

Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 1)

Arturo Perea-Martínez¹
Gloria López-Navarrete¹
Maitte de la Osa-Busto²
Ulises Reyes-Gómez³

RESUMEN

Esta breve revisión se orienta a describir en forma puntual y práctica, una propuesta sobre el conocimiento básico necesario para la prescripción del amplio número de fármacos que constituyen el grupo de los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs). Con ello, se conforma una base científica para su mejor uso y prescripción profesional; sobre todo, se pretende ofrecer la mayor seguridad posible para quien los consume y los prescribe. En especial si se incluye a niños consumidores, cuyos sistemas enzimáticos, por lo común hepáticos, son totalmente diferentes a los del adulto

Palabras Clave: Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), fiebre, niños, prescripción.

ABSTRACT

This brief review aims to describe in a specific and practical manner, a proposal for the basic knowledge necessary in prescribing the big amount of drugs that constitute the group of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), thereby forming a scientific basis for a better use, professional prescription and above all, offer the greatest possible safety for those who consume and prescribe them, and even more in the case of children in whom their enzyme systems, especially the liver enzymes, are totally different from the adult.

Key Words: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), fever, children, prescription.

1 Departamento de Adolescentes y Obesidad, Instituto Nacional de Pediatría (INP), México, Academia Mexicana de Pediatría (ACAMEXPED).

2 Servicio de Urgencias Pediátricas del HGR No. 1, Ignacio García Téllez del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Mérida, Yucatán, Universidad Autónoma de Yucatán (UADY).

3 Departamento de Investigación, Clínica Diana de especialidades, Oaxaca, Academia Mexicana de Pediatría (ACAMEXPED).

Correspondencia: Dr Arturo Perea Martínez, Coordinador de la Clínica de Adolescentes y Obesidad del Instituto Nacional de Pediatría (INP), México. Correo electrónico: clinicaadolescentes.inp@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El dolor y/o la fiebre, generalmente coexistentes con un proceso de inflamación, constituyen las causas más comunes de consulta médica de urgencia. En áreas de emergencia o de consulta externa, estas expresiones de enfermedad involucran cerca de la mitad de las causas de asistencia a un servicio de salud. Por lo anterior, el panorama de consulta condiciona las siguientes posibilidades:

- a) Dolor aislado o con proceso inflamatorio.
- b) Fiebre aislada o con proceso inflamatorio.
- c) Dolor coincidente con fiebre, acompañados o no de un proceso de inflamación.
- d) Inflamación como proceso o expresión única.

La presencia de uno o varios de los elementos de esta triada, da estructura a un contexto clínico que, con frecuencia, expone al profesional ante la necesidad de prescribir un medicamento para mejorar cualquiera de las tres expresiones mencionadas. De esta forma, se estructura un contexto de abordaje clínico terapéutico que crea un amplio marco de prescripción farmacológica, y éste da origen en la misma amplitud, a una práctica heterogénea en el campo de elegir e indicar un medicamento capaz de contener la urgencia. Tal circunstancia rebasa lo científicamente deseable y circunscribe todo al conocimiento y preferencia de quien prescribe, aspecto que presume el buen juicio e indicación basados en evidencia científica.

La eficacia terapéutica y la seguridad para el paciente representan los dos elementos más importantes que deben considerarse al prescribir un medicamento para tratar dolor, fiebre y/o inflamación. El primer elemento, la eficacia, presume ser de orden general para cualquiera de los fármacos. Su acción sobre la enzima ciclo-oxigenasa tipo 2 (COX 2), es una condición ineludible para ser considerado eficaz y con la capacidad de limitar el origen de una, dos o tres de estas expresiones de enfermedad. El segundo elemento, la seguridad, define con mucho

la diferencia que tiene cada uno de estos medicamentos en el potencial de provocar o no efectos secundarios y la coincidencia farmacogenómica de toxicidad siempre con base en estudios de farmacoepidemiología. El nivel de seguridad se presume bajo la frecuencia con la que pueden provocar manifestaciones secundarias de orden digestivo, renal y hematológico, además del riesgo de hepatotoxicidad relacionado con su prescripción y consumo correctos (índice de selectividad para COX 2, vida media, dosis y riesgo fármaco-epidemiológico de lesión hepática).

