

DOI: <https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1706>

Efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos: artículo de revisión

Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: review article

Darwin Antonio Maldonado Maldonado

darwinm9308@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2768-9560>
Universidad de las Américas
Quito – Ecuador

Lizbeth Carolina Segovia Cañar

lizbethsegovia96@outlook.es
<https://orcid.org/0000-0002-2920-0458>
Universidad Central del Ecuador
Quito – Ecuador

Evelyn Daniela Fuel Quimbiulco

evy_tilin@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0008-6981-245X>
Universidad Central del Ecuador
Quito – Ecuador

Ariana Estefanía Naranjo Zela

aeianaestefania.naranjozela@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3861-9015>
Universidad Central del Ecuador
Quito – Ecuador

Génesis Carolina Zurita Cevallos

genezu8795@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0009-7806-2635>
Universidad Central del Ecuador
Quito – Ecuador

Luis Oscar Melo Guerrero

oscarlmg88@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-8377-1382>
Universidad Central del Ecuador
Quito – Ecuador

Karol Elizz Rivadeneira Torres

karolrivadeneira@hotmail.es
<https://orcid.org/0009-0004-0158-501X>
Universidad Central del Ecuador
Quito – Ecuador

Artículo recibido: 30 de enero de 2024. Aceptado para publicación: 14 de febrero de 2024.
Conflictos de Interés: Ninguno que declarar.

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación, pero al mismo tiempo son causantes de efectos adversos gastrointestinales, renales, cardiovasculares, entre otros, que incluso pueden comprometer la vida del paciente. Concientizar a

los profesionales de la salud a tener mayor precaución a la hora de prescribir AINEs, con el fin de evitar en lo posible los efectos adversos. En enero del 2024 se realizó una revisión sobre los efectos adversos de los AINEs, la búsqueda incluyó las bases de datos de PubMed, MEDLINE, EMBASE y Google Académico de los últimos 5 años. Se encontró un total de veinte artículos con lo cual se recopiló la descripción de los efectos adversos de dichos fármacos. Los profesionales de la salud deben tener mayor precaución a la hora de prescribir un AINE, es necesario conocer los factores dependientes del paciente y del tratamiento que pueden influir en la generación de efectos adversos, ya que el uso excesivo o prolongado pueden poner en riesgo incluso la vida del paciente.

Palabras clave: AINE, ciclooxygenasas, prostaglandinas, inflamación

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties. They are widely used for the treatment of pain, fever and inflammation, but at the same time they cause adverse gastrointestinal, renal and cardiovascular effects, among others. that can even compromise the patient's life. Raise awareness among health professionals to exercise greater caution when prescribing NSAIDs, in order to avoid adverse effects as much as possible. In January 2024, a review on the adverse effects of NSAIDs was carried out. The search included the PubMed, MEDLINE, EMBASE and Google Scholar databases from the last 5 years. A total of twenty articles were found, with which the description of the adverse effects of said drugs was compiled. Health professionals should be more cautious when prescribing an NSAID, it is necessary to know the factors dependent on the patient and the treatment that can influence the generation of adverse effects, since excessive or prolonged use can put at risk. risk even the life of the patient.

Keywords: NSAIDs, cyclooxygenases, prostaglandins, inflammation

Todo el contenido de LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia Creative Commons 

Cómo citar: Maldonado Maldonado, D. A., Segovia Cañar, L. C., Fúel Quimbiulco, E. D., Naranjo Zela, A. E., Zurita Cevallos, G. C., Melo Guerrero, L. O., & Rivadeneira Torres, K. E. (2024). Efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos: artículo de revisión. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 5 (1), 1735 – 1749. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1706>

INTRODUCCIÓN

El proceso inflamatorio es una respuesta normal del cuerpo frente a lesiones o infecciones, en la misma se liberan múltiples leucocitos los cuales van a rodear y defender el área afectada, causando enrojecimiento y edema, sin este proceso las infecciones simples podrían ser muy peligrosas. Por otra parte, no debe confundirse con una inflamación crónica la cual es causa fundamental de varios trastornos inflamatorios, incluidos el cáncer.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son ampliamente conocidos por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, por lo cual son considerados medicamentos esenciales dentro de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya que son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación en trastornos reumáticos, osteoartritis y la dismenorrea, esto como resultado de la inhibición de la isoenzima ciclooxigenasa (COX2) (3). Actualmente existen más de 20 fármacos antiinflamatorios disponibles en el mercado. Es difícil definir un AINE como "el más seguro" debido a su mecanismo de acción y los efectos de otros factores que aumentan el riesgo de eventos adversos. Por ejemplo, uno de los fármacos más utilizados es el ibuprofeno que al usarlo en dosis muy bajas es relativamente seguro, mientras que al aumentar sus dosis también incrementa el riesgo de sufrir la mayoría de las toxicidades asociadas.

