede no generar resolución completa de las opacidades, y es posible que las cataratas progresen a pesar de la reducción del tratamiento o conclusión del mismo.

El tratamiento con GCS por vía local suele incrementarse en ojos normales y exacerba la presión intraocular en sujetos con antecedentes de glaucoma (pérdida progresiva de la visión debido a la lesión nerviosa secundaria y la elevación de la presión arterial intraocular). (13) Este no siempre es reversible al terminar la terapia. (4) El glaucoma es una complicación tardía del síndrome de Cushing y su importancia se relaciona con la existencia de historia familiar. (43)

## **OSTEOPOROSIS**

La osteoporosis y las fracturas por compresión de vértebras son complicaciones frecuentes y graves de la terapéutica con glucocorticoides en pacientes de todas las edades, y se relaciona tanto con la dosificación como la duración del tratamiento

Los glucocorticoides bloquean de modo directo la actividad de osteoblastos, lo cual disminuye la formación del hueso. Además perturban la absorción de calcio en el intestinal inhibir la acción de la vitamina D a ese nivel, provocan el incremento de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH); ésta última a su vez, actúa sobre los osteoclastos para incrementar la resorción ósea (34) Los glucocorticoides también aumentan la excreción de calcio por los riñones. El efecto neto de esas alteraciones es un decremento de la densidad ósea. (4)

## **NECROSIS ASEPTICA OSEA**

La necrosis aséptica del hueso (osteonecrosis) puede complicar la terapéutica a largo plazo con glucocorticoides y se ha informado también después de periodos breves de tratamiento con altas dosis

El dolor y la rigidez articulares pueden ser los síntomas más tempranos, y el síndrome puede progresar de modo que finalmente se requiere reemplazo de la articulación. (4)

## **RETRASO DEL CRECIMIENTO**

Puede sobrevenir por administración de dosis relativamente pequeñas de glucocorticoides en niños. Aunque se desconoce el mecanismo preciso, hay informes de que en esos niños es posible restituir la síntesis de colágena y el crecimiento lineal por medio de tratamiento con hormona del crecimiento. (4)

Se sugiere que los GCO bloquean la inhibición de la secreción de la GH, a ello se suma una acción inhibitoria sobre los cartílagos de crecimiento (condrocitos). (34)

## **ULCERAS PÉPTICAS**

Hay considerable debate acerca del vínculo entre úlceras pépticas y el tratamiento con glucocorticoides. Un informe indica que la mayoría de pacientes que presentan hemorragia gastrointestinal en tanto recibe corticoesteroides también recibió antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que se sabe favorece la ulceración, de este modo, la participación patógena de los corticoesteroides aún está abierta a debates (4)

Sin embargo, se conoce que los corticoesteroides alteran la barrera mucosa, reducen la actividad regeneradora del epitelio y, en ocasiones, aumentan la producción de ácido clorhídrico y pepsina (41)

Puesto que las PGs inhiben la secreción de ácido y protegen frente a la úlcera, es posible que la inhibición de la síntesis de estas pueda contribuir a una mayor vulnerabilidad de la mucosa gastroduodenal

En pacientes ulcerosos, los corticoesteroides pueden provocar la hemorragia y aún la perforación.

Comparativamente la dexametasona es la que menos provoca trastornos gástricos (30)

## **MIOPATIA**

La miopatía, caracterizada por debilidad de los músculos principalmente en hombros, brazos y región glútea, se observa en ocasiones en sujetos que toman corticoesteroides a dosis grandes y forma también parte del cuadro clínico en individuos con síndrome de Cushing endógeno (41)

Se debe en parte a alteraciones electrolíticas: retención de sodio y eliminación de potasio. (30)

En el hipoaldosterismo primario, la debilidad muscular depende de modo primario de hipopotasemia, más que de las acciones directas de los mineralocorticoides sobre el músculo estriado (4)

Las dosis excesivas de glucocorticoides inducen catabolismo proteico en los músculos esto explica la reducción de la masa muscular y la debilidad y fatiga consiguientes. Existe además, una disminución en la perfusión vascular del músculo que contribuye a su menor nutrición y desarrollo. (34)

En quienes presentan miopatías por esteroides, la recuperación puede ser lenta e incompleta. (4)

## **SISTEMA ENDOCRINO**

El cortisol y sus análogos glucocorticoides defienden contra la hipoglucemia y pueden, particularmente cuando se encuentran en exceso, exacerbar la intolerancia a los carbohidratos.

En exceso los GCO suprimen la liberación de TSH endógena.

## **TRASTORNO METABÓLICOS**

Entre el trastorno metabólico la alteración del apetito es muy común y notorias. La mayoría de los corticoesteroides producen aumento del apetito y sin dieta rica en proteínas fácilmente el organismo va hacia un balance nitrogenado negativo. El aumento de ingesta y anabolismo juntamente con alguna retención de sodio y agua llevan al organismo a un aumento de peso.

Cuando se utilizan dosis mayores o en ciertos pacientes como en los prediabéticos provoca disminución de la tolerancia a la sobrecarga de carbohidratos, aumenta la glicemia y puede desencadenarse la llamada "diabetes corticoide", este estado se acompaña de debilidad muscular y retardo en la cicatrización de las heridas.