Por la elevada tendencia de uso, el paracetamol sigue siendo el producto preferido para tratar la fiebre y el dolor de intensidad leve. Su seguridad y eficacia demostradas siguen superando las observaciones actuales sobre el riesgo de su prescripción, particularmente su relación con el desarrollo de alergias y el potencial de neurotoxicidad, aspectos no comprobados y que no pueden ser asumidos aún en la práctica cotidiana. Por el contrario, en una forma paradójica, estos señalamientos terminan por afianzar el uso de paracetamol en el campo pediátrico. Sin embargo, también es importante resaltar que paracetamol no cuenta con los atributos farmacológicos para ser considerado antiinflamatorio. Esta cuestión debetomarse en cuenta en el tratamiento de aquellas circunstancias clínicas en las cuales el sustrato de fiebre y/o dolor contempla además un proceso de inflamación, y para cuyo fin habrá de llevarse el pensamiento terapéutico al campo de un medicamento con capacidades antiinflamatorias y/o proantiinflamatorias. En ese sentido, el mercado de fármacos con estas cualidades se centra en dos grandes grupos: los antiinflamatorios esteroideos y los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs).

Por su alta tasa de prescripción y venta para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre, esta breve revisión se orienta a describir en forma puntual y práctica, una propuesta para el conocimiento básico necesario en la prescripción del amplio número de fármacos que constituyen el grupo de los AINEs. En consecuencia, se conforma una propuesta científica para su mejor uso,

prescripción profesional y, sobre todo, pretende dar la mayor seguridad posible para quien los consume.

GENERALIDADES SOBRE DOLOR, INFLAMACIÓN Y FIEBRE

Fiebre. Concepto

La elevación de la temperatura corporal por encima de la variación diaria normal es considerada como fiebre. Por su aplicación práctica, se acepta que una elevación de la temperatura por arriba de 38° centígrados, independientemente del sitio, la técnica y el vehículo de su correcto registro, puede ser considerada como fiebre.¹

Fiebre y su presencia en la práctica clínica cotidiana

Aunque no constituye una regla, la fiebre suele ser reconocida como la expresión de una infección subyacente, constituyéndose como la causa de mayor inquietud en los padres, en los cuidadores de un niño y, en ocasiones, del propio médico. Éste, apresurando su atención y control, se enfrenta a situaciones de riesgo debidas a conductas excesivas y observables que afectan a los pacientes. Las enfermedades febriles son más comunes en los niños de corta edad. El 40% de los padres afirma que sus menores enfrentan, al menos una vez por año, un cuadro febril. Como resultado de lo anterior, la fiebre probablemente es la causa más común de las consultas médicas de infantes, además del motivo de 65% de las visitas pediátricas ambulatorias.² Además, las enfermedades febriles asociadas a una infección, conforman la causa segunda por la cual se ingresa a un niño al hospital, e incluso constituyen el grupo de padecimientos que condicionan más muertes en los menores de cinco años de edad.³

Dolor. Concepto

Casi cuatro décadas se ha mantenido el concepto emitido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), según la cual el dolor es “una experiencia emocional y sensorial desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, descrita en términos de la misma”.⁴

El dolor y su impacto clínico

El dolor agudo afecta a más de 100 millones de adultos en los Estados Unidos de Norteamérica. El dolor agudo sub-tratado conlleva un mayor riesgo de consecuencias negativas para la salud, en particular debidas a la respuesta sistémica al estrés; entre éstas, se puede mencionar el retraso en el proceso de cicatrización de heridas, la disfunción inmunológica, algunos problemas cardiovasculares (taquicardia, hipertensión arterial) y problemas respiratorios, como neumonía, y por último, ante su persistencia, la evolución hacia el dolor crónico.⁵

El dolor crónico por su parte, afecta aproximadamente a 27% de la población adulta en Europa. El dolor crónico considerado severo, que no se alivia mediante ninguna de las estrategias conocidas para tal fin, impacta de forma negativa la calidad de vida del individuo que lo padece, tanto en su funcionamiento cotidiano, en el nivel y beneficio de su sueño, en sus relaciones interpersonales, como también en la productividad laboral, asimismo, se asocia con una importante carga económica negativa.⁶

