

Artículo científico

Modelación molecular de la interacción del paracetamol y el 4-aminofenol con las enzimas Ciclooxigenasa 1 y 2

Molecular modeling of the interaction of paracetamol and 4-aminophenol with the enzymes Cyclooxygenase 1 and 2

Sebastián Cuesta¹, Cristina Vela¹, Shirley Morocho¹, Lorena Meneses^{1*}

¹Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Escuela de Ciencias Químicas, Av. 12 de Octubre 1076 y Roca, Quito, Ecuador.

* lmmeneses@puce.edu.ec

<https://doi.org/10.26807/remcb.v38i2.546>

Recibido 17-05-2017; Aceptado 22-08-2017

RESUMEN.- En este estudio, se presenta la modelación computacional de la interacción del paracetamol y su metabolito activo, el 4-aminofenol, con las enzimas Ciclooxigenasa 1 y Ciclooxigenasa 2. El objetivo fue utilizar métodos computacionales para explicar, a nivel molecular, la baja actividad antiinflamatoria del paracetamol mediante su interacción con las enzimas Ciclooxigenasa 1 y 2. Se utilizaron métodos mecánico cuánticos para la optimización de los ligandos y acoplamiento molecular para modelar la interacción de estos ligandos con las enzimas y sus sitios activos. Los resultados obtenidos muestran que las conformaciones con más afinidad para paracetamol y 4-aminofenol no se encuentran en el sitio activo de la Ciclooxigenasa 1. Comparaciones con el ácido araquidónico muestran que las energías de enlace son alrededor de 1 kcal/mol mayores, lo cual indica una inhibición leve. Para el caso de la Ciclooxigenasa 2, los resultados obtenidos son similares, lo cual sugiere que el mecanismo de acción principal del paracetamol o su metabolito primario no se da por inhibición de las Ciclooxigenasas. Este resultado concuerda con las diferencias en la acción farmacológica y efectos secundarios que tiene el paracetamol con respecto a moléculas del mismo grupo como el ibuprofeno.

PALABRAS CLAVES: 4-aminofenol, acoplamiento molecular, AutoDock VINA, Ciclooxigenasa, paracetamol.

ABSTRACT.- In this research, a docking study of the interaction of Paracetamol and its active metabolite, 4-aminophenol, with the enzymes Cyclooxygenase 1 and Cyclooxygenase 2 is presented. The objective of this project was to use computational methods to explain, in a molecular level, the weak anti-inflammatory activity of Paracetamol by its interaction with the enzymes Cyclooxygenase 1 and 2. Quantum Mechanical methods were used for ligand optimization while Molecular Docking was used to model the interaction of these ligands with the enzymes and their active sites. Results obtained show that the poses with most affinity for Paracetamol and 4-aminophenol were not found in the active site of Cyclooxygenase 1. Comparison with arachidonic acid shows that the binding energies are about 1 kcal/mol higher indicating a weak inhibition. In the case of Cyclooxygenase 2, the results obtained were similar. This suggests that the main mechanism of action of Paracetamol is not given by the inhibition of the Cyclooxygenase 1 or 2 by this active ingredient or its primary metabolite. These results are in agreement with the differences in the pharmacological action and side effects that Paracetamol has against molecules of the same group such as Ibuprofen.

KEYWORDS: 4-aminophenol, AutoDock VINA, Cyclooxygenase, molecular docking, Paracetamol.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol es una de las moléculas más utilizadas a nivel mundial. La FDA anunció que en los Estados Unidos, en 2008, se vendieron más de 24 mil millones de dosis (prescritas y sin receta); mientras la ANSM (Agence Nationale de Sécurité

du Medicament et des Produits de Santé) de Francia, anunció que ésta fue la sustancia activa más utilizada en las ciudades durante el 2013 en dicho país (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé 2014). El paracetamol se encuentra disponible en muchos productos de venta libre (OTC por sus siglas en inglés), incluyendo tra-

tamientos para dolor de cabeza, problemas del sueño, supresores de la tos y formulaciones para el resfriado; se le puede encontrar como monofármaco o combinado con muchos otros principios activos.

Este uso predominante del paracetamol se debe a que, en dosis terapéuticas, tiene un mínimo riesgo de eventos adversos, recomendándose su uso tanto en adultos como en niños y ancianos, en contraste con otros antiinflamatorios no esteroideos, que tienen mayores efectos adversos a estas dosis. Sin embargo, pese a que su popularidad inició en 1948 y que fue introducido al mercado farmacéutico en 1955, su mecanismo de acción no ha podido ser dilucidado hasta la actualidad (Józwiat y Nowak 2014), aun cuando ha sido clasificado como parte de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Cuando se habla de AINEs, se hace referencia a un grupo de fármacos con estructuras químicas (no opiáceas) diferentes, que presentan un mismo conjunto de actividades farmacológicas mediadas por un mismo mecanismo de acción (Brunton y Parker 2008). Su actividad farmacológica está dada por un mecanismo periférico de inhibición no selectiva de la Ciclooxygenasa (COX), que cataliza la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Al reducir la síntesis de estas sustancias a nivel tisular, disminuye la capacidad de activar nociceptores periféricos (Ortiz et al. 2007).