Los glucocorticoides promueven la canalización del metabolismo intermedio en el sentido de asegurar la concentración de glucosa en plasma y el suficiente almacenamiento de glucógeno en hígado y músculo. En consecuencia, movilizan los aminoácidos en las proteínas de los tejidos, son desaminados y posteriormente convertidos por el hígado en glucosa (gluconeogénesis), promueve además la síntesis de glucógeno a partir de glucosa, reducen la penetración de la glucosa en las células de los tejidos como la piel, el músculo y los tejidos conjuntivo y graso.

En la acción crónica de los glucocorticoides participan otras hormonas como el glucagon, que contribuye a la acción gluconeogénica, y la insulina cuya secreción aumenta en presencia de glucocorticoides. En parte contrarresta la acción catabólica y en parte contribuye a incrementar la síntesis de glucógeno. (34)

Puesto que aumenta el apetito y la ingesta calórica e interfieren en la penetración de glucosa en las células, desencadenan la secreción de insulina, favorecen o estimulan la secreción de otros agentes lipolíticos como son las de las catecolaminas que actúan a través de su activación de receptores y formación de AMPc para inducir la lipólisis. Por otra parte, los corticoides redistribuyen la grasa en el organismo promoviendo su depósito a la mitad superior del cuerpo y reduciéndolo en la inferior. (41)

## **SINDROME DE CUSHING**

Entre los trastornos más sobresalientes producidos por altas dosis o tratamientos prolongados con glucocorticoides, está el Síndrome de Cushing, siendo uno de los más característicos el redondeamiento de la cara, signo que ha recibido el nombre de "cara de luna". Se debe a un anormal acumulo de grasa en la cara. La grasa tiende a acumularse en otros sitios como la nuca dando el signo de "nuca de búfalo" y en el hueco supraclavicular (30)

Dos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo de lípidos se encuentran bien establecido: La redistribución notoria de grasa corporal que ocurre en el hipercorticismismo y la facilitación permisiva del efecto de la hormona de crecimiento y agonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, en la inducción de la lipólisis en adipocitos.

Una hipótesis para este fenómeno es que los adipocitos periféricos y del tronco difieren en sus sensibilidades relativas a la insulina y a las acciones lipolíticas facilitadas por glucocorticoides.

Los adipocitos del tronco responden de modo predominante a cifras altas de insulina originadas por hiperglucemia inducida por glucocorticoides, en tanto que los adipocitos periféricos son menos sensibles a la insulina y responden en su mayor parte a los efectos de otras hormonas lipolíticas facilitados por glucocorticoides. (4)

Esta alteración de la distribución lipídica es reversible y no parece guardar relación con la intensidad del aumento del apetito que puede producir cada corticoesteroide, pero la triamcinolona que produce anorexias la que menos produce este trastorno (30)

Dosis superiores a 100mg/día de cortisol equivalente en esteroides sintético durante más de 2 semanas inducirán signos de hipercorticalismo o Cushing. (34)

**TABLA 18. CARACTERÍSTICAS CLINICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING.**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>INCIDENCIA %</b>
Obesidad	94
Piétora facial	84
Trastornos menstruales	76
Hipertensión	72
Debilidad muscular	58
Estrías	52
Síntomas psicológicos	40
Acne	40
Insuficiencia cardiaca	22
Edema	18
Cefaleas	14
Hiperpigmentación	6

## REACCIONES INMUNITARIAS

Debido a sus muchos defectos que inhiben al sistema inmunitario y a la respuesta inflamatoria, el uso de glucocorticoides también se relaciona con incremento de la sensibilidad a infección, así como el riesgo de reactivación de tuberculosis latente.

En presencia de infecciones conocidas que generan consecuencias de cierta magnitud, los glucocorticoides sólo han de proporcionarse si es absolutamente necesario, en adición al tratamiento antimicrobiano o antimicóticos apropiado y eficaz. (4)

Los corticoesteroides, aún a dosis bajas, inhiben la actividad del sistema linfático, reducen el tamaño del timo y los ganglios, disminuyen considerablemente la producción de linfocitos y células plasmáticas y con ello, disminuye o se anula la producción de anticuerpos (30)

Por otro lado inhiben la expresión de los antígenos de histocompatibilidad clase II, bloquean la liberación de citocinas tales como la IL-1, 6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y deprime la producción de prostaglandinas y leucotrienos que son parte de la respuesta inflamatoria. Ver esquema 3

## EQUILIBRIO DE LIQUIDOS ELECTROLITOS

Las alteraciones del equilibrio y electrolitos pueden causar alcalosis hipopotasémica, edema e hipertensión, particularmente en sujetos con hiperaldosterismo primario consecutivo a adenoma suprarrenal o en quienes reciben tratamiento potente.

De modo similar, la hipertensión es una manifestación relativamente frecuente en personas con exceso de glucocorticoides endógenos, y puede observarse también en pacientes tratados con glucocorticoides que carecen de actividad mineralocorticoide apreciable.

Los mineralocorticoides actúan sobre los túbulos distales y colectores de los riñones para aumentar la resorción de sodio a partir del líquido tubular, incrementa también la excreción urinaria tanto de potasio como de iones hidronio. Esos efectos renales sobre el transporte de electrolitos junto con efectos similares en otros tejidos (colon, glándulas salivales y sudoríparas) parecen explicar las actividades fisiológicas y farmacológicas características de los mineralocorticoides.

