

Antiinflamatorios no esteroides y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 2)

Arturo Perea-Martínez ¹
Gloria López-Navarrete ¹
Maitte de la Osa-Busto ²
Ulises Reyes-Gómez ³

RESUMEN

El uso de los antiinflamatorios no esteroides requiere por parte del médico clínico el conocimiento farmacológico de estos, sus interacciones, seguridad y tolerabilidad sobre todo a nivel gastrointestinal y cardiovascular. Todo esto basado en el uso de biomarcadores, los cuales son influidos por factores genéticos que definirán la farmacocinética y farmacodinamia específicamente en Pediatría. Finalmente de cada uno de ellos se plasman las recomendaciones de las dosis científicamente avaladas con alto perfil de bioseguridad.

Palabras Clave: Antiinflamatorios no esteroides, bioseguridad, niños, tolerabilidad.

ABSTRACT

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs required the pharmacological knowledge of these, their interactions, safety and tolerability, especially at gastrointestinal and cardiovascular levels. All this is based on the use of biomarkers, which are influenced by genetic factors, that define the pharmacokinetics and pharmacodynamics specifically in pediatrics.

Finally are reported in each, the recommendation of the doses scientifically validated and with high biosafety level.

Key Words : Nonsteroidal anti-inflammatory, biosafety, children, tolerability.

1 Departamento de Adolescentes y obesidad, Instituto Nacional de Pediatría, México , Academia Mexicana de Pediatría.

2 Servicio de urgencias pediátricas del HGR No. 1 Ignacio García Téllez del Instituto Mexicano del Seguro Social Mérida Yucatán, Universidad Autónoma de Yucatán.

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

Correspondencia: Dr Arturo Perea Martínez Coordinador de la Clínica de Adolescentes y Obesidad del Instituto Nacional de Pediatría, México. e. mail: clinicaadolescentes.inp@hotmail.com

Farmacocinética y Farmacodinamia de los AINES

La selectividad de la isoenzima COX

Diferentes AINES muestran diferentes niveles de selectividad para las isoformas COX-1 y COX-2 in vitro como consecuencia de las características químicas de cada fármaco.¹ La selectividad para las isoformas COX-1 y COX-2, así como el grado de inhibición alcanzado después de la administración de los AINE, puede ser determinado. La máxima actividad plaquetaria de COX-1 es valorada a través de la medición de TxB_2 (el metabolito inactivo del TxA_2 , generado no enzimáticamente) en sangre entera a la que se deja coagular durante 1 hora a 37 °C. Este ensayo utiliza trombina generada endógenamente para liberar ácido araquidónico a partir de plaquetas; el ácido araquidónico es convertido a PGH_2 por la COX-1 y luego transforma en TxA_2 por la actividad de tromboxano sintetasa. Para valorar la máxima actividad de COX-2 en monocitos, se miden los niveles de PGE_2 en sangre completa después de 24 horas de estimulación con lipopolisacárido exógenamente añadido para inducir la expresión COX-2 en monocitos circulantes. Se han realizado varios estudios para definir las relaciones entre el grado de inhibición de la COX-1 y COX-2 en sangre entera después de la administración de los AINES (inhibición de la isoenzima COX ex vivo) y el grado de inhibición de la biosíntesis de prostanoídes in vivo mediante la evaluación de los niveles urinarios del principal metabolito enzimática de TxB_2 , el 11-dehidro- TxB_2 y el principal metabolito de la prostaciclina, 2,3-dino-6-ceto- $\text{PGF}_{1\alpha}$. El uso de dosis bajas de aspirina, que es un inhibidor selectivo COX-1 de las plaquetas, y de coxibs ha demostrado que 11-deshidro- TxB_2 es principalmente de origen plaquetario (~ 70%), mientras que 2,3-dino-6-ceto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ se deriva principalmente de la COX-2 vascular (~ 60%). Es importante destacar que la inhibición de 11-deshidro- TxB_2 después de la administración de aspirina se detecta inicialmente cuando la capacidad máxima de COX-1 en plaquetas es reducida >97%. Así, la relación entre la inhibición de la biosíntesis de TxB_2 en plaquetas ex vivo e in vivo no es –lineal.. En contraste, la relación entre

