

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**EFECTOS CARDIOTÓXICOS, NEFROTÓXICOS Y
HEPATOTÓXICOS RELACIONADOS AL USO DE
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA**

AUTOR: ALINA SOLANO LEITÓN

TUTOR: Dr. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

LECTOR: Dr. GERARDO QUIRÓS VENEGAS

SAN JOSÉ, COSTA RICA, 2017

Contenido

RESUMEN.....	18
Abreviaciones.....	19
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	21
Planteamiento del problema	21
Objetivos	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Justificación.....	24
Antecedentes	26
Internacionales.....	27
Nacionales	29
Proyecciones.....	33
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA.....	34
Historia de los AINE	34
Farmacología e indicaciones	36
Fisiopatología del dolor, inflamación y fiebre.....	37
Dolor	37
Inflamación	38
Fiebre	40
Mecanismo de acción general de los AINE	42
Inhibición selectiva COX -2	45
Mecanismos de acción específicos.....	47
Mecanismo de acción analgésico.....	47
Mecanismo de acción antiinflamatorio.....	48
Mecanismo de acción antipirético	48
Mecanismo de acción antiagregante plaquetario.....	49
Mecanismo de acción uricosúrico	50
Efectos farmacológicos	50
Efecto analgésico.....	50

Efecto antiinflamatorio	51
Efecto antipirético.....	51
Efecto antiagregante plaquetario	51
Efecto uricosúrico.....	52
Otros efectos de los AINE	52
Sistema circulatorio fetal	52
Mastocitosis sistémica	53
Tolerabilidad de la niacina.....	53
Síndrome de Bartter	54
Quimiopreención del cáncer	54
Farmacocinética.....	56
Farmacodinamia	58
Clasificación de los AINE.....	59
Salicilatos.....	59
Derivados de para-aminofenol.....	60
Pirazolonas.....	60
Derivados de ácido acético	60
Derivados del ácido antranílico	61
Derivados del ácido propiónico.....	61
Oxicanes	61
Selectivos de la COX-2 (diarilheterociclicos).....	62
Otros AINE.....	62
Nimesulida.....	62
Interacciones farmacológicas	63
Contraindicaciones	64
Efectos adversos generales.....	65
Nivel digestivo.....	66
Embarazo y lactancia.....	66
Hipersensibilidad.....	67
Nivel hematológico.....	67
Síndrome de Reye.....	68

Cardiotoxicidad	68
Definición	68
Mecanismo	69
Efectos.....	69
Nefrotoxicidad.....	70
Definición	70
Mecanismo.....	71
Efectos.....	72
Hepatotoxicidad.....	72
Definición	72
Mecanismo.....	73
Efectos.....	74
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	75
Método	75
Fuentes de información	75
Criterios de inclusión.....	76
Criterios de exclusión	76
Categorías de análisis	77
Fase I.....	78
Fase II	78
Fase III.....	78
Fase IV.....	78
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	80
Cardiotoxicidad de los AINE	80
Efectos en la presión arterial.....	88
Interacción con el ácido acetilsalicílico.....	90
Mecanismo de cardiotoxicidad de los AINE.....	91
Nefrotoxicidad de los AINE.....	93
Mecanismo de nefrotoxicidad de los AINE	98
Hepatotoxicidad de los AINE.....	101
Mecanismo de hepatotoxicidad de los AINE	106

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	109
Conclusiones	109
Recomendaciones.....	110
Referencias	112

Contenido de figuras

Figura 1. Liberación y metabolismo del ácido araquidónico	43
Figura 2. Prostanoides derivados del ácido araquidónico y sitios de acción farmacológica.....	44
Figura 3. AINE cardiotóxicos: de mayor a menor riesgo	88
Figura 4. Mecanismo de cardiotoxicidad de los AINE	92
Figura 5. AINE nefrotóxicos: de mayor a menor riesgo	97
Figura 6. Mecanismo de nefrotoxicidad de los AINE.....	101
Figura 7. AINE hepatotóxicos: de mayor a menor riesgo	106
Figura 8. Mecanismo de hepatotoxicidad de AINE	108

Contenido de tablas

Tabla 1. Efectos frecuentes generales de los AINE	55
Tabla 2. Clasificación química de los AINE.....	62
Tabla 3. Categorías de análisis	77
Tabla 4. Efectos cardiotóxicos de los AINE	81
Tabla 5. Factores de riesgo de cardiotoxicidad	86
Tabla 6. Efectos nefrotóxicos de los AINE.....	96
Tabla 7. Factores de riesgo de nefrotoxicidad.....	98
Tabla 8. Factores de riesgo de hepatotoxicidad	103
Tabla 9. Efectos hepatotóxicos de los AINE.....	105

RESUMEN

La presente investigación corresponde a una revisión bibliográfica, con la cual se pretendió evaluar los diversos perfiles de seguridad de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El objetivo principal consistió en analizar los principales efectos adversos derivados del uso de fármacos AINE, relacionados a daños tóxicos en los sistemas cardiovascular, renal y hepático.

Para cumplir con el objetivo planteado, se llevó a cabo una recopilación de información científica por medio de bases de datos como la base de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) y EBSCOhost, así como las bases de datos de universidades nacionales públicas y privadas. Se tomó en cuenta la información publicada en el período comprendido entre los años 2006 al 2017 con el fin de generar datos útiles y actualizados sobre el tópico en cuestión mediante el análisis de la información obtenida tras la búsqueda.

Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo farmacológico ampliamente utilizado, desde la población pediátrica hasta adultos mayores los emplean, debido a que resultan muy efectivos en el tratamiento y alivio de síntomas generados por dolor e inflamación. Sin embargo, aunque son fármacos efectivos, conllevan el riesgo de aparición de efectos adversos importantes a diversos niveles, por lo que es necesario considerar estos efectos.

El estudio realizado permitió determinar los principales efectos tóxicos derivados del uso de diversos AINE a nivel cardiovascular, renal y hepático; asimismo, posibilitó el análisis de los diferentes mecanismos implicados en la aparición de dichas complicaciones. Además, se describieron los factores de riesgo que predisponen la aparición de los efectos adversos.

Por último, con la información expuesta a continuación, se pretende mejorar la terapéutica con los AINE, de forma que se prescriban siempre de manera segura para el paciente y que el personal en salud cuente con los conocimientos y herramientas necesarias con los cuales sea capaz de efectuar su labor adecuadamente, con la prioridad de preservar la salud de los pacientes.

Palabras clave: AINE, efectos adversos, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad.

Abreviaciones

AA: ácido araquidónico

AAS: ácido acetilsalicílico

ACV: accidente cerebrovascular

ADH: hormona antidiurética

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AMPc: monofosfato de adenosina cíclico

AR: artritis reumatoide

AST: aspartato aminotransferasa

BB: beta-bloqueadores

COX: ciclooxigenasa

COXIBS: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2

CV: cardiovascular

FA: fosfatasa alcalina

FAP: poliposis adenomatosa familiar

FNT- α : factor de necrosis tumoral α

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo al miocardio

IC: insuficiencia cardíaca

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IL: interleucina

IM: infarto al miocardio

IRA: insuficiencia renal aguda

LOX: lipooxigenasa

LT: leucotrienos

NO: óxido nítrico

OA: osteoartritis

PA: presión arterial

PG: prostaglandinas

PGI₂: prostaciclina

PLA₂: fosfolipasa A₂

RAM: reacción adversa a medicamentos

SNC: sistema nervioso central

TxA₂: tromboxano A₂

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

“La selección de un medicamento específico perteneciente a una clase farmacológica debe ser bajo criterios de eficacia, seguridad, costo y conveniencia” (Oscanoa, 2015, p. 172). Este autor reafirma la necesidad de conocer a profundidad todo lo que los medicamentos tienen por ofrecer, según su actividad terapéutica, de manera que sea posible sacar el mayor provecho de los mismos, siempre salvaguardando la seguridad de las personas.

En Costa Rica, el ente encargado de brindar información acerca de sustancias medicamentosas y todo tipo de tóxicos, así como de las medidas por tomar en los casos de ingesta de estos, ya sea accidental o voluntaria, es el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (CNI), el cual además lleva registros anuales de todos los casos que se reportan (Rodríguez, 2016, p. 17). Diversos medicamentos han sido identificados como causantes de una significativa cantidad de cuadros de intoxicación a nivel nacional, hecho que los coloca como elementos importantes de estudio en cuanto a seguridad para la población (Rodríguez, 2016, p. 7).

El CNI (2015), citado por Rodríguez (2016), expone en las estadísticas más recientes registradas para los años 2012, 2013 y 2014, un total de 11927, 11728 y 10388 casos de intoxicaciones respectivamente; de todos estos, el porcentaje correspondiente a daños por reacciones adversas a medicamentos representan 12,47 %, 12,76 % y 12,62 % respectivamente para los años en cuestión. Además, se destaca que el acetaminofén es uno de los medicamentos más relacionados con estos casos (Rodríguez, 2016, pp. 19-21).