De este modo los datos primarios del hiperaldosterismo son balance positivo de sodio, con expansión consecuente del volumen del líquido extracelular, concentración plasmática normal de sodio o incrementos leves de la misma. hipopotasemia y alcalosis. En contraste, la deficiencia de mineralocorticoides conduce a la pérdida de sodio y contracción del volumen de líquido extracelular, hiponatremia hipopotasemia y acidosis.

Debido a las acciones de los mineralocorticoides sobre la manipulación de electrolitos por las glándulas sudoríparas, los pacientes con insuficiencia suprarrenal tienen predisposición especial a la pérdida de sodio y disminución de volumen por sudoración excesiva en ambientes calurosos.

### **TRASTORNOS SEXUALES**

Los trastornos de la menstruación son relativamente frecuentes. Los síntomas de la menopausia se acentúan y además aparecen cambios imprevisibles de la libido. (30)

Las alteraciones menstruales e infertilidad son frecuentes. El hipercortisolismo modifica la liberación de LHRH inhibiendo la liberación de LH y de FSH. (43)

### **ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS**

Son relativamente frecuentes y variados. La frecuencia puede ser inversamente proporcional a la potencia antiinflamatoria de estos fármacos. Los trastornos más comunes son: hipertrichosis e hirsutismo, acné, queratosis papilar, estriaciones de la piel de color púrpura, piel seca escamosa, adelgazamiento del cabello. (30)

Al parecer muchas reacciones atribuidas a los corticoides empleados en dermatología se deben a una reacción de contacto a los parabenos, que se emplean como conservadores en algunas cremas y pomadas. (3)

La hiperpigmentación difusa que se presenta en la enfermedad de Addison se acentúa en los pliegues palmares y plantares, zonas de roce, cicatrices y mucosa bucal, se debe a un aumento de la actividad de melacocitos, ya que ACTH y MSH son producto del gen por-opiomelanocortina y presentan homologías.

Los glucocorticoides inhiben la división celular de la epidermis y la síntesis de DNA disminuyendo la formación del colágeno. Estas alteraciones de la fisiología de las células de la piel dan lugar a una serie de alteraciones, de las que la atrofia cutánea es la más importante. Es típico el aspecto de papel de fumar del dorso de las manos y del codo, donde pequeños traumatismos pueden producir equimosis y hematomas. Son también el eritema facial o el acné (si existe aumento de andrógenos) y las lesiones papulares (típicas del exceso de glucocorticoides) que se localizan en la cara, tórax y espalda.

La pérdida del tejido subcutáneo produce la característica plétora facial, especialmente en mejillas. Un signo que es patognomónico del síndrome de Cushing es la estría rojo-violeta de más de 1 cm de diámetro de localización preferente en abdomen, aunque pueden aparecer también en flancos, cintura, mamas y brazos. (43)

### **ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.**

Son complejas porque a ellas contribuyen tanto la actividad mineralocorticoide como la glucocorticoide. Los efectos observados dependen del estado previo del aparato circulatorio y de la secreción hormonal, así como de la dosis que se utilice. El volumen plasmático y el estado electrolítico regulados por la actividad mineralocorticoide desempeñan un papel indudable, su actividad exagerada y mantenida llega a inducir hipertensión arterial, mientras que su hipofunción ocasiona hipotensión arterial. (34)

Los corticoesteroides aumentan la reactividad vascular a otras sustancias vasoactivas. El hiposuprarrenalismo por lo general se relaciona con hipotensión y disminución de la respuesta a vasoconstrictores, como noradrenalina y angiotensina II. Esta reacción presora disminuida se explica en parte por estudios en sistemas experimentales, que muestran que los glucocorticoides aumentan la expresión de receptores adrenérgicos en la pared vascular.

Por el contrario, en pacientes con secreción excesiva de GCO se observa hipertensión, esto sobreviene en la mayoría de los enfermos con síndrome de Cushing, así como en grupos de pacientes tratados con GCO sintéticos (incluso con los que carecen de cualquier efecto mineralocorticoide importante). (4)

La intensidad y gravedad de los efectos tóxicos y colaterales depende, entre otros factores de: estructura química del corticoesteroide, dosis y duración del tratamiento. (30)

**1 Estructura Química.** La cortisona y la hidrocortisona producen más intensos efectos mineralocorticoides.

Entre estos efectos predominan la retención del sodio y el edema.

La prednisona y prednisolona producen menores efectos mineralocorticoides. En cambio producen trastornos gastrointestinales, alteración de la distribución lipídica y trastornos cutáneos, inclusive prurito y erupción eritematosa.

La prednisona y prednisolona producen mínimos efectos mineralocorticoides, excepto pérdida de potasio. En cambio produce trastornos gástricos, especialmente dolor abdominal difuso sin úlcera gástrica. Anorexia, cefalegia, insomnio, debilidad y fatiga. Eritema intenso de la cara, cuello y torax.

Las metasonas, en particular la dexametasona, producen intensos efectos glucocorticoides y efectos mineralocorticoides imprevisibles. A diferencia de la triamcinolona, producen aumento del apetito, del peso y del diámetro del abdomen. (30)

**2. Dosis.** La intensidad de los efectos colaterales del tipo glucocorticoide

depende en buena parte de la dosis.

Para una misma droga, a mayor dosis, mayores son los efectos colaterales y en cuanto a las diferentes drogas, la dosis está determinada por la potencia de la actividad antiinflamatoria.