Inflamación. Concepto

El término inflamación es utilizado para describir una serie de respuestas celulares y bioquímicas locales o sistémicas, que coinciden en un tejido corporal vascularizado, lesionado éste por un agente físico, químico, biológico o mixto. Los signos clínicos del fenómeno pueden ser sintetizados en un incremento del flujo sanguíneo a través de los vasos que irrigan el sitio lesionado (calor y rubor); un aumento de la permeabilidad vascular y/o infiltración celular (tumor); y la liberación de una amplia gama de mediadores bioquímicos en el sitio de la lesión, que dará como resultado aumento de la sensibilidad (dolor).⁷

La Inflamación. Un proceso de etiología, expresión clínica y fases evolutivas de tipo multifactorial

El tema central de la inflamación conlleva las siguientes circunstancias fisiopatológicas:

- a. Alteraciones en la hemodinámica y la permeabilidad vascular.
- b. Infiltración por células inflamatorias en el sitio de lesión.

En cada lugar y dependiendo del estímulo que desencadena el proceso, la mezcla de factores que lo determinan establecerán una expresión clínica y una evolución diferentes. El proceso inflamatorio se ve influido en especial por factores hormonales, nutricionales y genéticos. Adicionalmente, la expresión y magnitud de la inflamación representa una extensa interacción de mecanismos, factores y células, que individualizan una respuesta de este tipo hacia lo favorable, pero también puede dirigirse al riesgo en un proceso evolutivo crónico, desordenado e incontenible.

Con independencia del posible curso que en tiempo tendrá el proceso inflamatorio, la preocupación clínica en su manifestación aguda lleva al profesional de la salud a contener sus expresiones y para ello hace uso de fármacos con propiedades antiinflamatorias. Los AINEs y los antiinflamatorios esteroideos son el recurso utilizado por los clínicos para este fin. Esta revisión básica se centrará en los primeros y se espera que el lector asuma las directrices que se requiere sean cumplidas para fines de una prescripción justificada y con alto nivel de profesionalización basada en su conocimiento.

Los AINEs

Los AINEs, probablemente considerados bajo este término con una cualidad parcial de sus verdaderos atributos farmacológicos, constituyen un grupo de medicamentos que por su mecanismo de acción deben ser llamados tanto antiinflamatorios como proantiinflamatorios. Así y sin intención de centrar esta revisión en una discusión improductiva, es un hecho que los AINEs son medicamentos excelentes en el tratamiento de la inflamación aguda y crónica. En su mayoría ácidos orgánicos, los AINEs poseen funciones antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas, cualidades que derivan de su capaci-

dad de bloqueo de la acción de la COX-2 y con ello de la síntesis de prostaglandinas (PG).

Representados por los salicilatos como las primeras drogas con estas cualidades, en la actualidad el número de fármacos que se agrupan bajo este concepto es amplio, por lo anterior, requieren de ser clasificados para su mejor conocimiento, comprensión y prescripción. A continuación ofrecemos algunos conceptos importantes para este fin.

Los AINEs. Utilidad en el contexto clínico del dolor, la inflamación y la fiebre

En el contenido de esta revisión y por su mayor nivel de prescripción en el ambiente de la medicina hospitalaria y ambulatoria, precisamos las cualidades farmacológicas de los AINEs y la oportunidad que representan en el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre. Si bien para una o varias de estas manifestaciones existe la posibilidad de utilizar además de AINEs, analgésicos opiáceos y los no opiáceos, para continuar con el objetivo de este material, profundizamos en los avances de los primeros. Prescritos generalmente como adyuvantes de tratamientos causales, con la finalidad de mejorar el bienestar sistémico del paciente y favorecer el apego al tratamiento etiológico, son de una eficacia demostrada y tienen una historia larga de uso en el ambiente clínico.⁸