Por lo tanto, es fundamental conocer ampliamente las consecuencias toxicológicas que conlleva el uso de cada medicamento, con el fin de evitar perjuicios a los usuarios de estos. Tomando en cuenta que las estadísticas nacionales muestran un porcentaje relevante de casos de intoxicaciones mediadas por el uso de diversos medicamentos, se deben evaluar más a fondo los distintos efectos tóxicos que pueden presentar los diferentes grupos farmacológicos con el principal objetivo de disminuir la incidencia de estos daños.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un amplio grupo de fármacos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias en distinta medida cada uno de ellos. Estos presentan estructuras químicas heterogéneas y deben sus efectos farmacológicos a la capacidad de inhibir las isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX), las cuales forman parte de la vía de síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (Lanas *et al.*, 2014). Esta ruta biosintética de la COX es considerada como la más importante debido al rol que desempeñan las prostaglandinas en los procesos inflamatorios, así como en ciertas funciones fisiológicas (López, s.f., p.1).

La inhibición de estas enzimas conlleva a la producción tanto de efectos beneficiosos como indeseables en los principales órganos en los cuales las isoformas de la enzima COX presentan funciones clave. Estos fármacos son efectivos tanto para el tratamiento del dolor agudo como crónico, por lo cual son ampliamente utilizados por la población, incluso el uso de los mismos ha incrementado en los últimos años, surgiendo la necesidad de estudiar a profundidad las implicaciones de este fenómeno (Sánchez, 2007).

Al percibir el hecho del amplio uso de estos fármacos, cabe cuestionarse algunas situaciones como si se está realizando un manejo adecuado tanto por los profesionales en salud que los recomiendan -tomando en cuenta el AINE de elección para la situación de cada individuo- como por los pacientes, quienes deben seguir las recomendaciones cuidadosamente. En el 2004 se asoció el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2 con un aumento en la mortalidad cardiovascular, incluso se han vinculado otros AINE no selectivos con este hecho (López, 2008, p. 169).

Se plantea entonces la principal interrogante que da cabida a la investigación: ¿Cuáles son los principales efectos a nivel de cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, derivados del uso de los AINE?, ya que la mayor parte de estudios disponibles se enfocan principalmente en otros efectos lesivos derivados de esta familia de fármacos como lo es la gastrotoxicidad y no se le brinda la debida importancia a los demás posibles efectos nocivos de los AINE, así como los que han sido encontrados y confirmados más recientemente.

Es común que la alta incidencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal producidos por los antiinflamatorios no esteroideos pueda alejar la atención de los demás efectos negativos,

algunos de ellos con menor frecuencia de aparición o poco conocidos, como lo son por ejemplo la cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

Basándose en varios estudios publicados, es posible determinar que sí existe una estrecha relación entre el uso de los AINE y la aparición de diversos efectos de tipo lesivo a nivel cardiovascular, hepático y renal, por lo que se pretende estudiar más a fondo todos estos datos con el propósito de conocer las consecuencias más relevantes que se han manifestado.

Para lograr responder a la interrogante principal, se debe abordar el tema a partir de la recolección de evidencia científica de estos efectos adversos por medio de una revisión bibliográfica, tomando en cuenta la información científica publicada en el período comprendido entre el año 2006 al 2017.

Objetivos

Objetivo general

Analizar los principales efectos adversos derivados del uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos relacionados a daños tóxicos en los sistemas cardiovascular, renal y hepático.

Objetivos específicos

Realizar una revisión general sobre la farmacología de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Describir los mecanismos que generan los efectos cardiotóxicos, nefrotóxicos y hepatotóxicos derivados del uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Mencionar los efectos adversos causados por los antiinflamatorios no esteroideos a nivel de cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

Justificación

Esta investigación es de gran utilidad para conocer los principales riesgos a los que se exponen los pacientes al utilizar tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos, en especial cuando no se evalúa el estado de salud del paciente a la hora de elegir la mejor opción terapéutica y, por consiguiente, esta no se emplea de la manera correcta. Destaca principalmente la preocupación de la seguridad del uso de AINE ya que estos son muy utilizados.

Según el autor Oscanoa (2015), “Actualmente, los antiinflamatorios (sic) no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de medicamentos más consumidos en el mundo, por lo tanto, es de gran importancia la revisión de los aspectos de seguridad de estos fármacos” (p. 172); ejemplificando esto la preocupación que existe acerca de contar con revisiones actualizadas en el tema de seguridad terapéutica de los medicamentos, siempre en función del beneficio de los pacientes.

Este tema es de mucho interés y relevancia pues hasta hace algunos años no se pensaba que ciertos tipos de AINE representaran riesgos, por ejemplo, de tipo cardiovascular, lo cual reafirma la inquietud de generar información incluyente y actualizada de acuerdo con las nuevas alertas de seguridad publicadas por distintos entes reguladores en salud. Por ejemplo, se encuentra el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2, los cuales fueron descubiertos gracias a la necesidad de contar con fármacos con los efectos de un AINE, pero con mayor seguridad gastrointestinal, sin embargo, posteriormente se determinó que se producían eventos adversos cardiovasculares significativos (Terán, Miranda y Galván, 2008, p. 287).

Incluso a nivel internacional, según las estadísticas se observa que el uso de estos medicamentos es masivo y, además, debido a su eficacia para tratar patologías relacionadas a dolor e inflamación muy prevalentes como lo es la artritis reumatoide, su utilización va en aumento, independientemente de contar o no con consejo de un profesional en salud, lo que representa un mayor riesgo potencial de que el paciente sufra eventos adversos significativos.

A partir de los datos publicados en un estudio observacional sobre la evolución del consumo y gasto farmacéutico público de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el período 2001–2005,

en Costa Rica, se observó que esta familia de fármacos corresponde al cuarto grupo en gasto farmacéutico público y también se ha informado que “el consumo de AINE para 2005 en Costa Rica es de 21,02 DHD (dosis diaria por habitante y día) y en el periodo 2000-2005 su consumo se ha incrementado un 48%” (Barbaer, Morera, Aparicio y Xirinachs, 2007, p. 19).

Asimismo, se recalca que a nivel internacional de igual manera los AINE ocupan puestos importantes en las estadísticas en cuanto a su nivel de utilización por diferentes poblaciones:

30 millones de personas en el mundo consumen diariamente AINE, en el Reino Unido se prescriben 24 millones de recetas anuales de AINE, un 15% de la población mayor del Reino Unido toma AINE y en 2004 por volumen de ventas fue la sexta clase terapéutica más importante (Barbaer *et al.*, 2007, p. 20).

Por otra parte, el Sistema de Vigilancia de Exposiciones Tóxicas (TESS) de la American Association of Poison Control Centers (AAPCC) reporta que las cifras de exposiciones a AINE muestran un comportamiento al alza recientemente. Esta entidad informa que para el 2009 se registraron alrededor de 110 000 exposiciones a AINE -sin tomar en cuenta la aspirina- y que de estas, un 80,6 % se relacionó al ibuprofeno, un 11,2 % al naproxeno, un 1,1 % a los inhibidores selectivos de la COX-2 y un 0,5 % a la indometacina. De estos casos, se derivaron 5 desenlaces de muerte y una de estas se debió al ibuprofeno (López, 2012, p. 147).

De manera similar, en Chile, durante el año 2015, se reportaron alrededor de 57 casos de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos derivada del uso de AINE y estas notificaciones revelaban casos de reacciones adversas a nivel cardiovascular, situación que reafirma el hecho de que se necesita más información y análisis respecto a los principales aspectos en cuanto a seguridad de esta gran familia de fármacos (Vergara, 2017, p. 5).

Con este estudio son beneficiados los profesionales en salud que prescriben y recomiendan el uso de AINE a sus pacientes, al contar con una guía donde se muestran los principales e incluso los más recientes efectos negativos que causan estos fármacos a nivel de los sistemas cardiovascular, renal y hepático, así como los mecanismos por los cuales se dan dichos efectos.

También son beneficiados los pacientes, al tener seguridad de recibir el AINE de elección, el más eficaz y seguro, según su estado específico de salud, evitando la generación de daños en el organismo o el empeoramiento de daños preexistentes; en síntesis, el paciente puede recibir su medicación con el fármaco más adecuado, a la dosis y tiempo de administración ideal de acuerdo con su condición en el momento de la prescripción.

De esta forma, mediante la generación de información modernizada, es posible reducir el número de indicaciones erróneas y peligrosas de AINE y evaluar mejor los casos en que el uso de estos fármacos está totalmente contraindicado, basándose en la historia clínica del paciente, siempre buscando preservar la salud y el bienestar de cada individuo.

Permite contar con información completa y actualizada acerca de los efectos cardiotoxicos nefrotóxicos y hepatotóxicos de los antiinflamatorios no esteroideos de manera que se mejora el conocimiento general de esta familia de medicamentos y se evacúan dudas que pudiesen surgir respecto a estos efectos, mediante la presentación de los resultados de la investigación.

Asimismo, la información recolectada sirve de base para que en un futuro se pueda profundizar más en el tema y generar nuevos estudios y datos más actualizados y exactos que permitan ya sea confirmar los puntos expuestos o aportar nuevos conocimientos relacionados que conduzcan a un mejoramiento en la terapéutica farmacológica.

Se espera conocer los mecanismos por los cuales los AINE producen los efectos negativos a nivel de los sistemas mencionados e identificar las principales formas en que se presentan estas lesiones en los tejidos. Con la investigación es posible brindar recomendaciones claras que ayuden al profesional a hacer la elección terapéutica según cada situación, para que se utilicen los fármacos solo en los casos en que se consideran seguros y así disminuir la incidencia de aparición de dichos efectos indeseables.