La COX-1, además de intervenir en la síntesis de prostaglandinas, regula funciones fisiológicas adicionales como la protección gastrointestinal, la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria; expresada constitutivamente en muchos tejidos (Hall et al. 2001). Su estructura presenta tres dominios, un primer dominio N-terminal corto del factor de crecimiento epidérmico, un dominio de unión a la membrana y un gran dominio C-terminal globular catalítico. El segundo, que se une a las membranas, está constituido por cuatro hélices que forman un canal que permite la entrada del ácido araquidónico de la membrana al sitio activo. En el tercer dominio hay dos lugares activos, uno que cataliza la ciclooxygenación y otro la peroxidación (Blobaum y Marnett 2007).

A diferencia de la anterior, la COX-2 no se encuentra normalmente en las células, pero aparece rápidamente tras la exposición de éstas a agentes como lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias, regulando así la producción de los prostanoideos que participan en la inflamación. Estructuralmente es muy parecida a la COX-1, pero el sitio de unión

para el ácido araquidónico es diferente; la COX-2 presenta un canal 17% más amplio (Blobaum y Marnett 2007). Su estructura tridimensional consta de tres unidades independientes: una similar al factor de crecimiento epidérmico 2, otra en la membrana y otra en la que contiene los dos dominios enzimáticos (García y Gómez 2000).

El paracetamol posee una acción analgésica y antipirética, pero su acción antiinflamatoria es muy escasa o nula. Se considera que su actividad la ejerce, al igual que los demás AINEs, mediante de la inhibición de la Ciclooxygenasa (Ortiz et al. 2007). Esto ha llevado a que por años no se haya logrado sustentar y demostrar este mecanismo de acción, sin poder justificar las diferencias que existen entre éste y los demás fármacos de su grupo. En los últimos años, trabajos realizados por diferentes grupos de investigación han demostrado que el paracetamol es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas y presenta una actividad antiinflamatoria insignificante que no suprime la inflamación en artritis reumática (Graham y Scott 2005), ni inhibe la producción de tromboxanos (Anderson 2008). Estudios *in vitro* y en sistemas celulares han demostrado que el paracetamol es un inhibidor débil de ambas COXs (Botting 2000; Graham y Scott 2005). En ensayos *ex vivo*, Hinz y su equipo mostraron que luego de la administración oral de paracetamol, se encontraron inhibiciones máximas de 56 % para la COX-1 y 83 % para la COX-2 (Hinz et al. 2008), aunque *in vivo*, el paracetamol se elimina rápidamente, por lo que la inhibición de la COX-2 es baja debido a la corta vida media de la molécula (Hinz y Brune 2012).

Debido a los resultados encontrados, el objetivo del presente trabajo fue utilizar métodos computacionales para explicar, a nivel molecular, la baja actividad antiinflamatoria del paracetamol y su metabolito activo, el 4-aminofenol, mediante su interacción con las enzimas Ciclooxygenasa 1 y 2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de los diferentes cálculos se emplearon una serie de recursos computacionales. Las estructuras tridimensionales de la COX-1 y COX-2 fueron descargadas del banco de proteínas RCSB Protein Data Bank (Berman et al. 2000), mientras que los ligandos fueron obtenidos, unos del DrugBank database (Wishart et al. 2008, Law et al. 2014) y otros dibujados con GaussView 5.0 (Dennington et al. 2009).

PyMOL (Schrödinger 2014), Chimera 1.11.2 (Pettersen et al. 2004), Gaussian03 (Frish et al. 2003), GaussView 5.0 y AutoDock Tools fueron usados para la preparación de todas las estructuras utilizadas para los cálculos de acoplamiento molecular y su posterior análisis.

En este estudio, se utilizó la estructura de la COX-1 unida a ibuprofeno, obtenida de una oveja a una resolución de 2,6Å (código PDB: 1EQG) y la estructura de la COX-2 de ratón unida a celecoxib con una resolución de 2,4Å (código PDB:3LN1). La COX-1 se presenta como un dímero, mientras la COX-2 como dos dímeros; por lo que se utilizó PyMOL para eliminar el agua y las cadenas repetidas de aminoácidos, y así obtener estructuras monoméricas. Posterior a esto, se empleó Chimera para determinar los distintos residuos no pertenecientes a la proteína. AutoDock Tools se usó para eliminar los residuos, identificar la zona de las enzimas donde se van a realizar los cálculos y obtener todas las estructuras en el formato adecuado (.pdbqt).