la inhibición de la actividad de COX-2 medida ex vivo y la reducción en la biosíntesis de PGI_2 medido in vivo es aparentemente lineal.² Este conocimiento permite la predicción de las consecuencias clínicas de la inhibición de las isoenzimas de la COX por los AINES. Los AINES pueden afectar la función plaquetaria in vivo cuando la inhibición de la COX-1 plaquetaria ex vivo es >97%. Este efecto se produce principalmente con dosis bajas de aspirina y persiste a lo largo del intervalo de dosis. El naproxeno, que es un inhibidor reversible de las isoenzimas COX y tiene una potencia superior para COX-1 de COX-2 y una vida media larga (~ 14 horas), puede tener un efecto similar a la aspirina sobre la función plaquetaria en algunos individuos cuando se administra en dosis altas (500 mg dos veces al día). El uso de ensayos de sangre completa permite para la caracterización de la selectividad sobre isoenzimas de la COX de los AINE in vitro. Las relaciones dependientes de la concentración para la inhibición de la actividad de COX-1 y COX-2 en sangre entera como una función de la adición de un AINE in vitro permiten la evaluación de los valores de concentración inhibitoria media-máxima (IC_{50}) para la COX-1 y COX-2, así como el cálculo de los coeficientes IC_{50} para COX-1/COX-2. La selectividad COX-2 evaluado en sangre entera humana in vitro es una variable continua, y no es posible separar los AINE tradicionales desde coxibs.³ Todos los AINE son esencialmente inhibidores COX-2 con diferentes grados de inhibición de la COX-1 como un “efecto secundario”. Desde una perspectiva clínica, la selectividad por COX-2 puede considerarse como una variable que describe la probabilidad de mantener la actividad de COX-1 y evitar los efectos secundarios asociados (por ejemplo, en la mucosa gastrointestinal y plaquetas) a concentraciones terapéuticas de los AINES. Las drogas que inhiben COX-1 y COX-2 con una potencia comparable (conocida como AINES no selectivos; ibuprofeno y ketoprofeno por ejemplo) no mantendrá la actividad COX-1 después de la administración, mientras que los fármacos con selectividad intermedia de la COX-2 (nimesulida, meloxicam, diclofenaco, celecoxib) o inhibidores altamente selectivos de la COX-2 (por ejem-

plo, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib) tienen un mayor potencial de mantener la actividad de COX-1. Aunque in vitro de la selectividad de COX-2 es una característica química de los AINEs, la selectividad de COX-2 medida en sangre entera después de la administración depende de la dosis administrada. Los AINEs se administran a dosis que no son bioequivalentes con respecto a la extensión de la inhibición de COX-2 en los monocitos (que representa un objetivo para la eficacia del fármaco) obtenido a una concentración máxima de fármaco en la circulación sistémica después de la administración (C_{max}). En particular, los AINEs con vidas medias cortas (por ejemplo, diclofenaco) se dan a menudo en dosis más altas para extender la duración de su eficacia clínica (efecto analgésico o antiinflamatorio). El diclofenaco a dosis de 50 mg tres veces al día se asocia con un efecto inhibitor más alto (>90% de inhibición) de más de 8 horas después de la administración en comparación con otros AINE. Diferentes AINEs están asociados con un efecto diferencial de la COX-1 plaquetaria (que representa un índice de efectos secundarios asociados a una droga) dependiendo de su selectividad COX. Por lo tanto, la administración de diclofenaco en dosis alta y meloxicam, que tienen una selectividad COX-2 comparable e intermedia in vitro, se traduce en la inhibición parcial de la COX-1. Además, los efectos analgésicos anti-inflamatorios y completos de los AINE están asociados con las concentraciones plasmáticas que inhiben la actividad de la COX-2 en sangre completa un 80% (IC_{80}). Por lo tanto, para los medicamentos como el diclofenaco, menores dosis pueden conducir a valores de concentraciones circulantes cercanas a $COX-2 IC_{80}$, que se correlacionan con una analgesia adecuada al tiempo que reduce los efectos secundarios mediados por la inhibición de COX-1.⁴