Antecedentes

Para la búsqueda de antecedentes tanto nacionales como internacionales, se hizo uso de diferentes bases de datos como la base de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social

(BINASSS) y EBSCOhost, además de las bases de datos de universidades nacionales públicas y privadas, principalmente de la Universidad de Costa Rica (UCR), la Universidad Iberoamericana (UNIBE), la Universidad Latina de Costa Rica y la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

Internacionales

En el artículo “Perfil de prescripción y adecuación del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el paciente diabético”, de los autores Navarro, Vidal, García, Gómez y Brotons, en el 2015, se estudió la adecuación de tratamientos con AINE en la población diabética en el Centro de Salud Infante D. Juan Manuel, Murcia, España.

En dicho estudio se obtuvo como resultados que se dio prescripción de AINE al 28,9 % de los pacientes. Asimismo, se utilizaron menos AINE en pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica y con riesgo cardiovascular alto; mientras que en aquellos con riesgo gastrointestinal elevado, se emplearon con más frecuencia. La prescripción fue correcta solo en el 46,5 % de los pacientes diabéticos. Se concluyó que los tratamientos prescritos fueron inadecuados en más de la mitad de los pacientes.

En un artículo de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), publicado por Elsevier España, en el 2016, se presentó un caso clínico en el cual se evidenció el riesgo de la aparición de efectos lesivos a nivel renal derivado del uso de AINE, incluso en pacientes jóvenes. El artículo de los autores Rodríguez y Morales se titula “¿Tenemos en cuenta al prescribir antiinflamatorios no esteroideos su nefrotoxicidad? Fracaso renal agudo en varón de 23 años” y describió el caso en que un paciente sufrió insuficiencia renal aguda (IRA) a causa del uso de dexketoprofeno a dosis habituales y sin antecedentes de trastorno renal.

La revista de nefrología de la Sociedad Española de Nefrología publicó el título: “Uso de antiinflamatorios no esteroideos y monitorización de la función renal, estudio piloto en un centro de salud de atención primaria”, elaborado por los autores López, Gálvez, Rodríguez, Rey, Prieto, Cuchi *et al.* en el año 2012.

En este documento se evidenció que se prescriben grandes cantidades de AINE y en este caso se obtuvo que solo al 14 % de pacientes tratados con AINE se les conocía previamente el valor de la creatinina por lo cual se demostró que este no fue un parámetro tomado en cuenta a la hora de valorar la seguridad del uso de estos medicamentos. También se encontró que se administraron AINE a pacientes con cifras elevadas de creatinina, mostrando que el control de la función renal previo al uso de estos fármacos fue casi inexistente.

En la revista médica clínica *Las Condes* (2012) se ubicó el artículo: “AINE y riesgo cardiovascular: los menos posibles, a la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible”. Esta publicación consistió en una revisión de diversos ensayos donde se puso en manifiesto que fue necesario realizar una actualización de los datos de seguridad de los AINE ya que se detectaron aumentos de casos de infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y muertes cardiovasculares en pacientes en tratamientos con AINE incluidos en el estudio.

Estos estudios llevan a cuestionarse cuál es realmente el grado de relación entre el uso de los AINE con los episodios cardiovasculares graves, limitando la seguridad de uso de este grupo farmacológico en muchos pacientes y, por consiguiente, siendo indispensable considerar todos los aspectos de la historia clínica de cada individuo.

En el 2008, Loza presentó el artículo: “Revisión sistemática: ¿es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos?”, donde planteó que el uso de estos fármacos resultó efectivo para aliviar los síntomas de diversas dolencias de tipo crónico como, por ejemplo, la osteoartritis o artritis reumatoide, que son comunes en las poblaciones mayores; no obstante, recaló que en estos pacientes el riesgo de sufrir un efecto adverso derivado de este tratamiento es elevado, mayormente a nivel gastrointestinal, sin embargo no entran en consideración los efectos adversos a otros niveles.

Los autores Barboza, Telechea y Cuñetti, de la Universidad de la República, en Uruguay, publicaron en el 2014 un artículo llamado: “Riesgo cardiovascular de los AINE”, en el cual indicaron que anteriormente la mayor preocupación respecto al uso de estos medicamentos eran las lesiones del tracto gastrointestinal, pero luego del surgimiento de los llamados COXIBS (AINE inhibidor selectivo de la COX 2) y el hallazgo de su cardiotoxicidad, se generó la necesidad de estudiar con más profundidad la seguridad cardiovascular de todos los AINE.

Por su parte, el centro Reumatológico Strusberg en Córdoba, Argentina, publicó el artículo: “Frecuencia de nefrotoxicidad por antiinflamatorios en pacientes con artritis reumatoidea”, en el 2011, de los autores Strusberg, Asia, Alba, Rosso, y Strusberg. En este documento, se concluyó que las reacciones adversas renales causadas por los AINE fueron por lo general de aparición precoz y representaron una incidencia del 5 %.

En específico se evaluó el efecto de dos AINE muy utilizados: el diclofenaco y el naproxeno, de los cuales se determinó que produjeron daño renal agudo asintomático detectado a través de pruebas bioquímicas, reforzando la necesidad de seguir de cerca los parámetros de función renal en pacientes que requieren tratamientos prolongados con AINE.

Según García, en su artículo “Glomerulonefritis membranosa asociada al uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, reporte de caso”, publicado en el 2011, se reportó el caso de una mujer que fue remitida al Hospital Militar Central de Bogotá, donde en el servicio de nefrología se le diagnosticó disminución de la función renal y mediante una biopsia se localizó una nefropatía membranosa con el único antecedente de uso crónico de AINE. Por lo tanto, se deben monitorear los parámetros renales en los pacientes tanto antes como durante su tratamiento con AINE.

Nacionales

La revista médica de la Universidad de Costa Rica publicó una revisión de literatura llamada “Fisiopatología y seguridad del uso de AINES selectivos y no selectivos: balance de riesgos”, de los autores Barahona y Monge, en el 2011. En el artículo se muestran datos mayormente vinculados al riesgo cardiovascular, donde se evidenció que existen otros factores de riesgo con estos fármacos y no solo su selectividad como se pensaba anteriormente; por lo tanto, destacaron la importancia de prestar atención a las alertas recientes en relación con estos riesgos y tomarlos en cuenta a la hora de la prescripción de estos medicamentos.

Arguedas en el 2014 publicó el artículo: “Las drogas anti-inflamatorias no esteroideas y los eventos cardiovasculares en las mujeres. Resultados de women’s health initiative”. En la publicación se evaluó si el uso de AINE implica un mayor riesgo de aparición de episodios

cardiovasculares en mujeres después de la menopausia, así como la influencia de la selectividad a la COX 2 con el riesgo. Por último, se obtuvo que no es posible asegurar que algún AINE sea por completo seguro a nivel cardiovascular (exceptuando a la aspirina).

Además, el autor afirmó que el riesgo depende en gran medida de factores asociados con los antecedentes de salud del paciente, el tiempo de administración del fármaco, la dosis utilizada y la capacidad del fármaco para inhibir una isoforma de la ciclooxigenasa predominantemente, pues se concluyó que el uso de AINE selectivo COX 2 presenta un riesgo mayor de producir eventos adversos cardiovasculares que los AINE no selectivos.

En el año 2013, Moreira realizó una investigación en la Universidad Hispanoamericana, titulada: *Las principales causas de insuficiencia renal aguda en pacientes mayores de 60 años hospitalizados en el hospital nacional de geriatría y gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes durante el período de enero a diciembre del 2010*, en la cual los AINE se presentaron como fármacos nefrotóxicos capaces de producir la patología en estudio, convirtiéndolos en causa potencial de daño renal y, por consiguiente, medicamentos de uso cuidadoso.

En el 2008 Saborío de la Universidad Internacional de las Américas elaboró la tesis: *Propuesta de un Programa de Atención Farmacéutica para los pacientes que se automedican antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y que acudieron a la Farmacia Bernini en Heredia Centro, durante el mes de febrero del 2008*, en la cual expuso que a nivel mundial la automedicación es extensamente practicada y gran porcentaje de esta acción es con AINE.

Saborío (2008) señaló: “Aunque estos fármacos son relativamente seguros cuando se administran en las dosis adecuadas y en pacientes seleccionados, pueden presentar efectos secundarios e interacciones potencialmente graves que atenten contra la integridad física de los pacientes” (p. 8). También, indicó que se puede atribuir a los AINE alrededor de un 15 a 25 % de las reacciones adversas reportadas en Estados Unidos, generando esto la preocupación por llevar a cabo estudios más profundos de los efectos negativos.

En el año 2008, Brenes efectuó un estudio en la Universidad Internacional de las Américas, titulado: *Análisis de la automedicación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los pacientes que acudieron a la farmacia comunitaria “La paz” en la provincia de Cartago*, en el

cual se puso en evidencia que los AINE son una familia de fármacos muy utilizada a nivel nacional e internacional como automedicación y recaló que en estas situaciones los pacientes no son advertidos de los riesgos potenciales.

Por lo tanto, es fundamental tomar en cuenta la obligatoriedad del personal de salud de informar y orientar a los pacientes en pro de su seguridad, ya que muchas veces estos son influenciados por la publicidad, desconociendo si presentan contraindicaciones para el uso de determinado fármaco. Así, se establece la necesidad de realizar estudios a fondo de los efectos cardiotóxicos, nefrotóxicos y hepatotóxicos de los AINE.

Sánchez llevó a cabo en el 2007 una tesis en la Universidad Iberoamericana, con el título: *Valoración del uso racional de misoprostol en la terapia profiláctica de la gastropatía inducida por el tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos*, en donde expuso el elevado riesgo de trastornos gastrointestinales derivados del uso crónico de los AINE y aconsejó realizar tratamientos profilácticos para evitar la aparición de los eventos adversos.