En el caso del dolor, las guías clínicas para su tratamiento tienden a ser específicas para determinadas condiciones o situaciones médicas.^{9, 10} Así, se describen directrices terapéuticas para el tratamiento analgésico de una lumbalgia, lo mismo para los casos de gonalgias asociadas a osteoartrosis u osteoartritis. Las propuestas analgésicas para estas expresiones, en forma general, recomiendan el uso de paracetamol oral, sin embargo, la intensidad y respuesta pueden dar sitio a la segunda línea terapéutica, dependiendo de la guía específica. En la línea de tratamiento analgésico, algunas guías terapéuticas consideran como segunda opción, y desde luego en una tercera, los analgésicos opioides.¹¹ A pesar de lo referido anteriormente, la evidencia científica demuestra que la

eficacia analgésica de paracetamol podría no ser la mejor en aquellos cuadros cuya intensidad del dolor no es leve, por ejemplo, el dolor lumbar agudo, en cuyos casos es el uso de los AINEs y en particular ibuprofen, la estrategia con mejores resultados terapéuticos. En otras entidades como es el caso de la osteoartritis, ibuprofen también suele mostrar una mejor respuesta clínica que el paracetamol; resultado medido en analgesia, capacidad funcional y bienestar sistémico.^{12, 13}

El uso de paracetamol versus AINEs para el tratamiento de los síntomas locales y sistémicos que acompañan los padecimientos agudos, demuestran que en faringitis, amigdalitis y otitis, tanto paracetamol, ibuprofen y la mezcla de ambos productos tienen un buen resultado, no obstante, ibuprofen es mejor analgésico y antiinflamatorio que paracetamol, y el efecto antipirético es bueno para ambos fármacos, aunque la combinación es mejor que uno solo de ellos. Estos medicamentos han sido utilizados por separado o en combinación para tratar el dolor agudo de origen quirúrgico. La eficacia que ambos tienen ha sido demostrada, empero, la alcanzada por los AINEs es suficientemente superior al paracetamol, por lo tanto, tienen mayor preferencia para su prescripción sobre el segundo.^{14,15}

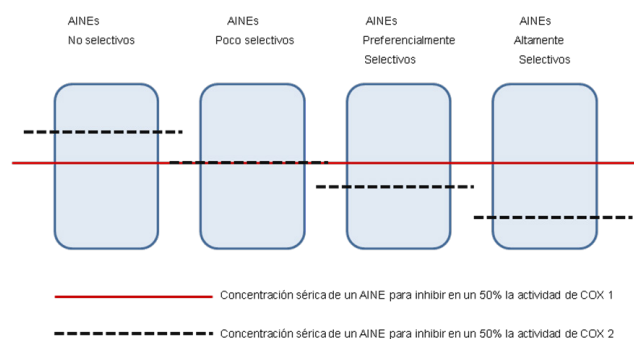
Aplicación clínica del conocimiento sobre los AINEs

Los primeros analgésicos no opioides (fenazona, paracetamol y aspirina) se encontraron por serendipia hace más de 100 años. Posteriormente, gracias a la investigación sistemática se identificó que su mecanismo de acción contra el dolor, la inflamación y la fiebre inhibe la producción de prostanoideos vía el bloqueo de la isoenzima de la COX-2. Los avances en investigación de posibles nuevos tratamientos para el dolor y la inflamación, llevaron al descubrimiento de nuevos AINEs, entre los cuales se encuentra diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno, productos de estructura bioquímica ácida o derivados. Al ser absorbidos, los AINEs se unen a proteínas. Su mecanismo de acción, a través del bloqueo de la COX-2, es común en todos ellos, sin embargo, la selectividad para esta isoenzima es muy variable entre todos

ellos y hace la diferencia entre el riesgo de provocar efectos adversos o no. A propósito de lo anterior, la selectividad o índice de selectividad* para la isoenzima COX-2 ha permitido clasificar a los AINEs según su oportunidad de bloquear exclusivamente o no esta isoenzima, lo cual permite reconocer cuatro grupos:

- Poco selectivos. Aquellos productos con un índice de selectividad por arriba de 1.
- Medianamente selectivos. Aquellos productos con un índice de selectividad en promedio de 1.
- Preferencialmente selectivos. Aquellos productos con un índice de selectividad por debajo de 1.
- Altamente selectivos. Aquellos productos que no influyen en la acción de COX-1.

Índice de selectividad: es el resultado obtenido de dividir la cantidad de una AINE, requerida para inhibir en 50% la actividad de la COX-2, entre la cantidad necesaria de ese mismo AINE para dividir en 50% a la COX-1.