En el caso del paracetamol, utilizado como ligando en este estudio, se optimizó la estructura y se obtuvieron las frecuencias de vibración usando el *software* Gaussian 03 y el método híbrido funcional derivado de la DFT (B3LYP/6-311G).

Los cálculos de acoplamiento molecular se llevaron a cabo usando AutoDock VINA (Trott y Olson 2010). Este método trata de predecir la estructura o estructuras de los complejos intermoleculares formados entre dos o más moléculas. Docking, como también se lo llama, es ampliamente usado para sugerir enlaces e inhibir proteínas (Atkinson y Abernethy 2007). Así, este *software* es una gran ayuda en el diseño de fármacos, optimización de compuestos líder, estudios en mecanismos químicos, cristalografía de rayos X, entre otros (The Scripps Research Institute 2013).

Los estudios se realizaron en dos fases, utilizando

un espaciado de 1 Å, y una exhaustividad de 64. En la primera fase se empleó, como zona para el acoplamiento, toda la enzima; mientras en la segunda, solo la zona donde se encuentra el sitio activo Ciclooxigenasa. La Tabla 1 presenta las dimensiones de las cuadrículas utilizadas para el cálculo. El análisis de las conformaciones obtenidas del acoplamiento molecular fue realizado utilizando PyMOL y LigPlot+ (Laskowski y Swindells 2011).

RESULTADOS

En la Figura 1 se presentan las estructuras tridimensionales de las moléculas utilizadas en este estudio.

Las estructuras del Ácido Araquidónico fueron optimizadas para obtener una energía de -931,756 Hartress para la estructura tridimensional plegada y -931,764 Hartress para la estructura alargada. Debido a que en los cálculos de acoplamiento se permite la rotabilidad de ciertos enlaces para que puedan encajar en el sitio activo (tal como sucede en la realidad), al usar cualquiera de las dos estructuras se obtienen los mismos resultados (Figura 2); son los de la estructura plegada los óptimos, debido a que esta encaja de mejor manera en el bolsillo enzimático, y toma mayor parte del gasto computacional en realizar ligeros cambios en la posición; mientras que en la estructura alargada, el algoritmo usa la mayor parte del cálculo en encajar la estructura en el sitio activo. También se realizó un acoplamiento molecular rígido de ambas estructuras con las enzimas. En este caso las afinidades obtenidas son mucho más altas con valores entre los -3,1 kcal/mol hasta los 9,1 kcal/mol, lo que indica que necesariamente la molécula va a tener que cambiar su conformación tridimensional para poder unirse al sitio activo, caso contrario esta interacción no se llevaría a cabo.

En la Tabla 2 se presentan los resultados, de mayor a menor afinidad, obtenidos para la interacción del paracetamol y el 4-aminofeno l con la COX-1, en

Tabla 1. Cuadrícula utilizada para los Cálculos de Acoplamiento Molecular

Enzima	Zona	X	Y	Z	Centro X	Centro Y	Centro Z
COX-1	Toda	58	64	40	29.495	36.510	190.462
COX-1	Sitio Activo	12	16	18	27.762	34.152	199.542
COX-2	Toda	50	68	50	34.927	-28.991	-9.509
COX-2	Sitio Activo	18	12	18	30.488	-23.655	-16.247