Sin embargo, esta investigación se centró principalmente en la gastrotoxicidad, excluyendo otros efectos tóxicos significativos, por lo que sirve de base para conocer la farmacología de los AINE y ampliar los conocimientos enfocados en la cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, con el objetivo de brindar información más completa a los pacientes y profesionales de salud sobre el perfil de seguridad de los AINE.

En el año 2016, Azofeifa y Campos hicieron una investigación en la Universidad Iberoamericana, acerca de las *Reacciones de hipersensibilidad y grados de intolerancia a causa de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no selectivos y selectivos de la COX 2*, por medio de la cual identificaron los AINE que causan reacciones de hipersensibilidad más frecuentemente y los grados de intolerancia de estos por parte de los pacientes.

En este caso se reseñaron con brevedad los efectos adversos de los AINE a nivel gastrointestinal, cardiovascular, renal, en embarazo y lactancia, hepático y a nivel del sistema nervioso central por lo que plantearon la inquietud de enfocar el estudio de los efectos indeseables a través de los otros sitios de afectación de una manera más centralizada, para que sean dotados de la importancia necesaria a la hora de la utilización de los fármacos.

En el año 2015, los autores Sandi y Solano llevaron a cabo un estudio en la Universidad Latina de Costa Rica sobre la *Determinación del grado de conocimiento del farmacéutico de comunidad en la terapia del dolor con los antiinflamatorios no esteroideos en la provincia de San José en el período de julio a agosto del 2015*, en el cual se describieron las generalidades de los AINE y sus efectos farmacológicos y adversos.

En la investigación se encontró que el conocimiento de los farmacéuticos de comunidad incluidos en el estudio fue variado, algunas cifras indicaron conocimiento regular en algunos aspectos relevantes por lo que se refleja la obligación de generar documentación completa y actualizada que permita a los farmacéuticos reforzar y ampliar sus conocimientos en determinados temas de interés y, sobre todo, cuando se han presentado recientes notificaciones en sentido de la seguridad de fármacos.

Por otra parte, la Universidad de Costa Rica publicó un debate realizado en el 2014 por Carranza, Jiménez y López, referente a los riesgos cardiovasculares de los AINE, evaluando a los AINE tradicionales frente a los COXIBS (AINE selectivos COX 2). Concluyeron que los COXIBS son efectivos disminuyendo el riesgo de lesión gástrica, pero a pesar de esto, se asocian a un mayor riesgo de producir eventos cardiovasculares comparados con los AINE no selectivos tanto en pacientes sanos como con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Se rescata entonces el valor de presentar información útil y reciente de los efectos adversos, en especial de los más graves que ponen en peligro la vida de los pacientes, como lo son los efectos cardiotóxicos, ya que los AINE son uno de los grupos de fármacos más utilizados a nivel mundial, lo cual significa que hay una gran cantidad de población susceptible a sufrir un evento adverso derivado de un tratamiento con AINE, según la información brindada en el debate mencionado.

Los presentes antecedentes nacionales e internacionales son de utilidad pues brindan información sobre los detalles más estudiados de los AINE, reflejando en cuáles puntos es necesario enfocarse y ampliar más, debido a la falta de información. De igual manera, permiten conocer detalles importantes a partir de los cuales se pueden basar los siguientes pasos para elaborar una investigación de AINE con nuevos enfoques, incluyendo la información más reciente, de forma que se complemente lo conocido hasta el momento.

Proyecciones

Con esta investigación se pretende ofrecer información actualizada y relevante acerca de los hallazgos más recientes en lo que respecta a los efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos en el ámbito de la cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. De manera que se brinde una herramienta útil para todo profesional en salud, que le permita informarse y formar un criterio más actualizado a la hora de recomendar estos medicamentos a sus pacientes, tomando en cuenta todos los factores de riesgo que puedan presentar, ofreciéndoles eficacia y seguridad en sus tratamientos.

Para esto se plantea la elaboración de un artículo científico, donde se pueda acceder a la información puntual, clara y concisa que posibilite mejoras en las prescripciones y recomendaciones de uso de los AINE, ayudando a disminuir y evitar la aparición de efectos adversos significativos que atentan contra la salud y bienestar de los pacientes, tomando en cuenta que algunos casos pueden conducir a desenlaces fatales.

De esta forma se establece que el principal interés debe ser siempre la preservación de la salud de los pacientes, generarles alivio de sus dolencias sin afectar otros aspectos que puedan repercutir en su salud. Por este motivo, se espera generar conciencia acerca de los riesgos que representa el uso inadecuado de los AINE y recalcar que siempre es importante contar con el consejo de un profesional en la materia antes de iniciar un tratamiento.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

A continuación, se expone la base teórica que sustenta la investigación en la cual se describen los principales aspectos farmacológicos y farmacocinéticos de los antiinflamatorios no esteroideos, la clasificación, los efectos adversos más comunes, las indicaciones más ampliamente utilizadas y una breve reseña de su historia.

Historia de los AINE

En 1828, se aisló e identificó la salicina, el componente responsable de la actividad farmacológica que exhibía el extracto del sauce para el alivio del dolor, el cual se utilizaba desde tiempos antiguos por Hipócrates. “La salicilina fue cristalizada en 1829 por Leroux y en 1836 Pina aisló el ácido salicílico. En 1859, Kolbe sintetizó el ácido salicílico y hacia 1874 se estaba produciendo a nivel industrial” (Goodman y Gilman, 2011, p. 956).

Sin embargo, debido al mal sabor de la droga y a los efectos secundarios a nivel gastrointestinal, era difícil que los pacientes la toleraran por períodos prolongados. Hoffman del laboratorio Bayer se propuso mejorar las características negativas de la droga y fue cuando se enteró del trabajo realizado por el químico francés Gerhardt, quien había acetilado el ácido salicílico con lo cual disminuyó los efectos secundarios, mas no su eficacia, pero abandonó el proyecto (Goodman y Gilman, 2011, p. 956).

Hoffman continuó el proyecto y con Bayer inició las pruebas con el ácido acetilsalicílico en animales en 1899, para luego hacerlo con seres humanos. Posteriormente, gracias al descubrimiento del ácido acetilsalicílico (AAS), por Félix Hoffman, se inició la denominada “era de los AINE”. Se dio a conocer entonces la Aspirina, ácido acetilsalicílico registrado y comercializado por laboratorios Bayer en 1899 (Mendoza, 2008, p. 292).

Oscanoa y Lizaraso (2015) mencionan el descubrimiento de la actividad antiinflamatoria del ibuprofeno, ensayada en cobayos por el profesor inglés Stewart Adams, en 1961. Para 1976 John Vane, un científico británico, descubrió el mecanismo del AAS, motivo por el cual recibió un

Premio Nobel en 1982. Vane explicó que el AAS actúa mediante el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (COX), impidiendo la síntesis de prostaglandinas.

El gran triunfo generado con el uso de la Aspirina generó los siguientes hechos relevantes para el posterior desarrollo de los AINE: “la aparición de nuevas moléculas y el reconocimiento de la enzima COX como un blanco terapéutico en las enfermedades inflamatorias” (Oscanoa y Lizaraso, 2015, p. 63). De igual manera se generaron otros descubrimientos de los cuales se derivaron los AINE como se conocen en la actualidad. En este sentido, Laurence (2011) señala que el paracetamol se utilizó por vez primera en medicina en 1893, por Von Mering.

Según dicho autor, este fármaco ganó popularidad hasta 1949, año en que se reconoció como el metabolito activo principal de la acetanilida y la fenacetina. Respecto a la acetanilida, miembro original de esta familia de fármacos, Laurence (2011) indica:

Fue introducida en medicina en 1886 con el nombre de antifebrina por Cahn y Hepp, quienes habían descubierto en forma accidental su acción antipirética. Sin embargo, la acetanilida resultó ser excesivamente tóxica. Se descubrieron y se estudiaron diversos derivados químicos. Uno de los más satisfactorios fue la fenacetina. Se introdujo en el tratamiento en 1887 y se empleaba de manera generalizada en mezclas de analgésicos hasta que se implicó en la nefropatía por abuso de analgésicos, la anemia hemolítica y el carcinoma vesical; se retiró en la década de 1980 (p. 959).

Dentro de los primeros AINE descubiertos, que fueron retirados en poco tiempo después de su comercialización y, por tanto, no son conocidos en la actualidad, Oscanoa y Lizaraso (2015) mencionan el benaxoprofen, el cual se caracteriza por ser el medicamento con menor tiempo en el mercado farmacéutico ya que debió ser retirado alrededor de tres meses después de su comercialización, como consecuencia de su asociación con daños tóxicos a nivel hepático y renal, incluso con reporte de muertes relacionadas a su utilización (pp. 63-64).

Farmacología e indicaciones

Todos los AINE presentan actividad farmacológica de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, exceptuando al paracetamol, que se caracteriza por tener propiedades analgésicas y antipiréticas exclusivamente. La principal aplicación clínica de los AINE como antiinflamatorio es en el tratamiento de padecimientos musculoesqueléticos, de igual manera se han detectado diferencias intraindividuales e interindividuales importantes en la respuesta clínica (Goodman y Gilman, 2011, p. 971).