La selectividad de bloqueo de COX-2 determina el efecto terapéutico al inhibir la síntesis de prostanoideos que promueven dolor, inflamación y fiebre a través de mecanismos específicos neurohormonales, bioquímicos y de ajustes centrales del centro termorregulador. Por otra parte, la inhibición no deseable de la COX-1, llamada también constitutiva, conlleva el bloqueo de prostanoideos que tienen funciones fisiológicas de equilibrio en diferentes terrenos del sistema, es el caso de la producción de moco intestinal, la regulación de la producción de

ácido clorhídrico, la filtración glomerular renal adecuada y la función de adhesividad plaquetaria. De tal forma, el bloqueo de la COX-1 determina el riesgo de enfermedad ácido péptica al favorecer una mayor acidez gástrica; también la posible reducción de la filtración glomerular y la presencia de edema o lesión renal. Finalmente, la menor adhesividad de las plaquetas detona modificaciones en la coagulación y el riesgo de sangrado. Por lo anterior, la selectividad a COX-2 distingue los posibles efectos adversos, dependientes del tipo de AINEs y esta cualidad o característica.

Es importante recordar la observación realizada en el caso de los AINEs altamente selectivos (también llamados coxibes), que relacionó su consumo, y en específico rofecoxib, con un incremento del riesgo de infarto de miocardio y otros eventos trombóticos, por lo cual se retiró del mercado en el año 2004.¹⁶⁻¹⁷ Aunque se han desarrollado nuevos compuestos (por ejemplo, los COX inhibidores de donantes de óxido nitroso) para mejorar la seguridad y la tolerabilidad, es poco probable que un AINE ideal evite todos los efectos secundarios potenciales hasta ahora conocidos. Por lo tanto, resulta necesario optimizar la prescripción de los AINEs disponibles en la actualidad. Para tal fin, la elección del AINE que el profesional va a prescribir, al menos habrá de conducirse por los siguientes lineamientos farmacológicos:¹⁸

1. Características propias del AINE.
2. Perfil clínico del usuario del mismo.

En este último aspecto, factores como la edad, el estado biológico y la respuesta farmacogenómica, que es individual, deben dirigir el qué, cómo y cuánto del fármaco elegido se debe prescribir, todo orientado a lograr un efecto terapéutico eficaz y reducir al máximo el riesgo de efectos secundarios del AINE seleccionado. La individualidad del segundo elemento referido, implica que el conocimiento profundo del AINE seleccionado por el profesional, es la mejor y mayor oportunidad en la práctica clínica, de optimizar su utilidad terapéutica y preservar la seguridad del consumidor.

Las recomendaciones que se hacen para cumplir con la eficacia y seguridad terapéutica del uso de los AINEs se describen a continuación:

PERFIL FARMACOLÓGICO GENERAL DE LOS AINES

a) Estructura química

Los AINEs coinciden en su mayoría en su estructura química; todos son sustancias que derivan de diferentes ácidos. Algunos, precisamente, tienen en ello un reto en cuanto a su seguridad, ya que su estructura o al menos el ácido del cual derivan, han sido relacionados con efectos secundarios y en particular gastrointestinales y renales.¹⁸

- i. Salicilatos: ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, acetilsalicilato de lisina, diflunisal, sulfazalacina o salicilazo sulfapiridina, salicilato de sodio y salicilamida.
- ii. Pirazolona: antipirina o fenasona y aminopirina, dipirona, fenilbutazona, oxifenbutazona, gamacetofenilbutazona, pirazinobutazona o feprazona o prenazona, clofenazona, bumadizona, suxibuzona y azapropazona.
- iii. Indoles: indometacina, benzidamina, sulindac, ace-metacina, proglumetacina y talmetacina.
- iv. Derivados del ácido acético: arilacéticos o fenilacéticos (diclofenac sódico, diclofenac potásico, aceclofenac, ácido metiazinico, fencofenac y fentiazaco); pirrolacético (ketorolaco, tolmetina); piranoacético (etodolac); otros: (clometacina).
- v. Fenamatos o arilantranilicos: ácido mefenámico, flufenamico, niflúmico, flufenamato de aluminio, talniflumato, floctafenina, glafenina, meclofenamato, ácido tolfenámico, ácido meclofenámico, tolfenámico.
- vi. Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, indoprofeno, procetofeno, fenbufen, piroprofeno, suprofeno, flurbiprofeno, fe-

nilpropionato de lisina, fenoprofeno y ácido tiaprofénico.