A pesar de su eficacia clínica, estos medicamentos tienen efectos secundarios gastrointestinales, renales, cardiovasculares, entre otros. Los efectos adversos de los AINEs pueden aumentar debido a varios factores como: la dosis, las interacciones y las comorbilidades del paciente. El envejecimiento de la población va de la mano del aumento en la prevalencia de enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas dolorosas, esto conlleva a un aumento simultáneo en el uso de AINEs. Se ha calculado que los efectos secundarios de los medicamentos representan entre el 5-7% de los ingresos hospitalarios, siendo el 11-12% de estas hospitalizaciones causadas por efectos gastrointestinales, renales, cardiovasculares, del sistema nervioso o alérgicos.

La presente revisión aporta información resumida y concreta sobre los daños orgánicos producidos por los AINEs, esto con el fin de buscar las mejores opciones para tratar el dolor y la inflamación, pero, al mismo tiempo tratando de disminuir los efectos adversos de estos fármacos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo de fármacos que se usan para tratar diferentes afecciones debido a sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias (1,4,5,8). Alrededor de 17 millones de habitantes de Estados Unidos toman varios tipos de AINEs cada día, lo que hace que esta clase de medicamentos sea una de las más consumida a nivel mundial.

El uso de los AINEs es muy amplio, siendo usado principalmente para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, fiebre, trastornos reumáticos (para inflamación), osteoartritis, dismenorrea e incluso como antiagregante, como es el caso del ácido acetilsalicílico, muy utilizado como protector cardíaco en presencia de una enfermedad aterosclerótica.

Existen varias clasificaciones de los AINEs, como son:

Por su estructura química: salicilatos, ácidos propiónicos, derivados del ácido indenacético, antranilatos (Ácido acético), oxicams, fenamatos.

Por su selectividad: selectivos (COX-1) y no selectivos (COX-2), cabe mencionar que la mayoría de estos medicamentos inhiben ambas ciclooxigenasas de forma variable, pero también hay selectividad por alguna de los dos tipos de isoenzimas.

Por su vida media: de acción corta (menos de seis horas), y de acción prolongada (superior a seis horas).

Tabla 1

Clasificación y características de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Clasificación	Subgrupos	Ejemplos	Dosis	Dosis máxima/día
Por su estructura química	Salicilatos	Ácido acetilsalicílico o aspirina	325 a 1000 mg cada 4 a 6 horas	4000 mg
	Ácidos propiónicos	Ibuprofeno	400 mg cada 4 a 6 horas o 600 a 800 mg cada 6 a 8 horas	3200 mg (aguda), 2400 mg (crónico)
		Naproxeno	Sódico: 275 a 550 mg cada 12 horas o 275 mg cada 6 a 8 horas	Sódico: 1375 mg (agudo); 1100 mg (crónico)
			Base: 250 a 500 mg cada 12 horas o 250 mg cada 6 a 8 horas	Base: 1250 mg (aguda); 1000 mg (crónico)
	Derivados del ácido indenacético	Indometacina	25 a 50 mg cada 8 a 12 horas	150 mg
	Antranilatos (Ácido acético)	Diclofenaco	50 mg cada 8 a 12 horas	150 mg
	Oxicams	Meloxicam	7,5 a 15 mg una vez al día	15 mg
		Piroxicam	10 a 20 mg una vez al día	20 mg
	Fenamatos	Meclofenamato (ácido meclofenámico)	50 mg cada 4 a 6 horas o 100 mg 3 veces al día hasta 6 días para dismenorrea	400mg
		Ácido mefenámico	250 mg cada 6 horas o 500 mg 3 veces al día	1000 a 1500mg
Por su selectividad	Selectivos (COX-1)	Etoricoxib	30 a 120 mg una vez al día	60 mg (dolor crónico) 120 mg (dolor agudo hasta 8 días)
		Celecoxib	200 mg al día o 100 mg cada 12 horas	400 mg
	No selectivos (COX-2)	Ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, meloxicam		
		Ketorolaco	10 a 60 mg cada 6 a 8 horas	120 mg
		Dexketoprofeno	12,5 a 50 mg cada 6 a 8 horas	150 mg

Por su vida media	De acción corta (menos de seis horas)	Ibuprofeno, diclofenaco, ketoprofeno		
	De acción prolongada (superior a seis horas)	Naproxeno, meloxicam, celecoxib, etoricoxib		

Nota: mg: miligramos

Fuente: elaboración propia.

Esta tabla describe la clasificación de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), dosis terapéutica (esto varía según la vía de administración) y dosis máxima.

METODOLOGÍA

En enero del 2024 realizamos un artículo de revisión sobre los efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, la búsqueda se realizó en las bases de datos de PubMed, MEDLINE, EMBASE y Google Académico de los últimos 5 años, en su mayoría trabajos a partir del año 2021. Se identificaron estudios relacionados con los efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios, específicamente del grupo no selectivo. Entre 2018 y 2023 se encontró un total de veinte artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, básicamente que sean basados en pacientes jóvenes, adultos y adultos mayores con dolor agudo o crónico, en intensidad moderada a severa. Se excluyeron los estudios que no cumplieron con los criterios anteriores. Se recopiló la información más importante para una adecuada descripción de los efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Farmacología

Los AINEs de administración enteral, en su gran mayoría se absorben por completo, es poco significativo el metabolismo del primer paso hepático el cual es realizado por las enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y/o por glucuronidación, se unen a las proteínas séricas (especialmente a la albúmina), tienen un pequeño volumen de distribución y su eliminación es mayormente hepática (a través de metabolitos inactivos en bilis), en menor proporción se excreta por vía renal debido a su alta unión a proteínas plasmáticas.