Absorción, distribución y eliminación

La dosis, absorción, distribución y eliminación de un AINEs, son determinantes de la actividad terapéutica y los efectos secundarios de cada uno de los integrantes de este grupo de fármacos, y suele ser una cualidad individual de todos ellos. Su cualidad analgésica a su

vez depende mucho de la tasa de absorción y en ello la preferencia del profesional y del propio paciente para su selección. Por ejemplo, los AINEs con una absorción rápida son preferidos por los pacientes con dolor severo o agudo. Otro ejemplo es el celecoxib, que tiene una tasa relativamente lenta de la absorción y se puede administrar en dosis estándar para tratar con eficacia dolor de la osteoartritis, pero su lentitud de absorción lo hace poco útil en el dolor agudo.⁵

La distribución de los AINEs en tejidos lesionados, sangre y otras áreas del cuerpo es una consideración particularmente importante para asegurar la actividad en el sitio de la inflamación, así como reducir el riesgo de efectos secundarios no relacionados con la actividad terapéutica sobre las enzimas COX a través del organismo. Los AINEs se clasifican como ácido o no ácido en base a su estructura química, y la acidez del fármaco pueden tener efecto en su distribución. El AINE con grupos funcionales ácido (diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno) y con un alto grado de unión a proteínas se ha demostrado que se acumulan selectivamente y persisten en sitios de inflamación, mientras que los AINEs no ácidos (acetaminofeno, celecoxib, rofecoxib) tienden a distribuirse homogéneamente en todo el cuerpo. Los AINEs ácidos con un alto grado de unión a proteínas pueden permanecer en los tejidos inflamados o líquido sinovial durante un tiempo más largo que en el plasma. La persistencia de ciertos AINE (por ejemplo, ibuprofeno o diclofenaco) en el líquido sinovial se asocia con un efecto terapéutico sostenido a pesar del aclaramiento relativamente rápida del plasma, de la pared vascular, y los riñones, lo que indica que la acumulación en sitios de inflamación puede permitir una actividad anti-inflamatoria y analgésica continua.⁶ La localización de la actividad de COX en tejido inflamado y la capacidad resultante de utilizar dosis más bajas de lo que pudiera ser necesario también minimiza la inhibición de la COX en los sitios asociados con efectos secundarios potenciales (efectos adversos hepáticos, renales, cardiovasculares y gastrointestinales). La acumulación de los AINEs en sitios de inflamación y

los efectos terapéuticos acompañantes también son afectados por sus propiedades farmacocinéticas (incluyendo las formulaciones de liberación prolongada o inmediata). Los AINEs ácidos con vida media corta en plasma (por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno) pueden estar asociados con beneficios en la tolerabilidad en comparación con los fármacos con una vida media más larga debido al rápido aclaramiento del plasma y tejidos no blanco, lo que permite la recuperación de actividad de la COX en otros tejidos (por ejemplo, la producción de prostanoïdes vasoprotectores por la COX-2 endotelial), incluso mientras el medicamento continúa su actividad inhibitoria de COX-2 en los sitios de inflamación.

