

Uso de antiinflamatorios no esteroideos en pediatría

Comité de Expertos en Reumatología

¿Qué son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)?

Los AINE son un grupo de fármacos usados principalmente para el tratamiento de niños con enfermedades reumatológicas, sobre todo para el manejo inicial de artropatías crónicas; son utilizados también como analgésicos y antipiréticos. Fácilmente se absorben después de su administración oral y son en general convertidos por el hígado a metabolitos inactivos que son excretados en orina y heces.

¿Cuál es el mecanismo de acción de los AINE?

El mayor efecto antiinflamatorio que ocurre con el uso de los AINE es mediado por inhibición de la ciclo-oxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico a prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. Tienen poco efecto en la vía de la lipoxigenasa que es otro paso importante del metabolismo del ácido araquidónico. Por otra parte, los AINE o sus metabolitos tienen efectos antiinflamatorios que son independientes de su acción en el metabolismo del ácido araquidónico. Inhiben proteinasas específicas que actúan en la degradación de proteoglicanos y cartílago e inhiben la generación de radicales oxígeno, particularmente su peróxido, esto incluye inhibición de generación de superóxido en neutrófilos, inhibición de fosfolipasa C en células mononucleares, inhibición de agregación de neutrófilos y potencialmente disrupción de la interacción proteína-proteína en el plasmalema del neutrófilo. La inhibición de ciclo-oxigenasa puede tener acción en otros mediadores que incluyen inhibición de activación de neutrófilos, producción de leucotrienos y proliferación de células B y T.

¿Cuáles son los efectos secundarios de los AINE?

Prácticamente cerca de un tercio de los pacientes que reciben AINE han reportado efectos secundarios asociados a diferentes niveles, aunque en niños son menos comunes que en adultos se ha observado con mayor frecuencia:

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal es la que más frecuentemente se observa en niños. Los síntomas iniciales son: dolor epigástrico leve posterior a la administración del medicamento o verdaderos datos de úlcera péptica. Aunque en niños ha sido poco documentado, la mayoría refiere malestar epigástrico o náusea leve, lo cual puede disminuir si se administra el AINE junto con los alimentos. El uso de sucralfato y bloqueadores H_2 no previenen la úlcera inducida por el AINE.

Toxicidad a nivel de sistema nervioso central

Se ha observado tinitus principalmente. Otros efectos incluyen: disminución de la atención, sentimientos irreales, depresión o euforia. La cefalea se ha observado en cerca de 10% de los pacientes que toman indometacina, así como también se ha observado relación de ésta con alteraciones visuales.

Toxicidad renal

Los AINE pueden afectar la función renal por interferencia con la homeostasis de líquido y electrolitos y pueden inducir falla renal. Condicionan principalmente nefritis intersticial y necrosis papilar renal aunque se considera extremadamente rara e idiocincrática. Las manifestaciones principales son: leucocituria y hematuria; sin afección de la función renal y por demostración de cambios en el gammagrama renal.

Los AINE potencian la retención de sodio, potasio y agua. Tienen poca influencia en la función renal de niños sanos, pero en niños con compromiso renal, falla cardíaca congestiva, concentración de volumen, cirrosis o ascitis, inhiben la síntesis de prostaglandinas y por tanto producen una reducción en el flujo sanguíneo renal y en la filtración glomerular.

Toxicidad hematológica

Dentro de los efectos tóxicos más temidos a nivel hematológico se encuentran la agranulocitosis y la anemia aplásica, lo cual ocurre muy raramente con cualquier AINE, pero indometacina ha mostrado una fuerte asociación a este respecto. Además por su efecto en la inhibición de prostaglandinas

plaquetarias los AINE disminuyen la adhesividad plaquetaria; solamente aspirina ha mostrado una irreversible inhibición de la agregación plaquetaria.

Toxicidad hepática

Los AINE pueden causar hepatitis e incluso muerte por falla hepática, lo cual recientemente ha sido publicado por la Food and Drug Administration (FDA). En estos reportes, diclofenaco y sudilac fueron asociados con alta incidencia de hepatitis clínica y muerte hepática, seguidos por fenoprofén, piroxicam y tolmetin. Ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno y naproxén fueron asociados a menor incidencia de tales eventos.