- vii. Oxicames: piroxicam, tenoxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam.
- viii. Derivados del ácido nicotínico: clonixinato de lisina, isonixina.
- ix. Derivados de la naftilalcanonas: nabumetona.
- x. Derivados de ácidos heterocíclicos: oxaproxin.
- xi. Derivados de la sulfonanilida: nimesulida.
- xii. Derivados de las benzoxazocinas: nefopam.
- xiii. AINEs de uso tópico: bufexamac, etonamafato, niflúmico, piroxicam, ketoprofen, flurbiprofen, aceclofenac, diclofenac, ketorolac tormetamida, ácido salicílico.
- xiv. Derivados del ácido acético: indolacético (indometacina, etodolaco, AINEs sulindac); pirrolacético: ketorolaco; fenilacético: diclofenaco.
- xv. Derivados del ácido propiónico: ibuprofen, ketoprofen y naproxen.
- xvi. Oxicams: piroxicam y tenoxicam.
- xvii. Salicilatos: ácido acetilsalicílico.
- xviii. Fenamatos: ácido mefenámico.
- xix. Pirazolónicos: metamizol.
- xx. Coxibes: celecoxib, rofecoxib.

b) Perfil farmacológico individual de los AINEs

Los estudios alrededor de la inhibición de la isoenzima COX in vitro han demostrado ser un recurso útil para la diferenciación de las características farmacodinámicas de los AINEs. Un elemento cardinal en ese sentido, es la oportunidad de determinar su selectividad ante la COX-2 o la COX-1, aspecto que se conoce como la selectividad experimental a las isoenzimas de la COX, mientras que la valoración ex vivo después de la administración de los AINEs permite la evaluación de

la selectividad de la isoenzima COX con base en los niveles circulantes alcanzados por cada una de estas drogas. Además, el uso de marcadores bioquímicos de la inhibición in vivo de las isoenzimas COX, tales como la evaluación de los principales metabolitos enzimáticos en orina de origen prostanoide, permite valorar la inhibición real de la biosíntesis de estos productos posterior a la administración de los AINEs. El uso de estos biomarcadores de la inhibición de la COX ha proporcionado una interpretación mecánica de la eficacia, los eventos adversos y la variabilidad interindividual asociada al tratamiento con AINEs.^{19, 20} Esta revisión ofrece una visión general de estos y otros aspectos clave que diferencian a los AINEs administrados por vía oral, con un enfoque en la participación de estos factores en el establecimiento de la seguridad y la tolerabilidad individual de los AINEs. La caracterización de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre estos compuestos y su relación con la dosis administrada por vía oral puede lograr una mejor adaptación de la terapia con AINEs a las necesidades individuales del paciente.

c) Mecanismo de acción de los AINEs: inhibición de COX-1 y COX-2

Las actividades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas de los AINEs están mediadas por su inhibición de la síntesis de prostanoideos. Los prostanoideos se sintetizan a partir del ácido araquidónico, un ácido graso presente en las membranas celulares como un éster fosfolípido. Las isoenzimas COX convierten el ácido araquidónico primero a la prostaglandina (PG) G₂ y luego a PGH₂, que experimenta una serie de reacciones de conversión posteriores, para la producción final de cinco prostanoideos bioactivos: PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) y tromboxano A₂ (TXA₂). Estos prostanoideos bioactivos exhiben diversas acciones célula-específicas y tejido-específicas a través de su interacción con diferentes receptores, de tal forma inciden en una amplia gama de procesos, algunos de ellos opuestos, fisiológicos y patológicos, incluyendo la inducción y resolución de la respuesta inflamatoria, protección y daño a la mucosa

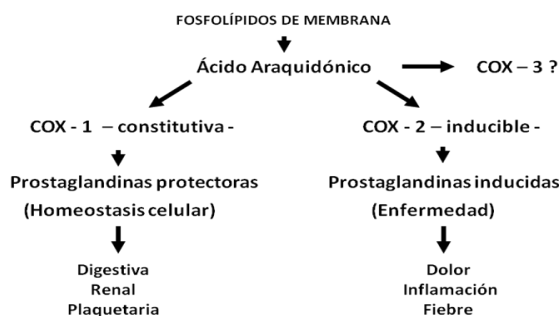
gastrointestinal, la promoción y la inhibición de la coagulación sanguínea y la aterosclerosis, y el control renal de la presión arterial y la enfermedad renal.^{21, 22}