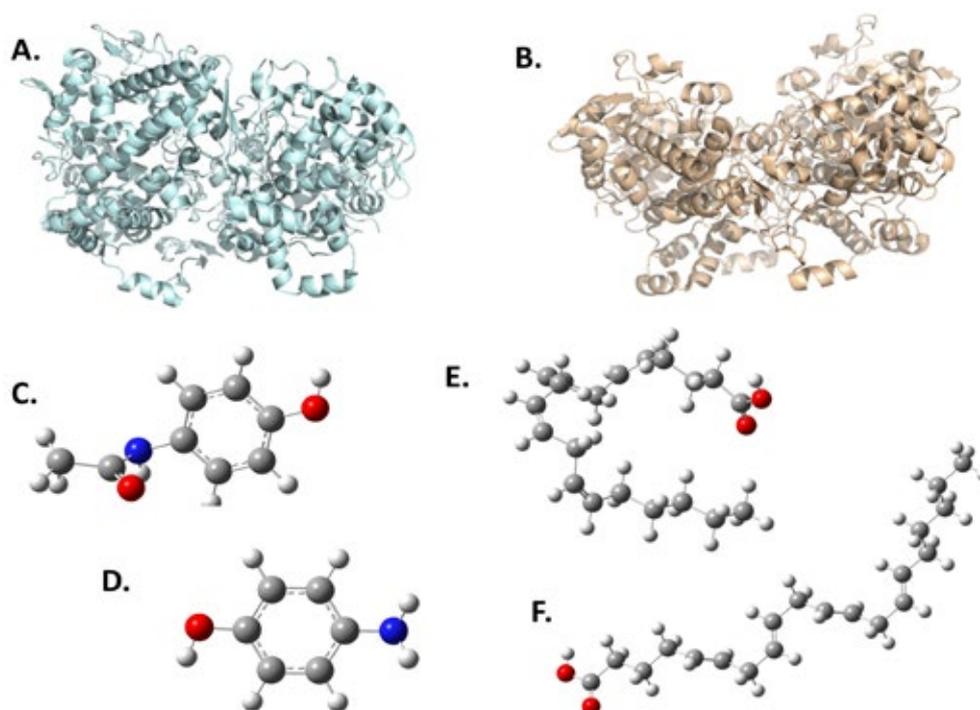


Figura 1. Estructuras tridimensionales de las moléculas utilizadas en el estudio. Átomos de carbono se presentan en gris, hidrógeno en blanco, oxígeno en rojo y nitrógeno en azul. A) Estructura en representación Cartoon de la COX-1. B) Estructura en representación Cartoon de la COX-2. C) Estructura molecular del paracetamol. D) Estructura molecular del 4-aminofenol. E) Estructura molecular del ácido araquidónico en su forma plegada. F) Estructura molecular del ácido araquidónico en su forma alargada.

éstos se utilizó como área de cálculo toda la enzima.

Al realizar el mismo cálculo, pero si se reduce el área de acción a solo el sitio activo, se obtiene una afinidad de $-6,0$ kcal/mol para el paracetamol y $-5,1$ kcal/mol para el 4 aminofenol. Se efectuó también el cálculo de la interacción del ácido araquidónico, en su forma alargada y en su forma recogida, con el

sitio activo de la COX-1, y se obtuvo una afinidad de $-6,3$ y $-7,1$ kcal/mol, respectivamente.

El resultado del acoplamiento molecular de la COX-1 con el paracetamol y el 4-aminofenol se presenta en la Figura 3.

Para la COX-2 se llevaron a cabo los mismos cálculos que para la COX-1, cuyos resultados se presentan, de mayor a menor afinidad, en la Tabla 3.

El paracetamol, el 4-aminofenol y el ácido araquidónico (en sus formas alargada y recogida) fueron usados como ligandos para interactuar con el sitio activo de la COX-2. En su conformación más estable (la de menor energía) se encontraron afinidades de $-6,0$ kcal/mol para el paracetamol, $-5,2$ kcal/mol para el 4-aminofenol, $-7,1$ kcal/mol para el ácido araquidónico en su forma alargada y $-7,8$ kcal/mol para el ácido araquidónico en su forma recogida.

En la Figura 4 se presenta el resultado de acoplamiento molecular de la COX-2 con el paracetamol y el 4-aminofenol

Tabla 2. Interacción de la COX-1 con el paracetamol y el 4-aminofenol

Conformación	Afinidad (kcal/mol)	
	Paracetamol	4-aminofenol
1	-6,3	-5,4
2	-6,1	-5,1
3	-5,8	-5,1
4	-5,8	-5,1
5	-5,6	-5,1
6	-5,6	-5,0
7	-5,4	-4,9
8	-5,3	-4,9
9	-5,3	-4,8

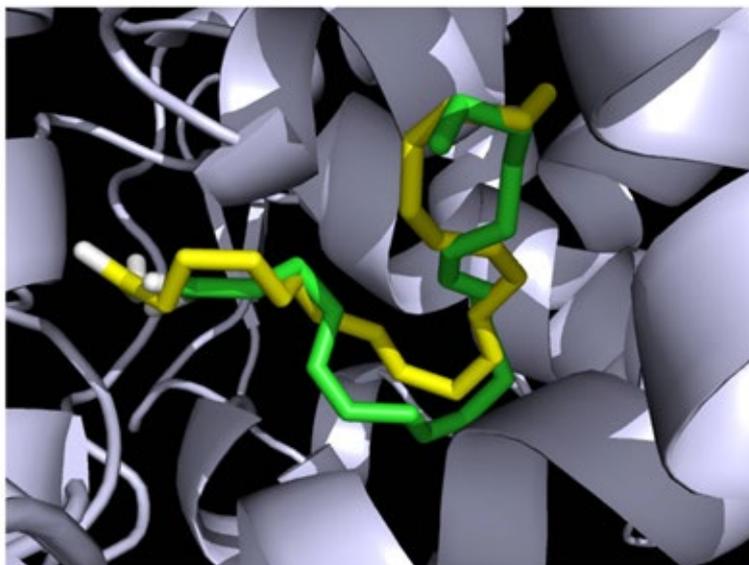


Figura 2. Acoplamiento molecular del ácido araquidónico. En verde se muestra el resultado utilizando la estructura plegada mientras en amarillo la estructura alargada.

El resultado del acoplamiento molecular del paracetamol y el 4-aminofenol con el sitio activo de las enzimas COX-1 y la COX-2 se muestran en la Figura 5.