Hipersensibilidad y otros efectos

Puede ocurrir erupción morbiliforme con todos los AINE y se relaciona por lo regular con el uso de altas dosis.

Se ha descrito también anafilaxis en pacientes asmáticos sensibles a salicilatos, principalmente aspirina. Aunque también se ha visto asociación con otros AINE como tolmetin.

¿Cómo se clasifican los AINE?

Los AINE se clasifican en familias de acuerdo a su diferente composición molecular en seis grupos.

Salicilatos

Los salicilatos son un grupo de drogas relacionadas que se diferencian por la substitución en el grupo carboxil o hidroxilo de su molécula en: ácido acetilsalicílico, salicilatos, salicilato de colina, salicilato de magnesio y salicilato sódico.

De todos estos salicilatos, el que destaca por su importancia como agente antiinflamatorio es el ácido acetilsalicílico (aspirina), ya que además de antiinflamatorio es antipirético y analgésico efectivo. Los niveles plasmáticos se alcanzan de una a dos horas después de una sola dosis y prácticamente a las seis horas ya no es detectable en sangre. Se excreta por vía urinaria, pudiéndose encontrar en todos los líquidos corporales. Se metaboliza a nivel hepático y se absorbe en estómago e intestino delgado. Para obtener efecto antiinflamatorio se requieren dosis entre 70-90mg/kg/día; sin embargo, altas dosis pueden tener efectos tóxicos importantes. Son una buena elección por su bajo costo, fácil determinación de sus concentraciones terapéuticas en sangre y rápida detección de efectos indeseables, dentro de los cuales el más temido es su asociación al síndrome de Reye, el cual es considerado una encefalopatía aguda con incremento en la presión intracraneana y degeneración hepática importante que por lo general se observa en niños por debajo de los seis años de edad y que sigue a una infección de

vías aéreas superiores y varicela, con elevada mortalidad, por lo que se considera que en estos casos debe evitarse su administración.

Derivados de ácido propiónico

Dentro de este grupo se encuentra el ibuprofén, naproxén, ketoprofeno y fenoprofén.

Ibuprofén y naproxén son los más empleados como AINE para uso en pediatría, son inhibidores de la ciclo-oxigenasa con moderada eficacia analgésica y antiinflamatoria. Se absorben rápida y completamente por vía oral por lo que es bien tolerada por niños. Además son los únicos AINE de este grupo aceptados por la FDA para uso en niños.

Ketoprofeno actualmente ha sido estudiado para su uso en niños pero dichos estudios han sido limitados por lo que se emplea únicamente como analgésico y antipirético.

En lo que respecta a flurbiprofén y fenoprofén, los estudios farmacocinéticos son limitados y prácticamente no han sido autorizados por la FDA.

Derivados del ácido indoleacético

Dentro de este grupo sólo se encuentran dos fármacos: indometacina y sulindac. El más empleado es indometacina ya que ha sido usado satisfactoriamente en niños para el control de fiebre y artritis, aunque su aceptación actual no es total por la FDA como agente antiinflamatorio ya que sólo se emplea en niños resistentes a otras alternativas de AINE.

En cuanto a sulindac, es una droga que está en experimentación para su uso en pacientes pediátricos y probablemente en el futuro sea una buena alternativa en pacientes con problema renal ya que algunos reportes sugieren que es menos nefrotóxico que otros AINE.

Derivados del ácido N-fenilntraínico

Comprende dos antiinflamatorios: diclofenaco y meclofenamato sódico. Este último ha sido probado en niños con artritis observándose modesto efecto antiinflamatorio. En cambio diclofenaco es más potente que aspirina, ibuprofeno y naproxén, menos potente que piroxicam y con potencia similar a indometacina. Pudiendo ser administrado por vía oral, rectal y parenteral.