El mecanismo de acción principal es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), en consecuencia, impide la formación del ácido araquidónico y transformación del mismo en prostaglandinas (PG), principalmente PGE2, prostaciclina y tromboxanos.

Existen dos tipos de ciclooxigenasa: ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La COX-1 es la llamada fisiológica, de mantenimiento o citoprotectora, la cual tiene por función regular los procesos fisiológicos celulares normales (síntesis de prostanoides, citoprotección epitelial gástrica, homeostasis de la función plaquetaria y regulación del flujo sanguíneo), es impulsada por hormonas o factores de crecimiento. Dentro de la COX-1 se ha descubierto una enzima denominada ciclooxigenasa 3 (COX-3), la cual es una variante de empalme llamada COX-1b, que se expresa en el sistema nervioso central, pero aún se están haciendo investigaciones y estudios porque su función aún no está establecida.

La COX-2, es la ciclooxigenasa inducida o patológica, se aumenta su expresión en estados de inflamación, en estados mitogénicos, estrés por cizallamiento laminar y su acción es inhibida por los

glucocorticoides. A diferencia de la COX-1 que se expresa en la mayoría de los tejidos, entre ellos el cerebro, riñón, hueso y aparato reproductor femenino.

Según estudios realizados algunos efectos secundarios de los AINEs dependen de la selectividad por COX-1 y COX-2, por ejemplo, el evento adverso gastrointestinal está asociado con la inhibición de la COX-1, mientras que el efecto antiinflamatorio (terapéutico) se relaciona con la supresión de la COX-2, así podemos darnos una idea del contraste entre efecto terapéutico y toxicidad del fármaco. Se debe agregar que el efecto terapéutico se consigue en dosis que disminuyen en un 50% la vía de la ciclooxigenasa, por lo tanto, con la misma concentración del AINE se puede inhibir en un 80% a la COX-2 y al mismo tiempo inhibir en gran parte a la COX-1. Un ejemplo es el diclofenaco, el cual inhibe a la COX-2 en un 80 % pero a la vez inhibe en un 70% la acción de la COX-1.

Anafilaxia y alergia

Los AINEs pueden ser causantes de reacciones inmunológicas mediadas por inmunoglobulinas, los síntomas de la anafilaxia son: urticaria, angioedema, prurito generalizado, taquicardia o bradicardia, arritmias cardíacas, náuseas, vómitos, cefaleas y aturdimiento.

Efectos gastrointestinales

El uso de AINEs para el manejo del dolor, como parte de sus efectos secundarios puede causar lesiones a nivel de la mucosa gástrica, que al no tratarse puede ser causante de una úlcera péptica, de ubicación duodenal más que gástrica. Los efectos secundarios gastrointestinales mayormente significativos son: dispepsia, reflujo gastroesofágico, acidez estomacal, úlcera péptica y hemorragia.

El principal efecto adverso gastrointestinal de los AINEs es la dispepsia (dolor en la zona superior del abdomen acompañada de sensación de plenitud estomacal e hinchazón), esta es la primera causa para interrumpir el tratamiento, se ha determinado que un 10% de la población que utiliza AINEs lo presentan.

El mecanismo de acción del AINE altera el tono del esfínter gastroesofágico y la peristalsis del esófago lo que produce regurgitación del contenido gástrico hacia el esófago, dejando expuesta la mucosa esofágica, ocasionando posteriormente el reflujo gastroesofágico, que viene acompañada de disfagia, odinofagia, esofagitis o estenosis esofágica.

Los AINEs pueden causar lesiones tanto en el tracto digestivo superior (gastropatía) como en el inferior (enteropatía). Con un tratamiento mayor a tres meses puede causar úlceras pépticas, perforación intestinal, hemorragia aguda y estenosis intestinal. A nivel de intestino delgado los AINEs aumentan la permeabilidad intestinal en el yeyuno e íleon, posteriormente se altera la permeabilidad a las 12 a 24 horas después de ingerir el AINE, en los siguientes diez días puede causar inflamación, terminando en ulceración a las dos semanas.

Los AINEs se relacionan con la bicapa lipídica de la superficie celular de la mucosa gastroduodenal disminuyendo su hidrofobicidad, induciendo daño al retículo endoplásmico más un estrés oxidativo en las células epiteliales, a esto sumarle que, el ácido gástrico compromete la mucosa del estómago, induce inflamación en esa área y facilita la entrada de agresores (bilis y bacterias comensales), además, también se ve afectado el intestino delgado, a este nivel, los AINEs pueden modificar la microbiota, por ende un crecimiento masivo de bacterias gran-negativas y anaeróbicas que liberan endotoxinas, reduciendo la inmunidad de la mucosa y aumentando el riesgo de daño local.