Se considera que se obtiene un efecto antiinflamatorio aproximadamente igual con 0.75mg dexametasona, con 4mg de triamcinolona, con 5mg de prednisolona con 20mg de hidrocortisona y 25mg de cortisona.

Es decir que la dexametasona es de 30 a 40 veces más potente que la cortisona. Por consiguiente, el tratamiento con cortisona o hidrocortisona producirá efectos colaterales más intensos que con drogas como la dexametasona o la betametasona. (30)

No existe inconveniente en administrar corticoesteroides a cualquier hora del día o en formas o dosis fraccionadas. Cuanto más tarde en el día se administra el glucocorticoide mayor probabilidad hay supresión del cortisol endógeno en virtud del ritmo circadiano que poseen estas hormonas (3)

Lo mejor es dar una sola dosis diaria que concuerde con el pico plasmático matinal de cortisol y ACTH. La secreción de cortisol es máxima a las 9 horas y mínima a las 24 horas.

Se sabe que tiene menor riesgo de supresión suprarrenal una sola toma o dosis de un corticoide que dosis fraccionadas a lo largo del día, aunque dicha pauta tampoco previene la aparición de un síndrome de Cushing yatrogénico cuando se administra a largo plazo, también la pauta alterna y la de dosificación del corticoide cada tres días tienen menos efecto supresor del eje HHS que la administración diaria.

Hay que usar la dosis mínima capaz de lograr los efectos deseados, y tener en cuenta que si se sobrepasan los 25 mg diarios (o cantidad equivalente de otros corticoesteroides) la dosis administrada es alta (3)

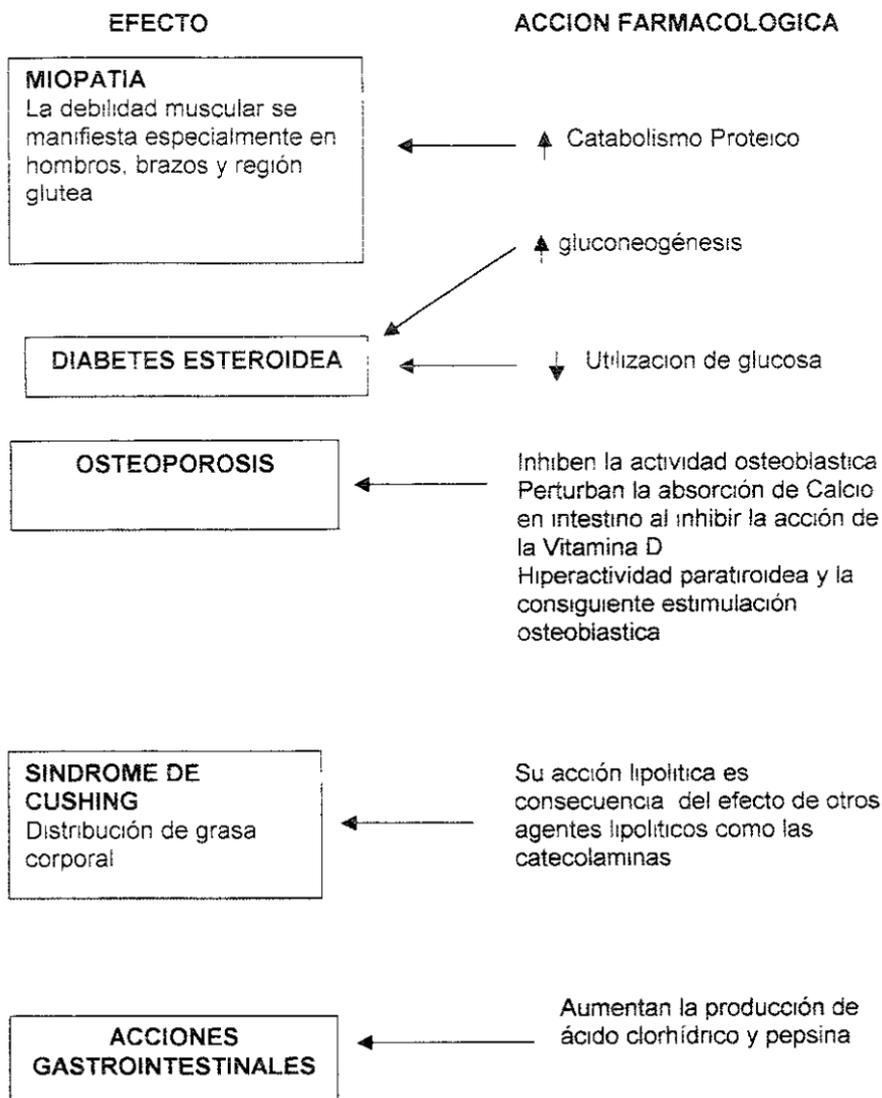
Tienen mayor capacidad supresora del eje HHS los corticoesteroides de vida media prolongada, como es el caso de la betametasona y dexametasona.