Con el programa LigPlot+, se obtuvo un diagrama de la interacción de los diferentes ligandos con las dos enzimas. En el caso de la COX-1, el 4-aminofenol muestra en su interacción 2 enlaces de hidrógeno y 6 interacciones hidrofóbicas; el paracetamol, 1 enlace de hidrógeno y 8 interacciones hidrofóbicas; y el ácido araquidónico, 0 enlaces de hidrógeno y 19 interacciones hidrofóbicas. Para la COX-2, el

4-aminofenol presenta 1 enlace de hidrógeno y 7 interacciones hidrofóbicas; el paracetamol, 0 enlaces de hidrógeno y 8 interacciones hidrofóbicas; y el ácido araquidónico, 3 enlaces de hidrógeno y 12 interacciones hidrofóbicas. Los resultados de estas interacciones se pueden ver en la Figura 6.

DISCUSIÓN

Al analizar las conformaciones espaciales resultantes de la interacción del paracetamol con la COX-1, se observa que las conformaciones más estables se encuentran en una zona diferente a la del sitio activo de la enzima (Figura 3A), al igual que las conformaciones 3, 4, 7, 8 y 9. Dicha interacción se presenta de la misma manera en el 4-aminofenol donde, además de la estructura de menor energía (Figura 3B), también las conformaciones 2, 5, 6, 7, 8, 9 se encuentran en una zona diferente a la del sitio activo. Estos resultados sugieren a priori, que ni el paracetamol, ni su metabolito 4-aminofenol, ejercerían su acción farmacológica principal mediante inhibición de la COX-1.

Para comprobar esta hipótesis, se realizó una segunda parte del estudio, calculando la interacción de las moléculas solo con el sitio activo de la enzima. Se encontró que el ácido araquidónico (el sustrato natural causante del proceso inflamatorio) se une con una afinidad mayor a la COX-1 en rangos de 1,1 kcal/mol y 2,0 kcal/mol, en comparación al paracetamol y el 4-aminofenol, respectivamente.

Tabla 3. Interacción de la COX-2 con el paracetamol y el 4-aminofenol

Conformación	Afinidad (kcal/mol)	
	Paracetamol	4-aminofenol
1	-6,1	-5,5
2	-6,0	-5,4
3	-5,9	-5,2
4	-5,7	-5,2
5	-5,6	-5,2
6	-5,3	-5,1
7	-5,2	-5,1
8	-5,1	-4,9
9	-5,0	-4,8

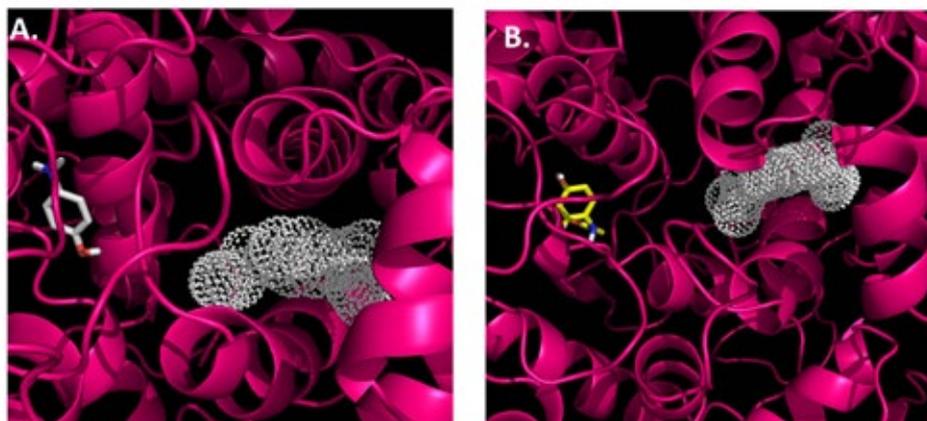


Figura 3. Interacción de la COX-1 con el paracetamol y el 4-aminofenol. La COX-1 se presenta en rosado, el 4-aminofenol en gris (A) el paracetamol en amarillo (B), y el sitio activo de la enzima en blanco.

Adicionalmente, se realizó el acoplamiento molecular entre la COX-1 con el ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de la COX-1, obteniéndose una afinidad de $-7,6$ kcal/mol. Esto

le permite competir con el ácido araquidónico, bloquear la enzima, prevenir la formación de prostaglandinas y reducir la inflamación. Este resultado es el mismo obtenido en estudios previos (Cuesta et al. 2014), lo que indica la robustez y reproducibilidad del programa. Así, es posible observar que, tanto el paracetamol como el 4-aminofenol, actuarían como inhibidores débiles de la COX-1.