El uso de dosis excesivamente altas o formulaciones de liberación lenta de estos analgésicos podría negar estos beneficios. Es necesario realizar estudios adicionales que utilicen marcadores in vivo de la inhibición de la COX-2 (como metabolitos urinarios de PGE₂ y PGI₂) para poder verificar esta hipótesis. La persistencia en el plasma es también un factor clave en relación con la seguridad y la tolerabilidad gastrointestinal de los AINEs.⁶

Las interacciones de los AINE con otros fármacos

Una cualidad más que individualiza a los AINEs es su potencial de interacción farmacológica. Los AINEs de baja selectividad, pueden interferir con los efectos antiplaquetarios de la aspirina; por el contrario, este efecto no se ha detectado con los AINEs que tienen selectividad intermedia o alta para la COX-2. El tratamiento con AINEs en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) también debe ser tratado con precaución. La administración conjunta de AINE con cumarínicos puede estar asociada con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, particularmente el naproxen. El aumento del riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de AINE y cumarínicos (por ejemplo, warfarina) resulta del desplazamiento del anticoagulante de las proteínas plasmáticas por el AINE, aumentando así la concentración plasmática de la cumarina libre y la actividad anticoagulante asociada y el riesgo de hemorragia.⁷

Seguridad y Tolerabilidad de los AINEs

Seguridad y tolerabilidad gastrointestinal

Es muy probable que los efectos secundarios relacionados con el tratamiento de AINEs, son de orden gastrointestinal y se explica por el bloqueo indeseable de la COX-1 y con ello la reducción del efecto protector de los prostanoïdes sintetizados por vía de esta isoenzima. Entre los resultados más comunes se encuentra un menor flujo sanguíneo a la mucosa, menor producción de moco y bicarbonato; la inhibición de la COX-1 por lo tanto puede resultar en un aumento de la susceptibilidad de daño de la mucosa y sangrado. Por otra parte, se presume que algunos efectos de COX-2 es promover la curación de lesiones gástricas; por lo que, la inhibición de la COX-2 también puede jugar un papel en la formación de úlceras.

Los estudios meta-analíticos relacionados con el riesgo de efectos gastrointestinales con el uso de AINEs, releva una expresión variable dependiendo de cada uno de ellos. La tendencia describe el desarrollo temprano de complicaciones gastrointestinales altas (sangrado, perforación de úlceras, y otras). Algunos estudios muestran un riesgo bajo (riesgo relativo [RR] <2) de complicaciones gastrointestinales superiores para celecoxib e ibuprofeno; riesgo intermedio (RR 2-4) para el diclofenaco, meloxicam, y ketoprofeno, entre otros; alto riesgo (RR 4-5) para tenoxicam, naproxeno, indometacina, y diflunisal; y el más alto riesgo (RR >5) para piroxicam, ketorolac, y azapropazone. En consonancia con los resultados de los AINEs de manera individual, los fármacos que tienen mayor selectividad para COX-2 que para COX-1 generalmente se han asociado con un riesgo menor de complicaciones gastrointestinales altas que los otros AINEs.

Los AINEs de vida media larga y / o formulaciones de liberación lenta han sido asociados con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal alta, probablemente debido a la exposición persistente del tracto gastrointestinal a los AINEs circulantes. Además, el uso de dosis altas diarias de los AINEs también se asocia con un aumento de dos a tres veces en el riesgo de complica-

ciones gastrointestinales altas en comparación con dosis diarias bajas, posiblemente debido efectos dosis-dependientes sobre los niveles de inhibición de COX-1 y COX-2. Debido a que tanto la COX-1 y COX-2 se asocian con la producción de prostanoides citoprotectores, la inhibición simultánea y sostenida de ambas isoenzimas por los AINEs puede traducirse en una profunda supresión de estos prostanoides y promover el daño al tubo gastrointestinal.^{8,9}