Como se ha descrito anteriormente, existen dos isoformas distintas de la COX: la expresada constitutivamente COX-1 y la isoforma inducible COX-2. COX-1 está presente en la mayoría de las células y tejidos, incluyendo el endotelio, monocitos, las células epiteliales gastrointestinales y plaquetas. Por el contrario, la COX-2 se expresa constitutivamente en sólo algunos tejidos. Sin embargo, la expresión de COX-2 está regulada de manera positiva en diferentes células y tejidos, tales como el endotelio vascular, células endoteliales sinoviales reumatoideas, los monocitos y los macrófagos, durante la inflamación a través de las acciones de diversos mediadores inflamatorios (endotoxinas bacterianas, factor de necrosis tumoral α , interleucinas). El aumento en los niveles de la proteína COX-2 es el principal factor que desencadena la producción de prostanoïdes en los sitios de inflamación. Aunque la COX-2 es la vía primaria, la evidencia sugiere que la COX-1 también puede contribuir a la fase inicial dolor e inflamación prostanoïde-dependiente. In vivo, la COX-1 se expresa, junto con COX-2, en células inflamatorias circulantes y en el tejido inflamado. Las funciones de COX-1 y COX-2 en diferentes sistemas se resumen en la figura 2.²³

Durante la respuesta inflamatoria, los prostanoïdes COX-dependientes desempeñan un papel en el desarrollo de la hiperalgesia. PGE₂ y PGI₂ aumentan la sensibilidad de los receptores al dolor (o nociceptores) en la periferia e incrementan la actividad de diversos mediadores del dolor. La inflamación periférica también está asociada con la regulación positiva de la COX-2 y un aumento de PGE₂ en el sistema nervioso central, al tiempo que contribuye al desarrollo de hiperalgesia central. El papel de la COX-2 en el desarrollo de la hiperalgesia central ha sido demostrada en un modelo de ratón de ingeniería, en el cual la supresión condicional del gen para las neuronas y células gliales del sistema nervioso central da como resultado la reducción de la expresión periférica de inflamación-inducida por la COX-2 en la médula espinal y de la hipersensibilidad mecánica relacionada con el movimiento articular o sensibilidad al tacto.^{24, 25}

En general, los AINEs inhiben la síntesis de prostanoïdes por inhibición competitiva y transitoria de la unión del ácido araquidónico al sitio activo de la COX. Los efectos terapéuticos de los AINEs resultan en gran medida de la inhibición de COX-2 en los sitios de inflamación, mientras que muchos de los efectos secundarios asociados con los AINEs, particularmente a nivel gastrointestinal, se atribuyen a la inhibición de los efectos protectores de los prostanoïdes producidos por COX-1. Aunque todos los AINEs actúan por lo común por la inhibición de la unión de ácido araquidónico a COX, el mecanismo de acción de la aspirina (ácido acetilsalicílico) difiere básicamente de la de los AINEs-no aspirina en que causa una inactivación irreversible de la COX-1 y COX-2 en la mayoría de los pacientes, en consecuencia, evitan la conversión oxidativa del ácido araquidónico a PGG₂ y PGH₂. En las plaquetas no nucleadas, este efecto confiere la inhibición persistente de la COX-1, mediada por la producción de TxA₂ y la función plaquetaria a lo largo del intervalo de administración. El acetaminofén también difiere de otros AINEs en que no tiene efectos antiinflamatorios medibles a dosis terapéuticas, pero inhibe primariamente la hiperalgesia, mediada por

Metabolismo del AA (vía ciclooxygenasa)



Perea MA, Loredó AA. Tratamiento de la fiebre, la inflamación y el dolor en niños. PAC PEDIATRÍA-3. Interistemas, 2004.

prostanoides a través de la supresión de la biosíntesis de PGE_2 .²⁶

La inhibición de la biosíntesis de prostanoides por AINEs es responsable de las actividades terapéuticas de estos fármacos; sin embargo, esta actividad inhibidora también suprime otros efectos de estos prostanoides y da

lugar a los efectos secundarios asociados al tratamiento con AINEs. Por ejemplo, la inhibición de la producción de PGE_2 puede reducir la hiperalgesia, pero también puede reducir los efectos protectores de este prostanoides en varios órganos, incluyendo el tracto gastrointestinal, la pared vascular, el riñón, y pulmón.²⁷