El uso prolongado de los AINEs provoca que el revestimiento gástrico esté en constante exposición al ácido clorhídrico, lo cual empeora la erosión de la mucosa, impidiendo la reepitelización de la misma,

por esta razón el médico puede prescribir en conjunto un inhibidor de la bomba de protones (IBP), que suprime la secreción de ácido clorhídrico, o un antiácido para neutralizar la acidez en el estómago. Al llegar las enterobacterias y en presencia de una mucosa desprotegida se inicia el llamado a los factores proinflamatorios, que a su vez atraen a los neutrófilos, llevando a una explosión oxidativa, inflamación crónica, apoptosis y posterior desarrollo de úlcera gástrica.

El microbiota intestinal (MI) es diversa, depende de su región, del pH, niveles de oxígeno y contenido de nutrientes. Está conformado por bacterias en su gran mayoría, arqueas, virus, hongos y parásitos. Participa como barrera epitelial intestinal, inmunidad, actividades sensitivas y motoras gastrointestinales, entre otras. La MI puede impedir la absorción de los fármacos en el intestino delgado por su función de engrosar la capa mucosa protectora o secuestrar sustancias químicas. En consecuencia, varía la biodisponibilidad y baja su eficacia. Así como la MI afecta al fármaco, también ocurre lo contrario, afectando el metabolismo, crecimiento e induciendo la muerte del microbiota intestinal.

Como ejemplos a lo descrito anteriormente se puede describir al ibuprofeno, el cual ocasiona perforaciones yeyunales a dosis elevadas, el naproxeno es causante de úlceras, principalmente en el antro del estómago. Estos efectos gastrointestinales principalmente se deben a la inhibición de la COX-1 evitando la formación de prostaciclina (PGI), la cual es la encargada de cuidar a la mucosa, es por este motivo que se han ido desarrollando nuevas investigaciones y fármacos más selectivos para inhibir la COX-2, cumpliendo con su acción antiinflamatoria y reduciendo la toxicidad a nivel gastrointestinal.

La presencia de uno o más de los siguientes factores incrementa el riesgo de producir toxicidad a nivel gastrointestinal: antecedentes de un evento gastrointestinal (úlceras, hemorragia), edad superior a los 60 años, dosis altas de AINEs, uso sincrónico con glucocorticoides, antitrombóticos y anticoagulantes (1,4,7,8). Además, el uso prolongado, la infección por *Helicobacter pylori* sin tratamiento y el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el peligro de sufrir una hemorragia o perforación.

Los AINEs liberadores de óxido nítrico (NO-AINE) son un nuevo grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, teóricamente seguros, en estudios con animales se ha comprobado que existe menor riesgo de lesiones gastrointestinales, pero conservando su función antiinflamatoria y antipirética. Este grupo de medicamentos aún se encuentra en fase de ensayo clínico. La función del óxido nítrico (NO) es la de vasodilatador, que ayuda a la curación de la mucosa gastrointestinal, manteniéndola íntegra, por tanto, tiene menos efectos adversos gastrointestinales. Además, inhiben el crecimiento de células cancerosas, factor protector frente al cáncer de colon.

Efectos renales

El riñón tiene el 25% del gasto cardíaco y su función principal es la filtración de la sangre y posterior formación de orina, es importante el papel de las PG a este nivel por su efecto vasodilatador que ayuda a mantener la tasa de filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal. El objetivo es mantener un buen flujo sanguíneo desde la corteza hacia la médula renal, específicamente a las nefronas, con el fin de ayudar al buen funcionamiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) asegurando una hemodinamia suficiente. El consumo de AINEs provoca vasoconstricción, menor flujo sanguíneo (isquemia) hacia las nefronas, disminuyendo el funcionamiento del SRAA y posterior lesión renal aguda.

Entre las PG sintetizadas por el ácido araquidónico, principalmente se destaca la prostaglandina E2 (PGE2) que impide el paso de sodio y cloruro por el asa ascendente de Henle y conductos colectores.

También, ayuda a la diuresis antagonizando a la vasopresina u hormona antidiurética (ADH), el AINE tiene el efecto contrario a estas funciones porque inhibe a la PGE2 causando retención de sodio y agua, dando lugar al edema.

A nivel renal la COX-1 tiene por función el control de la tasa de filtrado glomerular renal y el trabajo de la COX-2 es la de excretar sodio y agua. La COX-1 y COX-2 al ser inhibidas por la acción de los AINEs, afectan las funciones mencionadas anteriormente, ya que se dejan de sintetizar y alteran la hemodinamia renal, este problema se agrava si el paciente tiene disfunción renal preexistente. En pacientes con diagnóstico de enfermedad glomerular, insuficiencia renal, hipercalcemia y en presencia de depleción de volumen, consecuencia de la pérdida de sal y agua, existe un riesgo mayor de padecer insuficiencia renal aguda, trastornos de líquidos y electrolitos, necrosis papilar renal y síndrome nefrótico.