Estos fármacos se indican tanto para enfermedades reumáticas como de otro origen, incluyendo la artritis reumatoide, artritis juvenil, osteoartritis, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante, dismenorrea, bursitis, tendinitis, entre otras. En casos crónicos, el tratamiento debe realizarse con dosis más altas que en situaciones de solo dolor y fiebre, resultando en mayor incidencia de efectos adversos (Rosenfeld y Loose, 2015, pp. 161-162).

Como analgésicos, están indicados para aliviar dolor de intensidad baja a moderada, como el dolor dental; no modifican la percepción de las modalidades sensoriales que no sean dolor, siendo altamente eficaces cuando la inflamación genera sensibilización periférica o central de la percepción del dolor. Por este motivo los AINE controlan con éxito el dolor postoperatorio o producido por inflamación, contrario al dolor de víscera hueca que no es aliviado por AINE, excepto el dolor menstrual (Goodman y Gilman, 2011, p. 971).

Según Goodman y Gilman (2011), “Los AINE reducen la fiebre en casi todas las situaciones, pero no la variación circadiana de la temperatura o el aumento en respuesta al ejercicio o al aumento de la temperatura ambiental” (p. 971). Entre otros usos más específicos de un determinado fármaco de la familia de los AINE, se puede mencionar la indicación profiláctica del ácido acetilsalicílico, para disminuir la isquemia transitoria recurrente o la incidencia de trombos (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 162).

En lo que respecta a la administración de AINE en la población pediátrica, las indicaciones aprobadas comprenden fiebre, dolor leve y posoperatorio, procesos inflamatorios como artritis juvenil y la enfermedad de Kawasaki. En el caso de los niños, es fundamental limitar las

prescripciones estrictamente a los fármacos que han sido evaluados de forma exhaustiva en esta población, como el paracetamol, ibuprofeno y naproxeno (Goodman y Gilman, 2011, p. 976).

En específico, para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, y a pesar de que se evita administrar ácido acetilsalicílico a los niños, se utilizan dosis elevadas de este fármaco para tratar la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, seguida del tratamiento antiplaquetario en dosis bajas en la fase aguda. Esto se debe al pensamiento de que el ácido acetilsalicílico disminuye el riesgo de formación de aneurisma como consecuencia de vasculitis, principalmente en arterias coronarias (Goodman y Gilman, 2011, p. 976).

Fisiopatología del dolor, inflamación y fiebre

Dolor

El dolor corresponde a una “experiencia sensitiva y emocional molestas relacionada con daño real o potencial a los tejidos” (Porth, 2014, p. 430). El dolor puede tener origen nociceptivo o neuropático, los receptores del dolor o nociceptores se caracterizan por ser terminaciones nerviosas libres, las cuales se activan como respuesta a una lesión real o inminente de tejidos. Por otra parte, el dolor neuropático se deriva de la lesión directa en función de los axones sensitivos de los nervios periféricos y centrales (Porth, 2014, p. 430).

Existen diversos mecanismos del dolor, estas vías sensoriales se componen por neuronas de primer orden que detectan los estímulos que representan amenaza para la integridad de los tejidos inervados; las neuronas de segundo orden se encuentran en la médula espinal y se encargan de procesar toda esta información nociceptiva; por último, las neuronas de tercer orden deben comunicar la información dolorosa al cerebro. El dolor se puede clasificar desde el punto de vista de su duración, ubicación y sitio de referencia (Porth, 2014, pp. 431-432).

El dolor agudo es el que se presenta por una lesión a los tejidos y la correspondiente activación de estímulos nociceptivos en el sitio del daño. Se caracteriza por ser de corta duración y cede cuando se soluciona el proceso patológico que lo generó; se considera entonces que tiene la

función de alarma. Por el contrario, el dolor crónico persiste por más tiempo, aunque la causa subyacente haya cesado. El dolor puede aparecer en sitios a nivel de la piel, somáticos profundos e incluso viscerales. Otra modalidad es el dolor referido, el cual manifiesta la sensación dolorosa en un sitio diferente al de origen del mismo (Porth, 2014, p. 442).

Las células no neuronales son capaces de liberar ciertos mediadores inflamatorios cuando se está dando una lesión en los tejidos, de manera que la presencia de dichos mediadores origina un aumento de la sensibilidad a nivel de los nociceptores, por lo tanto, se potencia la percepción dolorosa. Los principales mediadores involucrados en este proceso son los siguientes: la bradicinina, algunos neurotransmisores como la serotonina y ATP, las neutrofinas (factor de crecimiento nervioso), los leucotrienos y las prostaglandinas (Goodman y Gilman, 2011, p. 961).

En cuanto a la sensibilización periférica, se debe a la reducción del umbral a la estimulación de los nociceptores causada por la PGE_2 y la PGI_2 . A nivel central, los AINE tienen acciones tanto en la médula espinal como en el encéfalo; la enzima COX presenta dos isoformas principales, las cuales se expresan en la médula espinal bajo condiciones basales y se da la liberación de prostaglandinas en respuesta a los estímulos dolorosos periféricos. Así mismo, la PGE_2 con actividad central y quizá la PGD_2 , PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$ participan en la sensibilización central, mediante el incremento de la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula, donde se produce hiperalgesia y alodinia (Goodman y Gilman, 2011, p. 961).

Inflamación

La reacción de los tejidos vascularizados frente a una lesión se denomina inflamación y pretende eliminar la causa inicial de la lesión. Esto se consigue por medio de la destrucción, digestión enzimática y neutralización de los agentes lesivos como, por ejemplo, toxinas, agentes extraños u organismos infectantes. Esta consiste en una reacción tisular compleja que involucra principalmente las respuestas de los vasos y los leucocitos (Kumar, Abbas, Fausto y Aster, 2010, p. 44). Este proceso cuenta con diversos mediadores inflamatorios, entre ellos el complemento, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor vascular de crecimiento endotelial, los neutrófilos y el amiloide sérico, así como el desplazamiento de fluidos.

Los procesos inflamatorios se delimitan por la aparición de los signos cardinales específicos que son el rubor (eritema), tumor (tumefacción), calor (aumento de la temperatura), dolor y pérdida de la función. Además, estos signos pueden estar acompañados por manifestaciones sistémicas o constitucionales como la fiebre. La inflamación puede clasificarse en aguda o crónica según las características del proceso (Porth, 2014, p. 306).

La inflamación aguda es de aparición temprana y se presenta en dos fases: la vascular y la fase celular. La fase vascular inicia con una vasoconstricción momentánea que rápidamente cambia a vasodilatación, la cual afecta arteriolas y vénulas que conlleva a un aumento del flujo sanguíneo capilar, calor y eritema. Se presenta también un aumento de la permeabilidad vascular, salida de fluidos con alto contenido de proteínas a los espacios extravasculares; la pérdida de proteínas hace que disminuya la presión osmótica capilar e incremente la intersticial. Como consecuencia, se genera acumulación importante de fluidos en los espacios tisulares, lo cual se traduce en tumefacción, dolor y alteración de la función (Porth, 2014, pp. 307-309).

Seguidamente, la fase celular se distingue por cambios a nivel del recubrimiento de las células endoteliales de la vasculatura y el desplazamiento de los leucocitos fagocíticos al lugar de la lesión. Durante esta fase ocurren los siguientes acontecimientos: 1) marginación y adhesión leucocitarias del endotelio, 2) migración de los leucocitos a través del endotelio, 3) quimiotaxis leucocitaria y 4) activación leucocitaria y fagocitosis (Porth, 2014, p. 312).

La inflamación crónica puede tener una duración de semanas, meses hasta años; puede derivarse de una inflamación aguda recurrente o progresiva. Se caracteriza por la infiltración de células mononucleares (macrófagos) y linfocitos, asimismo conlleva a una proliferación de fibroblastos. La inflamación crónica puede presentar dos tipos de patrones: la inflamación crónica inespecífica y la inflamación granulomatosa.

Porth (2014) indica que “la inflamación inespecífica implica una acumulación difusa de macrófagos y linfocitos en el sitio de la lesión. La quimiotaxis persistente hace que los macrófagos infiltren el sitio inflamado, donde se acumulan debido a su sobrevivencia prolongada y su inmovilización” (p. 317); por otra parte, referente a la inflamación granulomatosa, un granuloma

se define como una pequeña lesión de alrededor de 1 a 2 mm, en la que se encuentra una acumulación de macrófagos circundados por linfocitos (p. 317).

Los mediadores de la inflamación pueden originarse en el plasma o en las células y estos se pueden agrupar basándose en su función de manera que se tienen las siguientes agrupaciones según Porth (2014): 1) los que presentan propiedades vasoactivas y de constricción del musculo liso, por ejemplo, la histamina y metabolitos derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos); 2) proteasas plasmáticas que actúan mediante la activación de la cascada del complemento y de la cascada de coagulación, así como los péptidos vasoactivos del sistema de la cinina; 3) los factores quimiotácticos (fragmentos del complemento, quimiocinas) y 4) moléculas reactivas liberadas de los leucocitos, las cuales pueden afectar los tejidos alrededor (p. 313).

Porth (2014) menciona que “Las prostaglandinas inducen la inflamación y potencian los efectos de la histamina y de otros mediadores inflamatorios. La prostaglandina tromboxano A₂ promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción” (p. 314), por esto los AINE disminuyen la respuesta inflamatoria ya que desactivan la primera enzima de la vía de síntesis de las prostaglandinas.