Seguridad y tolerabilidad cardiovascular

La mayoría de los AINEs se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares, como la hipertensión, el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y falla cardíaca. En particular el riesgo se ha observado con dosis altas de coxibs y diclofenaco, siendo en gran parte eventos coronarios mayores. Los hallazgos de seguridad cardiovascular del diclofenaco pueden reflejar el uso de dosis por encima de la IC₃₀ para COX-2 (por lo general de 150 mg / día). En dosis más bajas, hay poca evidencia del incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares con diclofenaco. Un reciente meta-análisis de once estudios que evaluaron riesgo cardiovascular y dosis diaria total de diclofenaco demostró una relación lineal entre la dosis de diclofenaco y el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, con sólo un pequeño aumento (aunque significativo) en el riesgo observado con dosis bajas comparado con el hecho de no consumir un AINE. Al igual que el riesgo de complicaciones gastrointestinales, el riesgo de complicaciones cardiovasculares puede verse afectada por la exposición a la droga. En 2008 un estudio observacional señaló que el riesgo de infarto al miocardio se incrementó con dosis más altas y con la exposición al utilizar formulaciones de liberación lenta de los AINEs, incluso después de ajustar por la dosis. Basado en estos y otros hallazgos de seguridad, la American Heart Association recomienda a los pacientes tomar la dosis mínima efectiva del AINE durante el período de tiempo más corto.

El riesgo cardiovascular conferido por los AINEs no-aspirina es probable que se asocie con la inhibición de

la producción de PGI₂ mediada por COX-2, que tiene un papel cardioprotector en el sistema circulatorio, promoviendo la vasodilatación, la prevención de la activación plaquetaria y la adhesión celular, y contrarrestando la acción de TxA₂, así como otros varios estímulos. Los efectos antiplaquetarios de la aspirina están mediados por la inhibición irreversible de la COX-1, lo que resulta en la reducción profunda y persistente de TxA₂ y la activación de las plaquetas TxA₂-dependiente (durante varios días después de la administración de aspirina). Para la mayoría de otros AINEs tradicionales y coxibs, la inhibición de COX-1 sólo es transitoria e insuficiente para traducirse en la inhibición de la aterotrombosis. La excepción es el naproxeno, que tiene una vida media larga y potentemente actividad inhibitoria de la COX-1 plaquetaria suficiente como para prevenir la agregación plaquetaria a altas dosis; sin embargo, a diferencia de la aspirina, naproxeno es un inhibidor reversible de la COX-1 con efectos variables a través de intervalos de administración. Por otra parte, el naproxeno afecta profundamente la biosíntesis sistémica de PGI₂, mientras que la aspirina (a una dosis baja) tiene sólo un efecto marginal sobre la biosíntesis de PGI₂. Por lo tanto, como se muestra en los datos clínicos, naproxeno es neutral con respecto al riesgo cardiovascular, mientras que la aspirina se asocia con un papel protector.¹⁰

Biomarcadores para predecir la respuesta a drogas

El uso de los marcadores bioquímicos de la inhibición de la COX puede ayudar a los médicos en la selección racional de una dosis de AINE apropiada para conseguir su eficacia; esta dosis debe ser la dosis mínima efectiva para limitar el riesgo de eventos adversos. Sin embargo, las diferencias en la eficacia y la tolerabilidad de los AINEs se han observado entre los individuos, como resultado de factores genéticos que afectan a la farmacocinética y la farmacodinámica de los AINEs. Factores como el sistema enzimático del citocromo (CYP) es responsable del metabolismo de aproximadamente el 70%-80% de todos los medicamentos, incluyendo varios AINEs y las diferencias interindividuales en la expresión

de CYP450, pueden alterar su metabolismo. Se han descrito algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la secuencia genética de CYP2C9 y el resultado de la alteración en alguno de estos genes, CYP2C9 * 2, se asocia con el metabolismo reducido de celecoxib y un aumento acompañante en la concentración de CYP2C9 * 2 en plasma a las 4 horas de la administración en individuos sanos.

Además de la variabilidad interindividual en la inhibición de la COX, antecedentes clínicos del individuo, en particular los factores de riesgo cardiovasculares y gastrointestinales, también deben ser considerados como predictores importantes del riesgo de reacciones adversas asociadas al uso de los AINE. En conjunto, estos factores deben utilizarse para seleccionar un AINE y la dosis que será a la vez eficaz y bien tolerado, siendo una guía en las estrategias para un tratamiento individualizado.