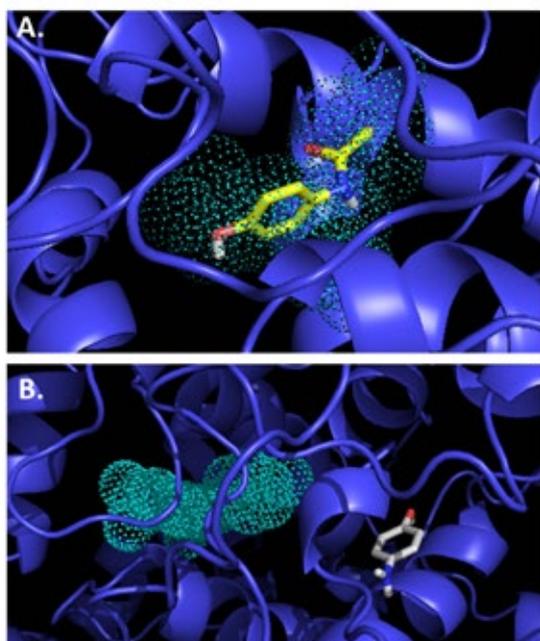


Figura 4. Interacción de la COX-2 con el paracetamol y el 4-aminofenol. La COX-2 se presenta en azul, el paracetamol en amarillo (A), el 4-aminofenol en gris (B) y el sitio activo de la enzima en verde.

En los resultados de la interacción del paracetamol con la COX-2, se puede observar que la conformación con mayor afinidad se encuentra efectivamente en el sitio activo (Figura 4A). La segunda conformación con menor energía, la cual difiere con la primera en tan solo $0,1$ kcal/mol, se encuentra fuera del sitio activo al igual que las conformaciones 4, 8 y 9. En el caso del 4-aminofenol, las dos estructuras con mayor afinidad, más la conformación 5 y 7 se encuentran fuera del sitio activo (Figura 4B). La conformación de menor energía que se encuentra en el sitio activo es la número 3, la cual tiene una diferencia energética de $0,2$ kcal/mol. Estos resultados, al igual que los encontrados con la COX-1, nos indican que la inhibición de estos compuestos hacia la COX-2 es leve.

Analizando las afinidades de estas moléculas con el sitio activo y comparándolas con la afinidad obtenida del ácido araquidónico, se obtienen resultados similares a los observados con la COX-1. La afinidad del ácido araquidónico es mayor en $1,8$ kcal/mol y $2,6$ kcal/mol en comparación al paracetamol y 4-aminofenol, respectivamente.

Estudios de diferentes inhibidores de la COX-2 muestran energías inferiores a $-7,7$ kcal/mol para

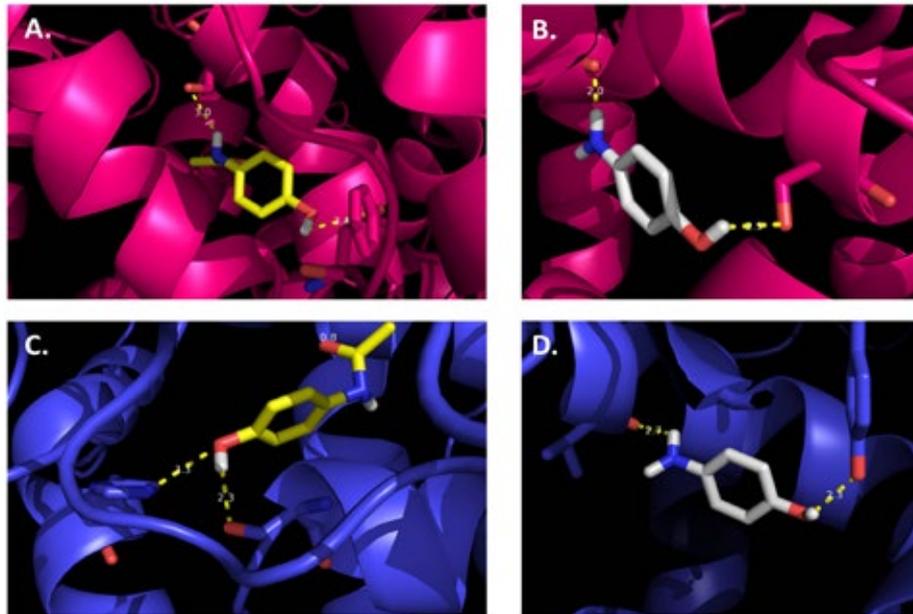


Figura 5. Acoplamiento molecular del paracetamol y el 4-aminofenol con el sitio activo de la COX-1 y la COX-2. El paracetamol se encuentra en amarillo, el 4-aminofenol en gris, la COX-1 en rosado y la COX-2 en azul. A) El paracetamol presenta puentes de hidrógeno con Tirosina355 (3.4 Å) y Serina530 (3.0 Å). B) El 4-aminofenol presenta puentes de hidrógeno con Metionina522 (2.5 Å) y Serina530 (2.0 Å). C) El paracetamol presenta puentes de hidrógeno con Histidina75 (3.3 Å) y Serina339 (2.3 Å). D) El 4-aminofenol presenta puentes de hidrógeno con Tirosina371 (2.3 Å) y Valina509 (2.7 Å).