REFERENCIAS

- 1.- Machowiak PA. Concepts of fever. Arch Intern Med. 1998; 158: 1870-1881.
- 2.- Polat M, Kara SS, Tezer H, Tapisit A, Derinoz O, Dolgun A. A current analysis of caregiver's approaches to fever and antipyretic usage. J Infect Dev Ctries. 2014; 8: 365-371.
- 3.- Royal College of Paediatric and Child Health. NICE 2013 Clinical guideline 2013 Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 year. guidance.nice.org.uk/cg160
- 4.- International Association for the Study of Pain (IASP): Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Pain. 1979; 6: 249-252.
- 5.- Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education; Institute of Medicine. Relieving Pain in America. Washington, DC, USA: National Academies Press; 2011.
- 6.- Reid KJ, Harker J, Bala MM, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. Curr Med Res Opin. 2011; 27 (2): 449-462.
- 7.- Larsen GL, Henson PM. Mediators of inflammation. Immunol. 1983; 1: 335-359.
- 8.- Meek IL, van de Laar AFJ, Vonkeman HE. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. Pharmaceuticals. 2010; 3: 2146-2162.
- 9.- The American Academy of Pain Medicine. Use of Opioids for the Treatment of Chronic Pain. 2013: 1-4. <http://www.painmed.org/files/use-of-opioids-for-the-treatment-of-chronic-pain.pdf>
- 10.- Hooten WM, Timming R, Belgrade M, Gaul J, Goertz M, Haake B, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Assessment and Management of Chronic Pain. Updated November 2013 World Health Organization. Essential medicines and health products. Treatment Guidelines on Pain. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/3PedsPainGLs_coverspanish.pdf?ua=1
- 11.- Koes BW, van Tulder M, Christine CH. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J. 2010; 19: 2075-2094.
- 12.- Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2007; 147 (7): 505-514.

- 13.- Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, et al. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Comparative Effectiveness Review No. 169. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC004-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; February 2016. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- 14.- Kanabar D. A Practical Approach to the treatment of Low-Risk Childhood Fever. *Drugs*. 2014; 14: 45-55.
- 15.- De Martino M, Chiarugi A. Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. *Pain Ther*. 2015; 4: 149–168.
- 16.- Paul IM, Sturgis SA, Yang Ch. Efficacy of Estandar Doses of Ibuprofen Alone, Alternanting, and Combined With Acetaminophen for the Treatment of Febrile Children. *Clin Ther*. 2010; 32 (14): 2433– 2440.
- 17.- FitzGerald GA. Coxibs and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1709–1711.
- 18.- DeRuiter. Non Steroidal Antiinflammatory Drugs. *Principles of Drug Action* 2, Fall; 2002.
- 19.- Qandil AM. Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSDAIs), More Than Meets the Eye: A critical Review. *Int J Mol Sci*. 2012; 13: 17244-17274. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (12): 1861–1876.
- 20.- Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Heart. *Circulation*. 2014; 129: 907–916.
- 21.- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16 (5): 821–847.
- 22.- Bruno A, Tacconelli S, Patrignani P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Mechanisms and Perspectives. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 114: 56–63.
- 23.- Perea MA, Loredó AA. Tratamiento de la fiebre, la inflamación y el dolor en niños. PAC PEDIATRÍA – 3. Academia Mexicana de Pediatría A. C. Edit. Intersistemas; 2004
- 24.- Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ. Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural variation. *Annu Rev Evol Syst*. 2012; 43: 385–406.
- 25.- Garland EL. Pain Processing in the Human Nervous System: A selective review of nociceptive and Biobehavioral Pathways. *Prim Care*. 2012; 39 (3): 561–571.
- 26.- Ridderikhof ML, Lirk P, Schep NW, et al. The PanAM study: a multi-center, double-blinded, randomized, non-inferiority study of paracetamol versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in treating acute musculoskeletal trauma. *BioMed Central (BMC). Emergency Medicine*. 2013; 13: 19. <http://www.biomedcentral.com/1471-227X/13/19>
- 27.- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115: 1634–1642.