La COX-2 es la principal fuente de prostanoïdes proinflamatorios, pero la COX-1 también contribuye. La PGE₂ y PGI₂ incrementan el flujo sanguíneo local, la permeabilidad vascular y la infiltración de los leucocitos por medio de la activación de sus receptores. Asimismo, la PGD₂ constituye un producto relevante de las células cebadas, que está ampliamente involucrado en la respuesta inflamatoria de los procesos alérgicos (Goodman y Gilman, 2011, p. 960).

Fiebre

La temperatura corporal central se considera normal en el rango comprendido entre 36 °C y 37,5 °C, esta refleja la diferencia entre la producción y pérdida de calor. A nivel del hipotálamo se da la regulación y control térmico del cuerpo, a través de la información de los termorreceptores centrales y periféricos, donde sucede una comparación de esta información con el valor de referencia de temperatura. Cuando la temperatura corporal aumenta o disminuye respecto al valor

de referencia, el hipotálamo envía señales para el inicio de mecanismos con el fin de disipar o conservar el calor según sea el caso (Porth, 2014, pp. 216-218).

Se denomina fiebre o pirexia al aumento de la temperatura fuera de los valores normales de la variación de temperatura diaria normal, la cual se presenta en combinación con el incremento del punto de regulación de temperatura hipotalámico. Cuando este punto de ajuste se eleva, ocurre la activación de las neuronas del centro vasomotor, generando el inicio de la vasoconstricción (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson y Loscalzo, 2012, p. 143).

Las manifestaciones inician con la vasoconstricción de las manos y los pies, al desviarse la sangre de la periferia hacia los órganos internos, se genera una reducción de la pérdida de calor por la piel de manera que el paciente siente frío (Longo *et al.*, 2012, p. 143). Esta es una respuesta inespecífica, mediada por pirógenos endógenos que son liberados de las células como respuesta a diversos trastornos. La presentación de la fiebre puede darse en 4 pasos: fase prodrómica, fase de escalofríos, fase de rubicundez y fase de defervescencia (Porth, 2014, pp. 220-221).

Los pirógenos exógenos pueden ser productos bacterianos, toxinas o microorganismos completos, los cuales inducen a la producción de pirógenos endógenos por parte de las células del hospedero. Cuando las bacterias o sus productos se encuentran en la sangre o tejidos, son fagocitadas por las células inmunitarias, estas las digieren y liberan a circulación las citocinas pirógenas IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (FNT- α) para que estas lleguen al hipotálamo. Estas citosinas inducen la liberación de PGE₂.

La PGE₂, mediante receptores en el hipotálamo, induce la elevación del valor de referencia del termorregulador por medio de la acción de un segundo mensajero, el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC); como consecuencia, el hipotálamo genera vasoconstricción para aumentar la temperatura corporal central hasta su nuevo valor de referencia, dando inicio a la fiebre. La IL-1 y FNT- α participan también en la producción de signos de inflamación como lo es la leucocitosis, la anorexia y el malestar general (Porth, 2014, pp. 220-221).

La PGE₂ puede cruzar la barrera hematoencefálica y actúa sobre las neuronas termosensibles, esto causa la elevación de la temperatura corporal mediante el favorecimiento de la generación de calor y la reducción de los mecanismos para pérdida de este. Por este medio, los

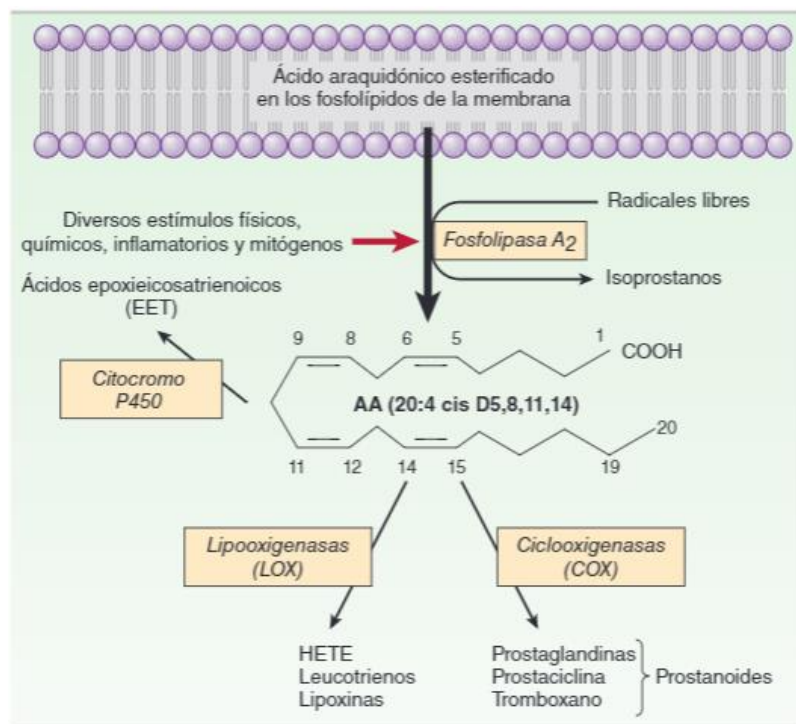
AINE son capaces de inhibir la respuesta de la fiebre, reduciendo significativamente la síntesis de la PGE₂ (Goodman y Gilman, 2011, p. 962).

Mecanismo de acción general de los AINE

Los eicosanoides corresponden a los metabolitos derivados del araquidonato, que incluyen las prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI₂), tromboxanos A₂ (TxA₂), leucotrienos (LT), lipoxinas y epoxilinas; todos estos compuestos deben ser sintetizados periódicamente, debido a que no se almacenan, sino que la mayor parte de las células se encargan de producirlos en respuesta a diferentes estímulos físicos, químicos y hormonales, los cuales activan las acilhidrolasas que son responsables de la disponibilidad del araquidonato (Goodman y Gilman, 2011, p. 937).

La biosíntesis de los eicosanoides depende de la liberación de ácido araquidónico, un ácido graso insaturado de 20 carbonos que forma parte de los fosfolípidos de la membrana celular, por acción de las acilhidrolasas, principalmente la fosfolipasa A₂ (PLA₂). Una vez liberado el ácido araquidónico, una parte es metabolizada con rapidez a productos oxigenados por sistemas enzimáticos como las ciclooxigenasas (COX) y las lipooxigenasas (LOX). La síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos -conocidos en conjunto como prostanoides- inicia con la enzima sintasa de endoperoxidasas de prostaglandinas G/H o ciclooxigenasas (Goodman y Gilman, 2011, pp. 937-939).

Figura 1. Liberación y metabolismo del ácido araquidónico

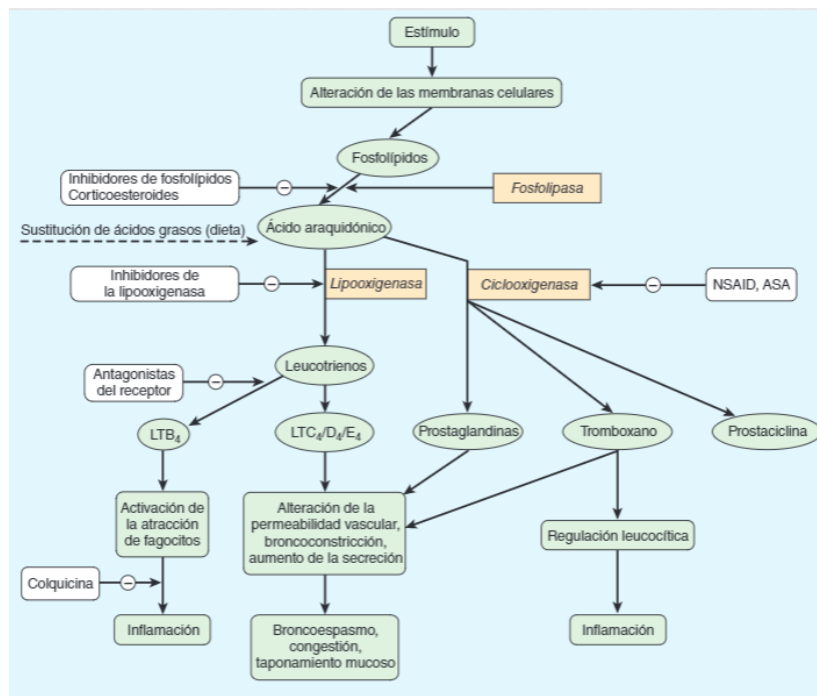


Fuente: Katzung, 2013, p. 314.

Los AINE presentan un efecto inhibitorio de la actividad de las enzimas sintasas ciclooxygenasas (COX), las cuales se encargan de convertir el ácido araquidónico de las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, que finalmente se convierten en las prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Los mecanismos patogénicos de la inflamación, dolor y fiebre están mediados por algunos de estos eicosanoides en mayor o menor grado, explicando la acción terapéutica de los AINE (Flórez, 2014, p. 348).

La inhibición de la síntesis de los prostanoides mediada por los AINE se caracteriza por ser de carácter competitivo y transitorio, interfiriendo en la unión del ácido araquidónico con el sitio activo de las enzimas COX. De esta manera, los efectos farmacológicos exhibidos por los AINE se derivan en gran parte de la inhibición de la COX-2 en las zonas inflamadas y, además, es posible relacionar varios de los efectos indeseables de esta familia de fármacos, principalmente a nivel gastrointestinal, a la inhibición de la COX-1 (Perea, López, De la Osa y Reyes, 2016, p. 80).