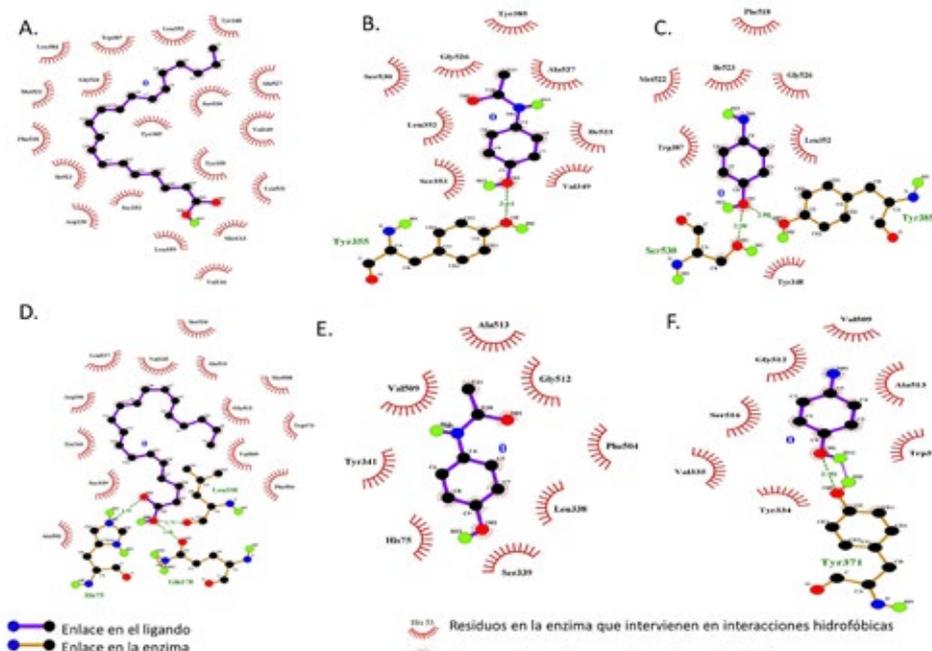


Figura 6. Análisis de la interacción enzima-sustrato utilizando el software LigPlot+ entre. A) COX-1 y ácido araquidónico. B) COX-1 y acetaminofén. C) COX-1 y 4-aminofenol. D) COX-2 y ácido araquidónico. E) COX-2 y acetaminofén. F) COX-2 y 4-aminofenol.

inhibidores no selectivos, como el ibuprofeno, y menores a -9,2 kcal/mol para inhibidores selectivos, como el etoricoxib (Meneses y Cuesta 2015). Con esto, se podría decir que, para que el paracetamol o su metabolito, 4-aminofenol, logren inhibir de una manera importante la COX-2, su energía de enlace debería ser superior a los -7,5 kcal/mol.

Un análisis de la conformación de las distintas estructuras en el bolsillo enzimático fue realizado para tener un mejor entendimiento de los resultados obtenidos del acoplamiento molecular. En la Figura 6 se muestra la interacción de la conformación de menor energía con las enzimas. Al analizar el bolsillo enzimático de la COX-1, tanto el paracetamol como el 4-aminofenol presentan en su interacción enlaces de hidrógenos que el ácido araquidónico no posee. Aunque los enlaces de hidrógeno son interacciones más fuertes que las hidrofóbicas y son determinantes en altas afinidades enzima-sustrato, las afinidades del medicamento y su metabolito no son mayores a las del ácido araquidónico. Esto puede deberse a que el ácido araquidónico entra de una mejor manera en el bolsillo enzimáticos ocupando una mayor área del sitio activo, mientras el paracetamol y el 4-aminofenol ocupan solo la parte central del bolsillo. Así, el ácido araquidónico crea más del doble de interacciones hidrofóbicas en comparación a las otras dos moléculas. El análisis de las posiciones de los ligandos en la COX-2, permite ver que el ácido araquidónico posee 3 enlaces de hidrógeno, 2 más que el 4-aminofenol, y 4 interacciones hidrofóbicas más que el paracetamol lo que explicaría por qué la afinidad del ácido araquidónico es mayor.

Lo antes mencionado sugiere que el mecanismo de acción del paracetamol difiere frente al resto de los AINEs, lo que explicaría por qué este principio activo, dentro de su grupo farmacológico, es el único que presenta una actividad antipirética y analgésica importante, y sin embargo, tiene una baja actividad como antiinflamatorio y no presenta actividad antiagregante plaquetaria, además de no causar efectos secundarios de carácter gástrico como el ibuprofeno o el ácido acetil salicílico (Ortiz et al. 2007).

CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos en este estudio permiten dar una explicación a nivel molecular que el mecanismo de acción del paracetamol, que plantea la inhibición de síntesis de prostaglandinas mediada por inhibición de las COX-1 y COX-2, no es del todo correcto. Además, hipótesis que proponen al paracetamol como un profármaco, cuyo metabo-

lito activo, el 4-aminofenol, es el que actúa inhibiendo las COXs tampoco parece ser el mecanismo de acción principal.

- Si bien es cierto que las conformaciones de menor energía, tanto de la interacción del paracetamol como del 4-aminofenol, se encuentran fuera del sitio activo de la COX-1, hay otras conformaciones con energías ligeramente mayores que se encuentran dentro del bolsillo enzimático. Esto crea la posibilidad que estas moléculas entren en el sitio activo y puedan llegar a bloquear la enzima.

- El paracetamol y el 4-aminofenol tendrían que competir por el sitio activo con el ácido araquidónico, que posee la ventaja de unirse con menor energía al sitio activo. Así, el ácido araquidónico desplazaría a casi todas las moléculas de paracetamol y 4-aminofenol, causando que las pocas moléculas que lleguen a entrar y bloquear la enzima, produzcan una inhibición baja y una disipación leve de los síntomas de inflamación. Lo mismo sucederá con la interacción con la COX-2, determinando, así, que el paracetamol y su metabolito, el 4-aminofenol, son inhibidores leves de la COX-1 y COX-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. (2014). Analyse de ventes de médicaments en France en 2013. Francia: ANSM.
- Anderson B. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanism of action. *Pediatric Anesthesia*. 18(10):915-921.
- Atkinson A, Abernethy D. (2007). *Principles of Clinical Pharmacology*. Reino Unido (UK): Elsevier Inc. 146, 149p.
- Berman H, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T, Weissig H, Shindyalov I y Bourne P. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* 28(1):235-242.
- Blobaum A, Marnett L. (2007). Structural and functional basis of Cyclooxygenase inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry* 50(7):1425-1441.
- Botting R. (2000). Mechanism of action of acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3? *Clinical Infectious Diseases*. 31(5): S202-S210.

- Brunton L, Parker K. (2008). Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. USA: McGraw-Hill. 421, 428, 429, 436, 451p.
- Cuesta S, Pilaquinga F, Meneses L. (2014). Modelamiento molecular de la interacción de ibuprofeno con las enzimas Ciclooxygenasa 1, 2 y el Citocromo P450 2C9. Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas 35(1 y 2):31-40.
- Dennington R, Keith TA, Millam JM. (2009). GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- Frish MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Petersson GA, Nakatsuji H, et al. (2003) GAUSSIAN 03W. Revision D.01. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- García J, Gómez J. (2000). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. Revista Española de Reumatología 27:27-33.
- Graham G, Scott K. (2005). Mechanism of action of paracetamol. American Journal of Therapeutics. 12(1): 46-55.
- Hall V, Murillo N, Rocha M, Rodríguez E. (2001). Antiinflamatorios no esteroideos. Costa Rica: Centro Nacional de Información de Medicamentos, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Universidad de Costa Rica. 7, 13,14p
- Hinz B, Cheremina O, Brune K. (2008). Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. FASEB J. 22(2):383-90.
- Hinz B, Brune K. (2012). Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern. Annals of the Rheumatic Diseases. 71:20-25.
- Józwiat M, Nowak J. (2014). Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research 71:11-23.
- Laskowski R, Swindells M. (2011). LigPlot+: Multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. Journal of Chemical Information and Modeling. 51(10):2778-2786.
- Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, Maciejewski A, Arndt D, Wilson M, Neveu V, Tang A, et al. (2014). DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. Nucleic Acids Research. 42(1):D1091- D1097
- Meneses L, Cuesta S. (2015). Determinación computacional de la afinidad y eficiencia de enlace de antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la Ciclooxygenasa-2, Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas 36(2):17-25.
- Ortiz V, López M, Arroita A, Aguilera L, Azkue J, Torre F, Isla A. (2007). Antiinflamatorios no esteroideos y Paracetamol en el tratamiento del dolor. Gaceta Medica de Bilbao. 104(4):148-155.
- Pettersen E, Goddard T, Huang C, Couch G, Greenblatt D, Meng E, Ferrin TE. (2004). UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. Journal of Computational Chemistry. 25(13):1605-1612.
- Schrödinger .2014. The PyMOL Molecular Graphics System. Version 1.2r3pre. LLC.
- The Scripps Research Institute [Internet]. (2013). Autodock; [cited 2017 Feb 15]. Available from: <http://autodock.scripps.edu/>
- Trott O, Olson A. (2010). Autodock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. Journal of Computational Chemistry. 31:455-461.
- Wishart D, Knox C, Guo A, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, Gautam B, Hassanali M. (2008). DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Nucleic Acids Research. 36(Database issue):D901-D906.py 26(2):247-259.