**3. Duración del tratamiento.** Aunque los corticoesteroides no son fármaco de acumulación, sus efectos colaterales van sumándose en el tiempo y por consiguiente, mientras más prolongado es el tratamiento, también más graves son las reacciones adversas. Es aconsejable mantener el tratamiento por el menor tiempo indispensable. (30)

**TABLA 19. INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS PRINCIPALES. (5)**

Complicación	Tasa de incidencia (%)	Duración de la terapia antes de la aparición de la complicación	Mínima dosis diaria informada que provocó la complicación	Reversibilidad
Diabetes	2-28	Días a meses	7.5 mg de prednisona	Si
Redistribución de grasa corporal	13	≤2 meses	4-12 mg de triamcinolona	Variable
Hipertensión	4-25	2 semanas	7.5 mg de prednisona	Si
Úlcera péptica	0-14	≤1 mes	5-20 mg de prednisona	Si
Necrosis del hueso	1-10	≤ 6 semanas	5-20 mg de prednisona	No
Miopatía	10	1 semana	10 mg de prednisona	Si
Trastornos psiquiátricos	1-18	Días	60 mg de prednisona	Si
Cataratas	4	2 meses	5 mg de prednisona	No

**ESQUEMA 7. EFECTOS QUE CAUSAN LOS GLUCOCORTICOIDES Y LAS ACCIONES FARMACOLOGICAS QUE LAS EXPLICAN.**



## 17. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los antiinflamatorios son agentes terapéuticos reconocidos fundamentalmente por su capacidad de limitar el dolor y disminuir la inflamación, los cuales están mediados por diversos eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano y leucotrieno)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) clásicos inhiben preferentemente a la isoenzima COX-1 que cataliza la formación de prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina

En la actualidad se conocen dos tipos de ciclooxigenasas COX-1 y COX-2. La COX-1 que se encuentra en la mayoría de los tejidos (constitutiva), es responsable de la síntesis de prostaglandinas con diversas funciones, como son la citoprotección gastrointestinal, homeostasis vascular y la función plaquetaria. La COX-2 es responsable de la producción de prostaglandinas en lugares de inflamación tisular (inducible)

Los AINES al inhibir la síntesis de prostaglandinas mediada por la COX-1 (constitutiva), las cuales intervienen fisiológicamente a nivel de la célula gástrica inhibiendo la secreción de ácido gástrico y estimulando la secreción de bicarbonato y de moco, además de aumentar el flujo sanguíneo y la reparación del epitelio explica la aparición de las reacciones adversas que se presentan en el aparato gastrointestinal.

Los efectos adversos asociados con más frecuencia al uso de AINES han sido la intolerancia y hemorragia gastrointestinal, aunque hay pacientes que permanecen asintomáticos. Estos efectos son dosis-dependientes y por tanto la gravedad es directamente proporcional a la dosis administrada y relativamente fáciles de predecir

Las reacciones hematológicas de los AINES reportadas por fenamatos y pirazonas son poco frecuentes, pero dado el uso frecuente de estos fármacos es importante tenerlas en cuenta (Ver tabla 14 y 15)

La mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los que intervienen mecanismo inmunitarios, a ellas pertenecen la agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia y la anemia hemolítica. La incidencia en su conjunto es tan baja que resulta difícil establecer la incidencia relativa de la aparición para cada grupo de AINE.

La actividad de los AINES como antiagregantes plaquetarios y su capacidad para prolongar el tiempo de hemorragia se debe a su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas mediante la inactivación de la ciclooxigenasa.

Como consecuencia de lo anterior, en las plaquetas se produce una reducción de la formación y liberación de tromboxano A<sub>2</sub>, que es un potente vasoconstrictor y estimulación de la agregación plaquetaria.

A diferencia de otros AINES, la aspirina inhibe la agregación plaquetaria de forma irreversible por lo que la recuperación de la homeostasis normal al terminar el tratamiento depende de la producción de nuevas plaquetas.

Por el contrario el efecto antiagregante de otros AINES, se mantiene solamente mientras estos permanecen en el plasma.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia antitrombótica de la aspirina en la prevención secundaria de pacientes con antecedentes de infarto al miocardio, angina estable e inestable, accidente cerebrovascular o ataque sistémico transitorio. En cualquiera de las situaciones anteriores se ha puesto de manifiesto que el uso de la aspirina a bajas dosis (75-325 mg/día) puede reducir en un 25-50% el riesgo de recaídas y de aparición de nuevos eventos vasculares oclusivos. La eficacia de la aspirina es independiente del sexo, la edad o de la presencia de otras enfermedades como diabetes e hipertensión.

La utilización de preparados de cubierta entérica o de liberación sostenida puede reducir la posibilidad de las lesiones gástricas derivadas de la acción local por contacto directo con la mucosa pero no evita las lesiones a largo plazo derivadas de su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas en los vasos sanguíneos, tras su absorción sistémica (este es independiente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizada).

El mecanismo por el que los AINES producen los efectos renales está asociado con la inhibición de la síntesis de PG. Fisiológicamente, las PG actúan como vasodilatadores en la conservación del flujo sanguíneo renal durante estados sistémicos de bajo flujo en los cuales se presenta una vasodilatación sistémica en respuesta a una disminución efectiva del flujo sanguíneo arterial. En estas circunstancias la presión arterial sistémica se mantiene por vasodilatación inducida por la liberación de noradrenalina y por la producción de angiotensina. El flujo renal se conserva por la síntesis intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras. La administración de AINES reduce el flujo sanguíneo del parenquima renal, aumentando la reabsorción de sodio del túbulo proximal lo que a su vez reduce la eliminación de sodio y agua.