AINES en la edad pediátrica

Los AINES en la edad pediátrica encuentran un amplio campo de prescripción clínica. Desde la etapa neonatal hasta la adolescencia, han sido aceptados y utilizados con un margen de eficacia y seguridad suficiente. Los AINES poseen cualidades antipiréticas, analgésicas y anti-inflamatorias. Entre las indicaciones clínicas más comunes por las cuales se prescriben en el terreno de la pediatría, se encuentra el tratamiento de la fiebre, el dolor postoperatorio y trastornos inflamatorios, como la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la enfermedad de Kawasaki. La disposición de la mayoría de los AINE se ha estudiado principalmente en niños de 0 a 2 años de edad.¹¹

En comparación con los adultos, el volumen de distribución y el aclaramiento de los AINE como el diclofenaco, ibuprofeno (bebés de edades comprendidas entre los 3 meses y 2,5 años), ketorolaco y nimesulida se encuentran aumentados.¹²

La vida media de eliminación es similar en los niños a que en los adultos. El paracetamol y el ibuprofeno, son los agentes más utilizados en el tratamiento del dolor y la fiebre, sin embargo el primero no posee cualidades

antiinflamatorias lo que lo coloca en desventaja cuando el cuadro motivo de tratamiento incluye este proceso como parte del cortejo sintomático.¹³⁻¹⁵

En las últimas tres décadas, la asociación entre el uso de ASA y el síndrome de Reye, ha llevado a los profesionales de la salud infantil han desviar su preferencia hacia la prescripción de paracetamol y AINES, particularmente de ibuprofen. En el caso de dolor leve a moderado y de fiebre, la eficacia antipirética y analgésica, a la par con la tolerabilidad y seguridad, el paracetamol sigue siendo el fármaco de elección para tal fin. Sin embargo en la actualidad, es el uso de AINES y particularmente de ibuprofen, una tendencia ascendente, la seguridad, eficacia, tolerabilidad y aceptación de este producto lo ha posicionado entre los primeros lugares en cuanto a la prescripción de fármacos para el tratamiento de la fiebre, dolor y la inflamación.¹⁶⁻¹⁸

Algunas precauciones que deben ser tomadas en cuenta en el momento de prescribir AINES en los niños incluyen: la vida media del producto, lo que definirá el intervalo de prescripción de cada dosis; también es importante la dosis del producto, en cuyo caso, el correcto cálculo de prescripción reduce el riesgo de efectos secundarios indeseables y los de índole iatrogénico. También resulta igualmente importante el conocer la selectividad del AINE elegido sobre la función de la COX 2. En este sentido igual que en la vida adulta, el uso de un AINEs de un bajo índice de selectividad para la isoforma COX 2, elevará el riesgo de efectos indeseables conforme se asentó anticipadamente en este texto.¹⁹⁻²¹

La mayoría de los AINE proporciona analgesia leve a moderada, con la excepción de ketorolaco que tiene una actividad analgésica fuerte, sin embargo el potencial de efectos secundarios gastrointestinales es mayor. Se ha estudiado el uso de ibuprofeno en niños y adolescentes sujetos a diversos procedimientos quirúrgicos como es una amigdalectomía, circuncisión, plastias, tratamientos ortopédicos y otros, demostrando una eficacia analgésica a la par con otros AINES y con un rango mayor de seguridad y tolerabilidad.²²⁻²⁴

Ha sido mencionado el efecto sobre la inflamación pulmonar asociada con la fibrosis quística (CF), misma se ha convertido en una nueva área de uso para los AINE, particularmente con ibuprofeno.²⁵

Particular mención es el uso de ibuprofen en el tratamiento del ductus arterioso permeable en la etapa neonatal, incluso en neonatos prematuros de bajo peso, su utilidad ha sido claramente demostrada.²⁶

De igual forma en Pediatría es importante conocer el sabor que guardan los antiinflamatorios no esteroides, esto es para lograr un cumplimiento de la terapéutica de una forma mas racional.²⁷

En resumen, los AINE son eficaces en la reducción de la fiebre, aliviar el dolor y reducir la inflama-

ción en los niños, con un buen perfil de tolerancia. Se necesitan estudios farmacocinéticos para caracterizar la disposición de los AINE en niños muy jóvenes con el fin de utilizar de manera racional. Hasta la fecha los estudios publicados sobre la disposición, la tolerabilidad y la eficacia de los inhibidores específicos de la COX-2 en los niños, no los posiciona por encima de los AINEs diferentes a este grupo.