Derivados de oxicam

Piroxicam es el único que conforma este grupo, considerándose antiinflamatorio, analgésico y antipirético, pero sus efectos adversos se presentan hasta en 45% de los pacientes. En niños existen muchos estudios y actualmente se considera que puede ser bien utilizado, aunque todavía su uso no es permitido.

AINE usados en niños

Agentes AINE salicilatos

- Acido acetil-salicílico (aspirina; disprina): 75-100 mg/kg/día en tres o cuatro dosis; dosis máxima de 3 g/día. Cifras terapéuticas: 20-25 mg/d.

Agentes AINE no salicilatos autorizados por la U.S. FDA

- Tolmetin (tolectin): 20-30 mg/kg/día, en tres a cuatro dosis; dosis máxima 1.8 g/día.
- Naproxén (naxén y flanax): 10-15 mg/kg/día en dos dosis; dosis máxima 1.5 g/día.
- Ibuprofeno (motrin): 30-50 mg/kg/día en tres a cuatro dosis; dosis máxima 2.4 g/día.

Agentes AINE no autorizados por U.S. FDA

- Indometacina (Indocid, Malival): 1-3 mg/kg/días en 2-3 dosis, dosis máxima 200 mg/días.
- Fenopropén (Nafion): 40-50mg/kg/días, en 4 dosis, dosis máxima 3.2g/días. No disponible en México
- Ketoprofén (Keduril, Profened): 3-5mg kg/días en 3-4 dosis. dosis máxima 300mg/día.
- Meclofenamato (Meclofemen): 4-7mg/kg/días. en 3 dosis, dosis máxima 300mg/día (muy tóxica en niños).
- Sulindac (Clinoril): 4-6/kg/día, en 2 dosis, dosis máxima 400mg/día.
- Flurbiprofen (Ansaid) : 3-4 mg/kg/día, en 3-4 dosis, dosis máxima 300mg/día.
- Piroxicam (Feldene, Osteral, Facicam) : 0. 3-6 mg/kg/día en 1 dosis.
- Diclofenaco (Voltaren, Cataflan) : 2.3 mg/kg/día, en 3-4 dosis, dosis máxima 200mg/día.
- Diflunisal (Dolobid) : 7-21 mg/kg/día, en 2-3 dosis, dosis máxima 1.5g/día.

¿Cuáles son sus indicaciones en pediatría?

Son utilizados principalmente para el tratamiento

de artritis reumatoidea juvenil (ARJ). O bien como antisépticos. La indometacina promueve el cierre del conducto arterioso en el neonato. En pequeñas dosis, la aspirina inhibe la agregación plaquetaria y en ciertas condiciones indometacinas y diclofenaco ha sido bien utilizadas en el tratamiento de enuresis. Solamente un limitado número de reportes consideran del uso de los AINE para tratar el dolor y otros síntomas asociados con infecciones. Algunos de ellos han sido empleados como analgesia postoperatoria, sobre todo en dolor causado por trauma físico. Además su uso es controversial en el manejo de la fiebre.

¿Existen ventajas de algunos AINE sobre otros?

Sí existen ventajas de algunos AINE sobre otros, principalmente en lo que respecta a su forma de administración, eficacia, tolerancia y costo. Tal es el caso de lo que se comenta de naproxeno que es mucho mejor tolerado por los niños y con mayor adherencia por los padres en comparación a por ejemplo la aspirina, ya que naproxeno puede administrarse en dos dosis diarias con similar respuesta terapéutica y menores manifestaciones gastrointestinales. Las ventajas con respecto a aspirina es que su costo es muy inferior al resto de los AINE y los resultados terapéuticos son muy similares a los reportados con tolmetin cuya administración es también en cuatro dosis pero su costo es muy elevado.

Otro punto importante es que naproxeno y Tolmetin tiene ventajas sobre los otros AINE ya que son de más fácil dosificación en niños pequeños pues se cuenta con presentaciones en suspensión, no así el resto que sólo hay presentación en cápsula o tableta.

Acad. Dr. Romeo S. Rodríguez Suárez Coordinador
Acad. Dra. Rocío Maldonado