Existen factores asociados a la aparición de reacciones adversas (no relacionadas con la dosis) como son la susceptibilidad del paciente (hipersensibilidad) estas reacciones son menos comunes y son difíciles de prevenir.

En un esfuerzo para evitar los efectos secundarios gastrointestinales y renales de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que limitan su utilidad en el tratamiento de inflamación y dolor, han sido desarrollados en años recientes varios fármacos que inhiben selectivamente a la ciclooxigenasa (COX-2), (la cual es inducida en los sitios de inflamación) lleva a la propuesta de que la inhibición de esta isoforma es un factor clave para el diseño de fármacos antiinflamatorios efectivos sin causar lesiones gastrointestinales.

Sin embargo la selectividad de las isoformas COX han sido casi exclusivamente determinadas utilizando ensayos in vitro y esto no implica un pronóstico preciso de selectividad in vivo. En diversos estudios in vitro, se ha observado que el meloxicam, inhibe de manera más selectiva la COX-2 que otros antiinflamatorios como el piroxicam, la indometacina o el flurbiprofeno. Pero no se sabe si estas diferencias, de hasta 3 órdenes de magnitud obtenidas en estudios experimentales, se traducen en un menor riesgo de reacciones adversas gastrointestinales o renales.

Por otro lado, a pesar de que el meloxicam es un inhibidor selectivo de la COX-2, inhibe también la COX-1 aunque con menor intensidad que los antiinflamatorios convencionales.

De manera que, aunque una dosis única de un fármaco puede exhibir algún grado de selectividad para una isoforma COX sobre la otra, la administración repetida puede llevar a un aumento en los niveles de plasma a tal punto en el cual la selectividad se pierde.

La selectividad COX-2/COX-1 no es el único determinante de la reacción adversa gastrointestinal que se presenta con cada AINE. influyen otros factores como la dosis y el tiempo de esta, así como el tiempo de vida media de cada fármaco, ya que el efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas es reversible y, en consecuencia, cuanto más prolongada sea la permanencia del fármaco en el organismo, más desprotegida estará la mucosa gastroduodena. El cuadro 3 muestra las características farmacocinéticas de cada AINE y se puede apreciar que la aspirina, la indometacina e incluso el ketoprofeno y el Ac mefenámico tienen un tiempo de vida media menor y por consecuencia un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal en comparación con el piroxicam y la fenilbutazona cuyo tiempo de vida media es mucho mayor.

Debe tomarse en cuenta que en situaciones en las cuales la mucosa gástrica está inflamada o dañada existe un marcado incremento de la expresión de COX-2, siendo esta inducción muy rápida. Hay varios reportes de una marcada sobre-regulación de COX-2 en el estómago de humanos con úlceras gástricas, y existe evidencia de que la producción de prostaglandinas por la mucosa en estas circunstancias contribuyen a promover la recuperación de la lesión ocurre predominantemente de la COX-2.

Por otro lado se reporta que la IL-4 juega un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo umbilical mediada a través de la inducción de COX-2.

Además de la toxicidad potencial asociada con la inhibición específica de COX-2 en ciertas circunstancias, permanece la posibilidad de que los inhibidores exhibirán toxicidad si éstos deben ser tomados a altas dosis para obtener un efecto antiinflamatorio.

Dada la limitada experiencia de uso de fármacos que inhiben selectivamente a COX-2 es poca la información acerca de las reacciones adversas que se presentan con el uso de éstos. Los que se han reportado con meloxicam son edema facial, edema labial, cefalea, erupciones cutáneas, alucinaciones visuales, vómito hemático y todos los pacientes se recuperaron al retirar el fármaco

Las reacciones adversas que se han notificado por parte del celecoxib (inhibidor selectivo de COX-2) son gastrointestinales, dermatológicas, en el sistema nervioso, respiratorias, psiquiátricas, cardiovasculares, hematológicas.

Se sugiere que COX-2 podrá ser constitutiva de cerebro. Por otro lado los posibles efectos derivados de la inhibición de esta isoenzima en riñón, vesícula seminal y útero aún se desconocen

En varios estudios recientes, han sugerido que la COX-2 juega un papel importante en la patogénesis del carcinoma de colon. Esta hipótesis está basada en el hallazgo de que la COX-2 se expresa fuertemente en el cáncer de colon de humanos. Además, de que un inhibidor selectivo de COX-2 (celecoxib) redujo selectivamente el número de lesiones precancerosas en el modelo de rata de adenocarcinoma.

Cuando se prescriba un AINE sería conveniente tomar en cuenta ciertas medidas para evitar riesgos como

- 1) reducir tanto como sea posible la dosis. A dosis inflamatorias equivalentes no hay evidencia clara de que algún AINE en particular sea más seguro que los otros.
- 2) reservar la profilaxis para aquellos pacientes que presenten antecedentes de hemorragia gastrointestinal o de úlcera gástrica o duodenal.
- 3) El uso de misoprostol únicamente como agente profiláctico. Ya que es un análogo de PGE1 y promueven la reparación de la úlcera al estimular la secreción de moco y bicarbonato y con inhibición modesta de la secreción ácida. No usar en mujeres embarazadas ya que puede estimular contracciones uterinas e inducir el aborto.