Figura 2. Prostanoides derivados del ácido araquidónico y sitios de acción farmacológica



Fuente: Katzung, 2013, p. 639

Los principales efectos de los AINE se deben a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), la primera enzima involucrada en la vía de síntesis de las prostaglandinas (PG), de manera que estos fármacos bloquean la producción de las prostaglandinas. Existen dos formas principales de la enzima COX: la COX-1 y la COX-2. La COX o prostaglandina G/H sintetasa, convierte el ácido araquidónico (AA) en los productos intermedios inestables mediante oxigenación y conduce a la formación de prostanoides (Goodman y Gilman, 2011, p. 963).

Por otra parte, se ha determinado la existencia de otra isoforma denominada COX-3, en el ser humano esta puede ser hallada a nivel del cerebro y en la médula espinal. Esta se caracteriza por ser estructuralmente similar a la COX-1, sin embargo, la diferencia existente genera que la actividad enzimática de la COX-3 sea diferente (Álamo, Cuenca, Guerra, López y Zaragoza, 2006, p. 105). Esta isoforma es relevante en el mecanismo específico del acetaminofén, ya que al ser

inhibida por este fármaco en el encéfalo, se produce el efecto antipirético del mismo. Cabe recalcar que la COX-3 no se detecta fuera del SNC (Longo *et al*, 2012, p. 146).

Las dos isoformas de la COX son capaces de estimular la captación de dos moléculas de oxígeno por ciclización del ácido araquidónico para originar C₉-C₁₁ endoperóxido C₁₅ hidroperóxido (PGG₂), modificado por la fracción peroxidasa de la enzima COX, para agregar un grupo 15-hidroxilo esencial para la actividad biológica (PGH₂). Estos endoperóxidos generados se caracterizan por ser intermediarios muy inestables. Las prostaglandinas, el tromboxano y la prostaciclina conforman los prostanoides y son producidos a partir de PGH₂, por acción de isomerasas y sintasas en fases ulteriores (Katzung, 2013, pp. 314-315).

La COX-1, que se expresa de manera inespecífica en la mayor parte de las células, es la principal fuente de los prostanoides para las funciones orgánicas, por ejemplo, la citoprotección epitelial gástrica y la hemostasia. La COX-2 -activada por las citocinas, las fuerzas de cizallamiento y los factores que favorecen tumores- es la fuente más importante de formación de prostanoides en la inflamación y se cree que también en el cáncer. Ambas formas de la COX participan en la creación de prostanoides autorreguladores y homeostáticos y las dos pueden contribuir a la formación de prostanoides en los síndromes de inflamación humana y dolor (Goodman y Gilman 2011, p. 963).

La inhibición de las COX es reversible en todos los casos, excepto por el ácido acetilsalicílico, que mediante un enlace covalente y acetilando la serina 529 en la COX-1 o 516 en la COX-2 se une de manera irreversible. A concentraciones terapéuticas, la mayoría de los AINE son capaces de inhibir de manera no selectiva ambas isoformas COX, por otra parte, los inhibidores selectivos COX-2, además de ciertos AINE tradicionales como el meloxicam y el diclofenaco, logran inhibir con mayor selectividad la actividad de la COX-2 (Flórez, 2014, p. 348).

Inhibición selectiva COX -2

Debido a la gran incidencia de efectos negativos a nivel gástrico, generados por los AINE tradicionales, principalmente en los pacientes con necesidad crónica de tratamientos con estos fármacos, su aplicación terapéutica se encontraba limitada. Al descubrir la isoforma COX-2, se

analizó que la COX-1 expresada en forma inespecífica, representaba la más importante fuente de prostaglandinas citoprotectoras formadas por el epitelio del tubo digestivo (Goodman y Gilman, 2011, pp. 964-965).

Gracias a la expresión regulada por las citocinas y mitógenos, parecía ser que la COX-2 era la mayor fuente de formación de PG en la inflamación y el cáncer. Estos hallazgos condujeron al desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2, con la expectativa de ser eficaces para tratar patologías que involucran inflamación, pero con mayor seguridad a nivel gastrointestinal. Esta nueva sección de los AINE se denominó COXIBs, de los cuales se aprobaron en un inicio seis fármacos: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y su profármaco parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib (Goodman y Gilman, 2011, pp. 964-965).

Luego, y debido a efectos adversos significativos, la mayoría de estos fármacos han sido retirados del mercado. Según la escala de selectividad relativa de la COX-2, de dichos compuestos se observa que el etoricoxib es más selectivo que el celecoxib. Sin embargo, algunos AINE tradicionales como el diclofenaco, meloxicam y nimesulida han demostrado una selectividad a la COX-2 comparable con el celecoxib in vitro. Por esta razón, la selectividad a la COX-2 no debe considerarse como una categoría absoluta (Goodman y Gilman, 2011, pp. 964-965).

De acuerdo con Flórez (2014), los eicosanoides no son los únicos mediadores involucrados en la modulación de una función o proceso patológico específico; además, los AINE no inhiben la cascada biosintética originada en el ácido araquidónico por completo, el autor indica que es necesario recordar la relación entre la eficacia y efectos adversos de los AINE con su selectividad hacia una de las isoformas de la COX, así como la variabilidad genética y variaciones en las enzimas metabolizadoras de estos fármacos, la concentración plasmática, tiempo de vida media y, por último, las interacciones con otros fármacos y características del paciente (p. 349).

Mecanismos de acción específicos

Mecanismo de acción analgésico

Los AINE presentan altos niveles de eficacia en situaciones de dolor originado en casos de inflamación agudos, donde hay una importante acción de las prostaglandinas. La acción analgésica se debe a la combinación del efecto antiinflamatorio y el efecto de antihiperalgia. Según Flórez (2014), las PG liberadas a nivel periférico a causa de traumatismo o inflamación provocan un aumento de la sensibilidad de los nociceptores o terminaciones nerviosas libres por medio de la activación de diversos canales iónicos (p. 350).

Gracias al efecto inhibitorio de los AINE sobre la síntesis de las PG producidas por ambas isoformas de la COX, evitan que se presente la acción sensibilizadora de los nociceptores y disminuyen la acción algógena de otros mediadores liberados en el sitio lesionado como la histamina y la bradicinina. El autor mencionado con anterioridad señala:

A nivel central, la PGE₂ ejerce un bloqueo sobre la transmisión glicinérgica de carácter inhibitorio, con lo cual aparece un estado de hiperexcitabilidad; la inhibición de la forma constitutiva de la COX-2 impide el bloqueo de la transmisión inhibitoria y, de este modo, se restaura el estado de sensibilidad (Flórez, 2014, p. 350).

De igual manera, se ha observado que ciertos AINE actúan por medio del sistema de cannabinoides, mediante la inhibición de una amida hidrolasa de ácidos grasos o un transportador de endocannabinoides. Incluso se han implicado en el mecanismo analgésico de estos fármacos otros sistemas y efectores centrales y periféricos, como lo son los sistemas monoaminérgicos, el óxido nítrico, las metaloproteinasas de la matriz extracelular o la interleucina -6 (Flórez, 2014, p. 350).

Mecanismo de acción antiinflamatorio

Cada AINE presenta diferente capacidad de reducción de la inflamación y por lo general posee mayor eficacia frente a procesos inflamatorios de carácter agudo que en los procesos crónicos. Mediante la inhibición de la formación de prostaglandinas y tromboxanos, los AINE disminuyen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, incluso intervienen con la actividad vasodilatadora y quimiotáctica, evitando así uno de los mecanismos principales del proceso inflamatorio (Flórez, 2014, pp. 351-352).

Dada la expresión predominante de la COX-2 inducible en los procesos inflamatorios, junto con la eficacia clínica que se ha demostrado para los inhibidores selectivos de la COX-2 en el tratamiento de patologías como la artritis reumatoide y la artrosis, se piensa que parte importante del efecto antiinflamatorio de los AINE se debe a la inhibición de esta isoforma. Por otra parte, la COX-1 también se expresa en la membrana sinovial de las articulaciones inflamadas, sin embargo, hay detalles de la dinámica de instauración, mantenimiento y resolución de los procesos inflamatorios que aún resultan desconocidos (Flórez, 2014, p. 352).

Adicionalmente, el autor mencionado explica que estos fármacos pueden intervenir en algunas funciones de los neutrófilos, los cuales se encuentran en grandes proporciones cuando hay inflamaciones agudas. Entre dichas funciones se indican la adhesividad de los neutrófilos, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, degranulación y generación de radicales libres. Se cree que estos efectos pueden estar relacionados con otras acciones biológicas de los AINE, ya que varios de ellos son independientes de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas.

Mecanismo de acción antipirético

Para mantener la homeostasis térmica debe existir un equilibrio entre la producción y la conservación del calor, así como de los mecanismos involucrados en su disipación, acción de control que tiene lugar en un grupo de neuronas en la región del área preóptica/ hipotálamo anterior. Cuando se libera noradrenalina intra-preóptica se da lugar al aumento de temperatura en dos etapas:

la fase rápida que es mediada por los receptores α_1 y que además es independiente de la PGE₂, y la fase que involucra receptores α_2 y es dependiente de la COX-2/PGE₂ (Flórez, 2014, p. 351).

Por lo tanto, el mecanismo antipirético que presentan los AINE se basa en la capacidad de los mismos de inhibir de manera directa la actividad de la enzima COX-2; por otra parte, se ha observado, como caso particular, que el paracetamol presenta importantes diferencias, pues para ejercer su acción antipirética, involucra mayormente al sistema de cannabinoides (Flórez, 2014, p. 351).