En otras palabras, los AINEs no selectivos tienen un efecto vasoconstrictor en las arteriolas eferentes que reduce el flujo sanguíneo renal, causando una menor tasa de filtración glomerular, con lo cual existe cambios de presión arterial y edema por la retención de líquidos (retención de sodio, potasio y agua) y la alteración en la hemodinamia renal, esto sobre todo se vio mayormente con el uso del diclofenaco. Las células intersticiales papilares es la principal célula que cambia morfológicamente en la necrosis papilar renal, la cual es característica de la nefropatía analgésica, esta lesión es irreversible y puede provocar isquemia secundaria.

Un estudio señaló que el uso de naproxeno reduce la excreción urinaria de agua, sodio y cloruro en un 19%, 26% y 26%, respectivamente. El uso combinado de furosemida con ibuprofeno o indometacina arrojó los siguientes resultados: si se toma ibuprofeno o indometacina antes que la furosemida no existe ningún cambio en el flujo sanguíneo renal, tasa de filtrado glomerular o excreción de electrolitos, por el contrario, al tomar furosemida se aumentó tanto el flujo sanguíneo renal como la tasa de filtrado glomerular, al combinarlo con indometacina se disminuyó el flujo y filtrado.

El uso de AINE cada día por un periodo de un año aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. Se debe hacer una evaluación individual de cada paciente considerando riesgo/beneficio y los efectos de estos fármacos también dependen de la dosis y tiempo de uso.

Efectos cardiovasculares

Existe evidencia que el uso a largo y corto plazo de los AINEs incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, en los que se incluyen: infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, también en nivel moderado exacerbar la insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte cardíaca súbita.

El incremento de eventos cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular e isquemia cardiaca está asociado a la disminución de síntesis de prostaglandina I₂ y tromboxano A₂ plaquetario como consecuencias de la inhibición de la COX-2 dada por los AINE. En diferentes estudios realizados se determina que la aspirina previene el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular de forma secundaria, esto debido a sus efectos antiagregantes, el cual, evita la interacción del ácido araquidónico con la enzima tromboxano sintetasa, por lo tanto, disminuye la elaboración de tromboxano A₂ en las plaquetas, por lo cual, la aspirina en dosis bajas actúa como un cardioprotector.

La hipertensión y los eventos aterotrombóticos son asociados a los AINEs que inhiben la formación de PG cardioprotectoras, las cuales son dependientes de la COX-1. No hay que dejar de lado que los AINE alteran la hemodinamia y función renal por su efecto en la remodelación del miocardio y la vasculatura. En consecuencia, tanto la inhibición de la COX-1 y la COX-2 por parte de los AINE tienen diferentes

riesgos, por eso se debe individualizar la prescripción de la menor dosis efectiva y por un corto periodo de tiempo de estos fármacos a las necesidades de cada paciente.

Según estudios, el diclofenaco es el AINE que posee más eventos adversos cardiovasculares, pacientes con espondiloartritis tienen mayor riesgo que los que padecen de osteoartritis. Varias investigaciones han concluido que existe un aumento del 50% de riesgo de sufrir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares con el consumo de diclofenaco (4,8,9). Otras bibliografías detallan que el etoricoxib tiene el mismo riesgo cardiovascular que el diclofenaco (11). Otros antiinflamatorios como el rofecoxib aumenta riesgos renales y puede provocar arritmia, por lo que se ha retirado del mercado, uno que se sigue comercializando, pero con etiqueta de advertencia en su uso en pacientes con enfermedades cardiovasculares es el celecoxib.

Estudios han demostrado que el uso de AINEs sistémicos (excepto la aspirina) se han asociado con la formación de enfermedades trombogénicas. Tanto AINEs selectivos como no selectivos se han relacionado con un mayor riesgo de trombosis arterial y venosa, esto debido a la inhibición dirigida de las enzimas ciclooxigenasa, promoviendo la agregación plaquetaria y contribuyendo a la activación del sistema de coagulación, es decir, a la formación de una trombosis sobre todo arterial más que venosa.

Los pacientes sin afecciones cardíacas y gástricas son candidatos a prescripciones de naproxeno e ibuprofeno. Al contrario, si el paciente tiene riesgo de hemorragia por alguna condición gastrointestinal pero ninguna enfermedad del corazón se utiliza el grupo de AINEs selectivos (Coxibs), como por ejemplo el celecoxib o etoricoxib.

Daño hepático

Por otra parte, la insuficiencia hepática es poco común en la población. Solo de 1-8 de cada 100.000 personas que usan esta clase de fármacos tienen un riesgo de lesión hepática clínicamente evidente, debido a lesiones hepatocelulares. El aumento de las transaminasas séricas están asociadas al uso de AINEs, más no predicen lesión hepática aguda. Las personas con enfermedades hepáticas preexistentes como cirrosis y enfermedad hepática avanzada tienen mayor riesgo de que sus funciones hepáticas se vean comprometidas con el consumo de AINE.