Las reacciones adversas descritas que se presentan con los antiinflamatorios esteroideos son también consecuencia de la acción principal intrínseca del fármaco, estos son utilizados por sus efectos sobre la respuesta inmune e inflamatoria, de esta forma los compuestos necesitados son aquellos que presentan alta afinidad glucocorticoide (Betametasona, Dexametasona, Triamcinolona) y baja mineralocorticoide (Prednisolona)

Entre los efectos glucocorticoides destacan.

- a. Aumento de gluconeogénesis
- b. Disminución de la utilización periférica de glucosa
- c. Aumento de concentración de glucosa en plasma
- d. Aumento de glucógeno hepático
- e. Lipólisis y redistribución de ácidos grasos del tejido adiposo
- f. Movilización de aminoácidos de tejidos principalmente músculo-esquelético
- g. Aumento de la excreción de nitrógeno urinario
- h. reducción de absorción de calcio en intestino y aumenta la excreción renal de éste.

Entre los efectos Mineralocorticoides destacan

- a. Retención de sodio con aumento de líquido extracelular y de la tensión arterial
- b. Aumento de la excreción de potasio.

Es preciso hacer hincapié en que además del las RAM desfavorables que se presentan con la administración de estos fármacos, el tratamiento prolongado puede suprimir el eje hipotálamohipofisopararrenal y como consecuencia la interrupción de los esteroides exógenos puede provocar que este eje responda en forma inadecuada al estrés provocando un incremento de secreción de cortisol, aumento de la degradación de cortisol, pérdida de la variación circadiana en la liberación de ACTH/cortisol.

Por esto último en la prescripción de antiinflamatorios esteroideos es importante tener en cuenta el tipo de corticoesteroide en base a la estructura-actividad, la dosis equivalente a su eficacia antiinflamatoria, la hora de administración (para prevenir la supresión de cortisol endógeno en virtud del ritmo circadiano que poseen estas hormonas) y la duración del tratamiento.

Para atenuar en lo posible la incidencia de las RAM con la administración de antiinflamatorios esteroideos antes y durante el tratamiento con estos fármacos considero pertinente recomendar lo siguiente.

- 1 Siempre que no exista contraindicación, la utilización de los corticoesteroides durante uno o varios días no suele acompañarse de reacciones adversas importantes. Solo cuando el tratamiento se prolonga durante semanas o meses o cuando la dosis excede el tratamiento de sustitución.
- 2 Antes de iniciar un tratamiento glucocorticoide crónico debe haberse establecido un diagnóstico firme y considerando la utilización de otros tipos de tratamiento. Pero valorando el riesgo-beneficio que traerá con respecto a la enfermedad del paciente
- 3 Para el tratamiento de muchos de los procesos inflamatorios crónicos en los que los corticoide están indicados, se han desarrollado formas farmacéuticas para la administración de glucocorticoides por vía local (tópica inhalatoria u oftálmica) Con estas vías de administración se consigue una alta concentración del fármaco en la zona de la lesión, sin elevar en exceso la concentración sistémica, reduciendo las reacciones adversas
4. Cuando se utilizan los corticoides en tratamientos crónicos, la dosis debe mantenerse tan baja como sea posible para controlar la enfermedad
5. Cuando se interrumpe un tratamiento de larga duración la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de varias semanas o meses
- 6 En aquellas situaciones que requieren tratamiento prolongado con corticoesteroides, una vez que se hayan reducido los síntomas de enfermedad a un nivel tolerable, se puede intentar modificar la pauta de dosificación para reducir la incidencia de efectos adversos

El primer paso debe ser la administración del fármaco en una sola dosis por la mañana. De esta manera la administración de corticoides exógenos coincide con la variación de los niveles plasmáticos del cortisol endógeno.

Si la situación sigue bajo control, el paso siguiente puede ser un tratamiento de días alternos que consiste en la administración de una dosis alta cada dos días. La dosis se administra en la mañana del primer día y se descansa el siguiente.

De esta manera se reduce la supresión hipofisiaria, ya que se deja recuperar esta en la mañana del segundo día y el balance nitrogenado negativo.

La transición de un programa de tratamiento continuo a un programa de días alternos debe hacerse de manera lenta y flexible.

En cada paciente el riesgo de reacciones adversas que se presentan con la administración de cualquier fármaco puede ser predecibles o no. Por ello este tipo de trabajos sirve para asentar que tipo de reacciones adversas derivan del mecanismo de acción (pudiéndose prevenir) y cuales son independientes de este así como demás factores que influyen en su aparición.

Además de poder sugerir algunas consideraciones para evitar las RAM en pacientes de uso crónico de algún fármaco en particular.

## 18. CONCLUSIONES

Se analizó la relación que existe entre las reacciones adversas que se presentan con los fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos con su respectivo mecanismo de acción concluyendo que si existe tal relación y que la mayoría de las RAM son consecuencia de este último

Las reacciones adversas que se presentan con uno u otro tipo de antiinflamatorio, están relacionadas con la dosis y la duración de la administración por lo que son relativamente fácil de prevenirlas

La presencia de reacciones adversas que son independientes al mecanismo de acción pueden corresponder a factores como son la idiosincrasia o variabilidad genética de cada individuo, por lo que son difíciles de prevenirlas.