En el siguiente cuadro se resume el perfil de los AINEs más frecuentemente utilizados en la infancia y la adolescencia. Deben ser considerados como elementos cardinales al momento de indicarlos a un paciente pediátrico y requiere de un seguimiento de su eficacia y tolerabilidad:

	Dosis	Uso clínico	I. S.	Efectos secundarios	Comentarios
Paracetamol	10 a 15 mg kg dosis cada 6 h	Ap, an		A dosis elevadas hepatopatía	Seguridad. c/6 horas
Ibuprofen	5 mg/kg dosis cada 6 ú 8 h	An, ap, AINE	>1	Digestivos, renales, hematológicos	c/8 horas
Naproxen	10 mg kg día en dos dosis	An, ap, AINE	1	Digestivos, renales, hematológicos	c/12 horas
Diclofenaco	0.5 – 3 mg kg día dividido en dos o tres dosis	An, ap, AINE	>1	Digestivos, renales, hematológicos / hepatopatía	C/8 horas
Nimesulida	3 a 5 mg kg día dividido en dos dosis	An, ap, AINE	< de 1	Digestivos, renales, hematológicos/ Hepatopatía	c/12 horas
Ketorolaco	0.5-2 mg kg dosis cada 8 h	An, ap, AINE	>1	Digestivos, renales, hematológicos	c/8 horas en Qx.

IS: Índice de selectividad An: Analgésico. Ap: Antipirético. AINE: Antiinflamatorio no esteroide

CONCLUSIONES

Los antiinflamatorios no esteroideos constituyen el grupo de medicamentos con más alto nivel de prescripción en el mundo. Su seguridad y tolerabilidad tienen una relación directa con sus cualidades farmacocinéticas, far-

macodinámicas y algunos elementos individuales como son determinantes genéticos; además de carácter adquirido como el estado de salud, el uso de otros fármacos, el funcionamiento hepático y renal.

Hay una serie de factores que deben tenerse en cuenta en la selección de un AINE, incluyendo su potencia, selectividad por las isoformas COX-1 y COX-2, propiedades farmacocinéticas, interacciones farmacodinámicas, y el impacto global de estas características en la tolerabilidad y seguridad. Además de la seguridad gastrointestinal y cardiovascular de los AINE, deben ser considerados los efectos negativos de la producción de prostanoïdes en la inhibición de otros sistemas del organismo.

En la edad pediátrica, los AINEs tienen un perfil más elevado de consideraciones para su prescripción. Probablemente son la edad, el estado de salud, la seguridad asociada al uso del AINEs, interacciones farmacológicas y particularmente el conocimiento profundo del antiinflamatorio no esteroideo a prescribir los factores más importantes para lograr un efecto terapéutico con un margen alto de seguridad para el paciente.

Ibuprofen por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, está indicado en los niños desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. El marco de prescripción clínica no se centra en el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre; diferentes estudios han demostrado su seguridad para el tratamiento de la fiebre e inflamación de cualquier origen el cierre del conducto arterioso en la etapa neonatal; dolor posoperatorio por amigdalectomía, tratamiento dentales, ortopédicos, también para el dolor e inflamación generado por lesiones por trauma físico, dismenorrea y otras entidades más.

Tanto en niños como en adultos es de suma importancia considerar el antecedente o presencia de enfermedades que puedan favorecer el desarrollo de alguna complicación asociada al uso de AINEs.