La hepatotoxicidad aparece en las primeras 6 a 12 semanas (1-3 meses) de tratamiento y su resolución se evidencia entre las 4 a 8 semanas posteriores a su suspensión (10,11). Se presenta como hepatitis aguda y empieza a convertirse en mortal después de 12-15 meses. El mecanismo de lesión hepática es mayormente idiosincrásico que, por toxicidad intrínseca, exceptuando al paracetamol y aspirina, en donde dependerá la lesión según la dosis. El daño hepático por consumo de AINE puede tener origen inmune, pero también existe evidencia de metabolitos tóxicos que se asocian con esta lesión, la cual se presenta con fiebre, malestar e ictericia, pero también el cuadro clínico está relacionado según la lesión hepática. El patrón de lesión más común es el hepatocelular, sin embargo, también existe el colestásico, idiosincrásico y mixto. A continuación, los patrones de lesión:

Hepatocelular: es el más común, los síntomas asociados son elevaciones muy marcadas de las transaminasas, fatiga e ictericia.

Colestásico: se presenta con ictericia, prurito y elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Mixta: pueden aparecer los síntomas antes descritos de ambos patrones.

Hepatotoxicidad idiosincrásica inducida por fármacos: es originada por el diclofenaco, caracterizada por elevaciones de alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina, su cuadro clínico es como la del patrón hepatocelular.

Monitorear los niveles de transaminasas no es un predictor útil. Si los niveles aumentan en más de tres veces del valor normal, sumado a una caída en el valor de albúmina sérica o el índice internacional normalizado (INR) está prolongado, se aconseja interrumpir el tratamiento con el AINE por posible toxicidad de este.

El diclofenaco es el principal AINE que causa mayores efectos hepatotóxicos, y la hospitalización por estos casos es rara y nada común. El consumo de ibuprofeno está relacionado con la lesión colestásica, en cambio el naproxeno nos origina una lesión mixta. En cuanto al paracetamol, es uno de los principales fármacos utilizados diariamente por la población, para múltiples afecciones y si es consumido en dosis recomendadas es uno de los fármacos más seguros. Sin embargo, la sobredosis de este medicamento origina lesión hepática que es la causa más común a nivel mundial. Si no se trata adecuadamente se desarrolla una insuficiencia hepática o más grave aún muerte.

Efectos hematológicos

La principal reacción hematológica es la neutropenia y la de menor prevalencia, la anemia aplásica. La neutropenia se hace presente en menos de 1% de la población y es consecuencia del efecto que tienen los AINEs sobre las plaquetas, ya que reduce la adhesión y agregación de las mismas, por ende, aumenta el riesgo de hemorragia. También, la inhibición del tromboxano A2 por la ciclooxigenasa y la actividad alterada de los factores de coagulación podría originar este sangrado (1,6). La anemia aplásica se puede manifestar con sangrado de encías o petequias difusas, esta afección se debe principalmente al uso de indometacina y naproxeno. El riesgo de sangrado aumenta más con el uso combinado de antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel) y anticoagulantes (warfarina).

En niños se pueden presentar petequias, púrpura y equimosis debido a las anomalías de la función plaquetaria que puede estar inducida por el AINE, dentro de este grupo farmacológico los principales en ser consumidos en esta etapa es la aspirina e ibuprofeno. Actualmente, se conoce que la aspirina es el principal medicamento que altera la función plaquetaria, una dosis alta puede inhibir la vía de agregación plaquetaria que es dirigida por el tromboxano A2. El ibuprofeno en cambio tiene acción similar, sin embargo, su efecto es reversible y el efecto de anomalía plaquetaria es menor.

Efectos neurológicos

Las manifestaciones clínicas neurológicas más comunes son: somnolencia, ataxia, nistagmo, cefalea, desorientación y coma. La psicosis y el deterioro cognitivo son efectos producidos por el uso de la indometacina en pacientes adultos mayores, por lo que al prescribirse en este grupo poblacional se observan cambios en su estado mental.

El mecanismo por el que se originan las convulsiones no está claro, sin embargo, existe una hipótesis de que la disminución de PG y tromboxanos a nivel de cerebro disminuye el umbral convulsivo. Las convulsiones ocurren por grandes dosis de ibuprofeno, diclofenaco e indometacina entre los principales AINEs. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que consumen AINEs (ibuprofeno, naproxeno) es más prevalente la aparición de meningitis aséptica.

Efectos sobre la curación de lesiones musculoesqueléticas

Estudios reportan una relación entre el consumo de AINEs y el pequeño aumento del riesgo de pseudoartrosis de las fracturas, esto debido a la interacción de los fármacos con la COX 2, la misma que interactúa en la primera fase de la consolidación del hueso. Sin embargo, no se ha demostrado en su totalidad esta relación. Una revisión sistemática de 2067 pacientes expuestos al AINE comparado con 9984 pacientes no expuestos, demostró que no hay aumento significativo del riesgo de

pseudoartrosis. De la misma manera no se ha demostrado que exista interferencia en la curación de los tendones lesionados.

Efectos cutáneos

Las reacciones de la piel por el consumo de AINEs son poco frecuentes, pero mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Steven-Johnson (SSJ), en las cuales aparecen máculas eritematosas, las cuales evolucionan hasta ampollas y ulceraciones en la mucosa. La pseudoporfiria se caracteriza por el apareamiento de ampollas en zonas de la piel expuestas al sol. En estudios realizados, el diclofenaco e ibuprofeno tienen riesgos menores de originar NET y SSJ que el piroxicam.