El Farmacéutico tiene la capacidad para analizar las acciones, interacciones y reacciones adversas de un amplio rango de medicamentos, por lo que este tipo de análisis es de gran utilidad ya que es posible prevenir aquellas reacciones adversas que se presenten como consecuencia de la acción intrínseca del fármaco, y por consecuencia dependa de la dosis. Así como sugerir el manejo adecuado del paciente, una vez presentándose la reacción adversa.

## 19. BIBLIOGRAFIA

- 1 Genaro R. Alfonso Remington Farmacia. Tomo I. Editorial Medica Panamericana 19ª Edición. Buenos Aires, 1998 pp 590-593, 1126-1144
- 2 Naranjo A. Claudio. Métodos en Farmacología Clínica. Organización Panamericana de la salud. 1992. pp 330-349
- 3.Pelta Fernandez Roberto. Reacciones Medicamentosas Valoración Clínica Ediciones Díaz de Santos, S A. España 1992 pp 63-72, 147-178.
- 4 Goodman and Gildman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Edición 9ª. Volúmen I. Mc Graw-Hill Interamericana 1996.México. pp 643-657, 661-703, 1551-1578.
- 5.Smith M. Cedric. Farmacología. Editorial Médica Panamericana. Argentina, 1993. pp 392-423, 680-700
- 6 Herrera Mendez Maynor Corticoesteroides y respuesta inmune. Revista Mexicana de Reumatología 1998. 13 217-221
- 7 Santana-Sahagún. Mecanismo de Acción de los glucocorticoides. Revista Mexicana de Reumatología.1998.13.222-229
- 8 Neal M J. Medical Pharmacology at a Glance. Second Edition Blackwel Scientific Publications. Oxford, 1993. pp 66-68
9. Roit. Ivan. Immunology. Mosby fifth edition. U.S A. 1998 pp 156-160 319-326.
- 10 Ledro Cano, D.;Gómez Rodríguez B Los antiinflamatorios no esteroideos y selectividad sobre la ciclooxigenasa tipo II en gastroenterología. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 1999;91(4): 305-309.
11. Goth. Farmacología Clínica 12ª edición Editorial Médica Panamericana. México, 1990. pp 189-197 433-442.

2. Orthen Neuhaus. Bioquímica Humana. Editorial Médica Interamericana. Buenos Aires, 1984.

3. Wilson D. Jean. Harrison Principios de Medicina Interna. 12ª Edición. Interamericana McGraw-Hill. México 1991

4. Robbins L. Patología Estructural y Funcional 5ª Edición. Interamericana McGraw-Hill. España, 1995.

5. Lee S Simon Risk factors and current NSAID use The Journal of Rheumatology 1999; 26(7). 1429-1431.

6. Jackson M. Lucila, Hawkey J. Christopher. COX-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Drugs 2000 Jun;59(6) 1207-216

7. Sánchez Alvarez Manuel. Ciclooxigenasa-2 clave de la terapéutica antiinflamatoria. Galenus Merk Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. UNAM 1996 (70)18-22.

8. Lee S. Simon Role and Regulation of ciclooxigenase-2. During inflammation Am J Med. 1999, 106(5B):43S-50S

9. James B: Lefkowitz. Ciclooxigenase-2 specificity and its Clinical inhibitors. Am J Med 1999;106(5B):43S-50S.

10. Peter E. Lipsky. The Clinical Potential of Ciclooxigenase-2 specific inhibitors Am J Med 1999,106 (5B) 515-575

11. Peter Brooks. Use and Benefits of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104 (3A): 9S-13S.

12. Adrian Schmassmann. Mechanisms of Ulcer Healing and Effects of Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs Am J Med 1998; 104 (3A):43S-51S.

13. John Dent Why Proton Pump Inhibition Should Heal and Protect against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Ulcers. Am J Med 1998 104 (3A):52S-55S.

6. J. Canoso Juan. Aplicación intraarticular e intralesional de los glucocorticoides. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1998,13 266-77
7. Boletín Terapéutico ANDALUZ. ¿AINES como antiagregantes plaquetarios? 1997, Vol 13, Número 6
8. Meloxicam: Implicaciones Clínicas de la Inhibición Selectiva de la COX. Universidad Autónoma de Barcelona. 1997(10)2.
9. Boletín Terapéutico ANDALUZ. AINEs y selectividad sobre la COX-2. 1998, Volúmen 14, Número 4.
10. Rodríguez Carranza Rodolfo. *Vademecum Académico de medicamentos Interamericana-McGraw-Hill*, 2ª Edición, México 1998
11. Velasco Martín Alfonso. *Farmacología*. Interamericana McGraw-Hill, Madrid. 1996.
12. López Cabrera Marcela. Aplicación de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. *EL MANEJO DEL DOLOR*. Merck 2000(5)1,7-12.
13. A. Leal-Cerro, E. Venegas Moreno. Síndrome de Cushing, concepto, etiopatogenia, y manifestaciones clínicas. *Medicine* 1997, 7(46) 2001-2111
14. J. A. Girón González, J. Ortega Rojo. Hipertensión arterial de causa endocrina. Hiperaldosteronismo. concepto, etiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Medicine* 1997,7(46).2017-2028.
15. C. Peteiro García. A. Zulaica Garate. Urticaria, aspectos etiopatogenicos, diagnósticos y terapéuticos. 1999, 7(135) 6387-6392.
16. J. Vargas. Celecoxib, Early Australian Reporting Experience. *Australian adverse Drug Reaction Bulletin* June 2000, Vol 19, No. 2.