REFERENCIAS

1.-López NB, Cornejo García JA, Plaza Serón MC et al. Hypersensitivity to Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs in children and adolescents: Cross – Intolerance

Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25 (4): 254–64.

2.- Díaz GF, Sánchez MF. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *Eur J Immunol* 2015; 45: 679 – 86.

3.-Fine M. Quantifying the Impact of NSAID Associated Adverse Events. *Am J Manag Care* 2013; 19 (14 suppl): S267 – S72.

4.- Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Research* 2015; 8: 105 – 18.

5.- Brune K, Renner B, Hinz B. Using pharmacokinetic principles to optimize pain therapy. *Nature Rev Rheumatol* 2010; 6: 589 – 98.

6.- Brune K, Rainsford KD, Schweitzer A. Biodistribución of mild analgesics *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10 (Suppl 2): 279-84

7.- Verbeeck RK. Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinetic*. 1990;19(1):44–66.

8.- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35(12): 1127–46.

9.- García-Rodríguez LA, Barreales TL. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007; 132(2): 498–506.

10.- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098.

11.- Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children. A comparison with Paracetamol. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 817-68

- 12.- Tovilla M, Castañeda JL, Blanco A. Consenso Mexicano sobre uso de AINEs en el paciente pediátrico. *Rev Mex Ped* 2009; 76 (6): 278–80
- 13.- Kanabar D. A practical approach to the treatment a low – risk childhood fever. *Drugs* 2014; 14: 45–55.
- 14.- NICE Clinical Guideline Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. 2013.
- 15.- Smith Ch. Alternating acetaminophen and ibuprofen for pain in children. *Canadian Family Physician* 2012; 68: 645–7
- 16.- García – Blanes CP; Rodríguez – Cantón P; Morales – Carpi C y cols. ¿Se ha modificado el uso de anti-térmicos tras la introducción de ibuprofeno a diferentes concentraciones?. *An Pediatr (Barc)* 2104 <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.01.025>
- 17.- Zafari M, Behmanesh F, Mohammadi AA. Comparison of the effect of fish oil and ibuprofen on treatment of severe pain in primary dysmenorrhea. *Caspian J Intern Med* 2011; 2 (3): 279 -82.
- 18.- De Martino M; Chiarugi A. Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in feber and pain management. *Pain Ther* 2015; 4: 149 – 68.
- 19.- Paul IM, Sturgis SA, Yang Ch et al. Efficacy of Standar Doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther* 2010; 32 (14): 2433 – 40.
- 20.- Sullivan JE, Ferrar HC. Clinical report – fever and Antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 580 –7.
- 21.- Hay AD, Costelloe C, Redmond N et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomized controlled trial. *BMJ* 2008;337:a 1302
- 22.- Kelly LE, Sommer DD, Ramakrishna J et al. Morphine of ibuprofen for post- tonsillectomy analgesia: a randomized trial. *Pediatrics* 2015; 135 (2): 307 – 13.
- 23.- Poonai N, Bhullar G, Lin K et al. Oral administration of porphine versus ibuprofen to manage postfracture pain in children: a randomized trial. *CMAJ* 2014: 186 (18): 1358 – 63.
- 24.- Yu-Mao S, Che-Sheng H, Kong-Sang W. Short-term ibuprofen treatment and pulmonary function in children with asthma. *Indian Pediatrics* 2015: 52: 691 – 3.
- 25.- Konstan MW, Schluchter MD, Xue W et al. Clinical Use of ibuprofen Is associated with Slower FEV1 decline in children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1084 – 9.
- 26.- Dani C, Poggi, Mosca F et al. Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control trial. *Trial* 2016; 17: 182 DOI 10.1186/s13063-016-1294-4
- 27.- Reyes GU, Reyes HU, López CG, Sánchez CHN, Reyes HD y cols Aceptación del sabor de los antiinflamatorios de presentación líquida en un grupo de adolescentes. *Bol Clin Hosp Inf Son* 2009; 26(1): 3-7