Efectos pulmonares

Los efectos secundarios a nivel pulmonar son raros, además se desconoce su incidencia. Sin embargo, la mayoría de estas afecciones pulmonares son broncoespasmo e infiltrados pulmonares con eosinofilia. En el caso del broncoespasmo, es consecuencia de la inhibición de la COX-1, al desencadenar una inflamación de las vías respiratorias de manera exacerbada, se lo observa principalmente en personas que tengan un historial de asma, congestión nasal o inflamación que afecta al tracto respiratorio. En cambio, es muy raro que el paciente tenga una reacción con infiltrados pulmonares de eosinófilos, aún no se ha determinado si está relacionado con un AINE en particular, la presentación clínica se manifiesta con fiebre, tos y disnea, en las radiografías se observa infiltrados, si se realiza un examen anatomopatológico puede existir granulomas no definidos y eosinófilos infiltrantes. El tratamiento para este evento adverso es la suspensión del fármaco y prescripción de glucocorticoides.

En algunos pacientes se puede presentar la enfermedad respiratoria exacerbada por medicamentos antiinflamatorios no esteroides (ERNE), es una triada de asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales e intolerancia a los AINE o aspirina. Esta afección altera el equilibrio de factores pro y antiinflamatorios, por lo que desarrolla una inflamación grave en las vías respiratorias, al introducir un AINE exagera esta disfunción y la respuesta inflamatoria se amplía. Este efecto tarda entre treinta minutos a tres horas después de haber ingerido el AINE. el ERNE solo afecta al 5-20% de los pacientes adultos diagnosticados con asma.

Sobredosis aguda

La ingestión accidental o deliberada de una sola dosis de un AINE generalmente se tolera bien, no tiene ninguna consecuencia y no produce efectos adversos graves. Sin embargo, tales consumos combinados con otros analgésicos pueden tener efectos secundarios más graves. Con la ingesta de 100 mg/kg de AINE la intoxicación es muy rara, pero si se supera 400 mg/kg puede originar una toxicidad clínica grave.

La sobredosis aguda de AINE tiene síntomas que son inespecíficos y la mayoría de los pacientes son asintomáticos. En el caso de presentarse síntomas, los más comunes son: náuseas, vómitos, somnolencia, visión borrosa y mareos. Las complicaciones graves pueden ser la acidosis metabólica, coma, convulsiones e insuficiencia renal aguda. La toxicidad renal se debe porque estos fármacos disminuyen los niveles de PG, que tienen por función vasodilatar las arteriolas renales para mantener la filtración glomerular. La neurotoxicidad se manifiesta con somnolencia, confusión, nistagmo, visión borrosa, diplopía, tinnitus y cefalea.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los AINEs presentan propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, son los medicamentos más consumidos a nivel mundial. Se los puede dividir por su estructura química, por su selectividad y por su vida media. Los AINEs de administración enteral, en su gran mayoría se absorben por completo, con bajo efecto de primer paso, se transportan en proteínas séricas (especialmente a la albúmina), y su eliminación hepática y renal. La inhibición de la COX 2 es su mecanismo de acción, es decir, impidiendo la transformación del ácido araquidónico en PG, sin embargo, al no ser selectivos también inhiben la COX-1 (vía fisiológica), perdiéndose la citoprotección epitelial gástrica, homeostasis de la función plaquetaria y regulación del flujo sanguíneo, sobre todo por afectación renal.

La COX-2, es la vía inducida o patológica, la cual aumenta su expresión en estados de inflamación, en estados mitogénicos o estrés por cizallamiento laminar. Varios de los efectos adversos como se lo mencionó anteriormente se presenta por inhibir la vía de la COX 1, entre ellos tenemos a los efectos gastrointestinales, causando lesiones en la mucosa gástrica, úlcera péptica (duodenal o gástrica), dispepsia, reflujo gastroesofágico (por alteración del esfínter gastroesofágico), acidez estomacal, odinofagia, esofagitis, estenosis esofágica, hemorragia o enteropatías. Por lo cual es de utilidad en presencia de estos síntomas adversos combinarlos con un IBP, el cual suprime la secreción del ácido clorhídrico, evitando lo anteriormente señalado, sobre todo en la población de mayor riesgo, es decir, en la tercera edad (mayores de 60 años).

Mantener la función renal a través de la producción de prostaciclina es fundamental, ya que mantiene el efecto vasodilatador que ayuda al buen filtrado glomerular, los AINEs provocan vasoconstricción, menor flujo sanguíneo (isquemia) hacia las nefronas, disminuyendo el funcionamiento del SRAA, llevando a una lesión renal aguda, este problema se agrava si el paciente tiene disfunción renal preexistente, dando como consecuencias la necrosis papilar renal y el síndrome nefrótico, sin embargo, la evaluación individual de cada paciente es importante y sobre todo estos efectos adversos dependen de la dosis y tiempo de uso de los AINEs.

Estos antiinflamatorios incrementan el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, como: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte cardíaca súbita. Esto se debe a la asociación de la disminución de síntesis de PGI. La insuficiencia hepática es poco común, el uso de estos fármacos puede producir elevación transitoria de las transaminasas séricas, más no predicen lesión hepática aguda.

Dentro de los efectos adversos hematológicos tenemos principalmente a la neutropenia (menos del 1% de la población) y la de menor prevalencia, la anemia aplásica. Las manifestaciones neurológicas más comunes son la somnolencia, ataxia, nistagmo, cefalea, desorientación y coma. El mecanismo por el que se originan las convulsiones no está claro. Otros efectos poco comunes son la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Steven-Johnson, en cuanto al broncoespasmo, es consecuencia de la inhibición de la COX-1 y se lo observa principalmente en personas que tengan un historial de asma, congestión nasal o inflamación que afecta al tracto respiratorio.

CONCLUSIÓN

El objetivo de este estudio no es mostrar una perspectiva negativa sobre los AINEs, más bien es intentar concientizar a los profesionales de la salud a tener mayor precaución a la hora de prescribirlos, teniendo en cuenta varios factores dependientes del paciente (edad, comorbilidades) o dependientes del tratamiento (frecuencia, dosis, duración), entre otros factores, ya que el uso excesivo o prolongado puede tener efectos secundarios bastante importantes, incluso poniendo en riesgo la vida del paciente.

En las edades extremas (menores de 12 años y tercera edad) es donde se ven con mayor prevalencia los efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales, renales, hepáticos, entre otras.

REFERENCIAS

Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653589; PMCID: PMC7347500.

Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180(114147):114147. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653589/>

Delungahawatta T, Pokharel A, Paz R, Haas CJ. Topical Diclofenac-Induced Hepatotoxicity. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2023 May 8;13(3):108-112. doi: 10.55729/2000-9666.1190. PMID: 37877052; PMCID: PMC10593164.

Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31613522.

Imam KH, Woessner KM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease: diagnosis and current management. *Pol Arch Intern Med.* 2023 Sep 29;133(9):16544. doi: 10.20452/pamw.16544. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548592.

Kumar N, Surani S, Udeani G, Mathew S, John S, Sajan S, Mishra J. Drug-induced liver injury and prospect of cytokine based therapy; A focus on IL-2 based therapies. *Life Sci.* 2021 Aug 1;278:119544. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119544. Epub 2021 May 1. PMID: 33945827.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019 Jan-Mar;41(1):124-130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30281062; PMCID: PMC6534025.

Mahesh G, Anil Kumar K, Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: Should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? *J Inflamm Res.* 2021;14:253–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/jir.s278514>

Maseda D, Ricciotti E. NSAID-Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol.* 2020 Aug 7;11:1153. doi: 10.3389/fphar.2020.01153. PMID: 32848762; PMCID: PMC7426480.

Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, Toft-Petersen AP, Skals R, Gerds TA, Wessel Skovlund C, Mørch LS, Rossi F, Capuano A, Lidegaard O, Torp-Pedersen C. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ.* 2023 Sep 6;382:e074450. doi: 10.1136/bmj-2022-074450. PMID: 37673431; PMCID: PMC10480689.

Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Sci.* 2019;44(6):373-391. doi: 10.2131/jts.44.373. PMID: 31168026.

Raffini, L. Purpuric skin lesions (petechiae, purpura, and ecchymoses) in children: Causes. UpToDate. (19 de Junio de 2023). Obtenido de <https://www.uptodate.com/contents/purpuric-skin-lesions-petechiae-purpura-and-ecchymoses-in-children>

causes?search=aines%20y%20anemia%20aplasica&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#topicContent

Saad J, Mathew D. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526006/>

Sohail, R., Mathew, M., Patel, K., Reddy, S., Haider, Z., Naria, M., . . . Akbar, A. (2023). Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*, 1-14.

Solomon, D. NSAIDs (including aspirin): Pharmacology and mechanism of action. Up To Date. (30 de Julio de 2021). Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action?search=aines&source=search_result&selectedTitle=4~147&usage_type=default&display_rank=3

Solomon, D. NSAIDs (including aspirin): Pharmacology and mechanism of action. UpToDate. (24 de Marzo de 2022). Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?search=aines&source=search_result&selectedTitle=3~147&usage_type=default&display_rank=2

Solomon, D. NSAIDs: Adverse cardiovascular effects. UpToDate. (4 de Octubre de 2023). Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/nsaids-adverse-cardiovascular-effects?search=aines%20intoxicacion&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6

Sonsupap C, Pokhakul P, Kariya T, Suzuki Y, Hamajima N, Yamamoto E. Characteristics of adverse drug reactions due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a cross-sectional study. *Nagoya J Med Sci*. 2023 Nov;85(4):668-681. doi: 10.18999/nagjms.85.4.668. PMID: 38155619; PMCID: PMC10751502.

Su, M., & Nagdev, A. (15 de Noviembre de 2022). Up To Date. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/nonsteroidal-antiinflammatory-drug-nsaid-poisoning?search=aines%20intoxicacion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Todo el contenido de **LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades**, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia [Creative Commons](#) 