Mecanismo de acción antiagregante plaquetario

El mecanismo antiagregante plaquetario no es compartido por todos los fármacos de la familia de los AINE, a pesar de derivarse de la inhibición de la COX-1. En específico destaca en este punto el efecto terapéutico del ácido acetilsalicílico; los demás AINE clásicos pueden inhibir también la agregación plaquetaria de una forma variable, reversible y de menor intensidad ya que su duración es dependiente en su totalidad de su eliminación plasmática (Flórez, 2014, p. 352).

La acción antiagregante plaquetaria se debe a la inhibición irreversible de la COX, por la unión covalente del ácido acetilsalicílico. Por dicha particularidad, la duración del efecto del ácido acetilsalicílico se relaciona directamente con la tasa de recambio de la enzima COX en los diferentes tejidos. A diferencia del ácido acetilsalicílico, la duración de los efectos de los demás AINE está determinada por la farmacocinética del fármaco (Goodman y Gilman, 2011, p. 964).

El ácido acetilsalicílico ejerce un efecto notorio en las plaquetas debido a su baja tasa de recambio, ya que al no tener núcleo presentan una limitación significativa para la síntesis de la proteína. Como consecuencia, la inhibición de la COX-1 de la plaqueta se mantiene durante toda la vida de dicha plaqueta, siendo irreversible el efecto. Según los autores Goodman y Gilman (2011), la inhibición en la síntesis de tromboxano A₂ (TxA₂) en las plaquetas tiene carácter acumulativo tras la administración de varias dosis de AAS, la cual se mantiene durante 8 a 12 días, tiempo necesario para que se dé un restablecimiento una vez retirado el tratamiento (p. 964).

Flórez (2014) explica que como consecuencia de esta inhibición irreversible de la COX, se genera una gran disminución de los niveles de TXA₂ plaquetario, el cual es relevante en los

mecanismos que conducen a la agregación plaquetaria. Sin embargo, para obtener estabilidad del efecto antiagregante plaquetario, se requiere inhibir la síntesis del TXA₂ en una proporción mayor al 95 % (p. 352).

Mecanismo de acción uricosúrico

En los túbulos proximales, el ácido úrico es transportado por sistemas bidireccionales, los cuales participan de la reabsorción y secreción de este. El transportador se caracteriza por ser activo y saturable. Los fármacos uricosúricos aumentan la excreción del ácido úrico inhibiendo su reabsorción (Abdala, Herrera y Gutiérrez, s.f., pp. 39-41). Gracias a la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hacia el espacio intersticial, algunos AINE exhiben efectos como uricosúrico, específicamente se trata de una competencia en el transporte de ácidos orgánicos (Flórez, 2014, p. 352).

Efectos farmacológicos

Efecto analgésico

Los efectos analgésicos de los AINE se clasifican como de intensidad moderada o media, son efectivos en el alivio de dolores articulares, musculares, dentales e incluso cefaleas de diversas etiologías, por ejemplo, migrañas moderadas. A dosis altas se pueden utilizar para dolores postoperatorios, postraumáticos, algunos cólicos y también dolores por procesos cancerosos en etapas iniciales. “En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria de los AINE contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y acceso de sustancias que pueden sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas” (Flórez, 2014, pp. 349-350).

Efecto antiinflamatorio

La inflamación corresponde a un mecanismo fisiopatológico mediante el cual el cuerpo es capaz de reaccionar y defenderse de diversos factores lesivos como las infecciones, golpes, procesos isquémicos, entre otros (Flórez, 2014, p. 351). Los AINE tienen como aplicación clínica principal en el tratamiento de diversos trastornos musculoesqueléticos, incluyendo la artritis reumatoide y artrosis. Es decir, alivian la sintomatología de enfermedades caracterizadas por cuadros de dolor e inflamación (Goodman y Gilman, 2011, p. 965).

Efecto antipirético

Por lo general, lo más indicado es utilizar un tratamiento antipirético solo en los pacientes en los que la fiebre en sí puede ser nociva o cuando al reducirla se produce un alivio significativo, debido a que la fiebre es un mecanismo fisiológico de protección. Los AINE disminuyen la fiebre en la mayoría de casos, excepto a los cambios por variación circadiana, deporte o temperatura ambiental.

Los análisis comparativos de la repercusión de los AINE tradicionales y los inhibidores selectivos de la COX-2 indican que la COX-2 es la fuente dominante de PG que media el aumento de temperatura desencadenado por la administración de lipopolisacárido bacteriano. Esto es compatible con la eficacia clínica antipirética de las dos subclases de AINE (Goodman y Gilman, 2011, p. 971).

Efecto antiagregante plaquetario

Gracias al efecto antiagregante plaquetario, el ácido acetilsalicílico se utiliza para la prevención secundaria y a largo plazo de la aparición de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales; en contra de dicho beneficio, se pueden presentar también casos de hemorragias, en especial en pacientes que reciban otros tratamientos que afecten la coagulación sanguínea (Flórez, 2014, p. 352).

De esta manera se manifiesta el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, disminuyendo el riesgo de episodios vasculares graves en pacientes con factores de riesgo adicionales en 20 a 25 %. Las dosis bajas tienen la misma efectividad cardioprotectora que las dosis altas, pero con la ventaja de representar menor riesgo de aparición de efectos adversos a nivel gástrico (Goodman y Gilman, 2011, p. 971).

Efecto uricosúrico

El efecto uricosúrico se presenta mediante el favorecimiento por parte del fármaco, de la eliminación renal de ácido úrico, para así reducir los niveles plasmáticos del mismo, responsables de la fisiopatología de la gota. Este efecto farmacológico no es compartido por todos los AINE, a pesar de esto, no se limita la utilidad de AINE como la indometacina en el alivio de los ataques agudos de gota, ya que a dosis altas, es beneficiosa su acción analgésica y antiinflamatoria (Flórez, 2014, p. 352).

Otros efectos de los AINE

A continuación, se exponen otras aplicaciones terapéuticas de los AINE, señaladas por los autores Goodman y Gilman (2011), las cuales, al igual que los efectos descritos, son de relevancia clínica y motivo de investigaciones actuales que pretenden ampliar los conocimientos de manera que sea posible el máximo provecho de estos fármacos.

Sistema circulatorio fetal

Las prostaglandinas están ampliamente involucradas en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso, por tal razón, la indometacina, el ibuprofeno y otros AINE tradicionales se han utilizado para ser administrados en niños recién nacidos con el objetivo de cerrar el conducto que no tiene permeabilidad apropiada. Se ha observado que ambas isoformas de la COX parecen estar implicadas en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso en fetos de corderos. Sin embargo, no se conoce aún cuál de las isoformas o si ambas, participan

en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto fetal *in utero* en los humanos (Goodman y Gilman, 2011, p. 972).

La indometacina utilizada como tratamiento profiláctico para prevenir alteración del conducto arterioso genera beneficios como reducción de la incidencia, de la necesidad de cierre quirúrgico y de la hemorragia pulmonar severa. Este fármaco se ha utilizado desde 1976 como la primera línea de tratamiento para el cierre farmacológico del ducto, mostrando resultados positivos entre un 70-90 % de los recién nacidos sometidos al tratamiento. Además, se ha determinado que la eficacia del ibuprofeno es similar a la indometacina para el cierre farmacológico del conducto (Ruiz, Gómez, Párraga, Tejero y Guzmán, 2008, p. 357).

Mastocitosis sistémica

La mastocitosis sistémica corresponde a un trastorno caracterizado por un exceso de células cebadas a nivel de medula ósea, sistema reticuloendotelial, tubo digestivo, piel y huesos. La prostaglandina PGD₂ es ampliamente liberada por los mastocitos, además es la responsable de los episodios graves de rubor, vasodilatación e hipotensión que acompañan a la enfermedad. Este efecto ha demostrado ser resistente al tratamiento con antihistamínicos, por lo que se ha optado por utilizar ácido acetilsalicílico o ketoprofeno para aliviar los síntomas (Goodman y Gilman, 2011, p. 972).

Tolerabilidad de la niacina

La administración de altas dosis de niacina (ácido nicotínico) ha demostrado ser eficaz para la reducción de los niveles séricos de colesterol, genera una reducción de la lipoproteína de baja densidad y un aumento de la lipoproteína de alta densidad; no obstante, la administración de niacina no es bien tolerada, al producir una rubefacción muy intensa, lo que limita su uso. No obstante, este efecto de rubefacción involucra a la PGD₂, la cual se puede inhibir efectivamente con la administración de ácido acetilsalicílico (Goodman y Gilman, 2011, p. 972).

Síndrome de Bartter

Este síndrome corresponde un trastorno poco frecuente caracterizado por alcalosis metabólica hipopotasiémica hipoclorémica con presión arterial normal e hiperplasia del aparato yuxtglomerular, que conllevan a síntomas como fatiga, debilidad muscular, diarrea y deshidratación (Goodman y Gilman, 2011, p. 972). No se cuenta con un tratamiento definido con exactitud para este síndrome, sin embargo, la fisiopatología ha demostrado la utilidad de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas tanto a nivel renal como sistémico, de manera que los AINE resultan ser de utilidad (López, Jaimes y Galvis, 2011, pp. 201-202).

La indometacina es el fármaco que más se ha utilizado para tratar el síndrome de Bartter, incluso se emplea como fármaco de elección para iniciar por presentar mayor eficacia y, además, es bien tolerada por los infantes. Por otra parte, se ha utilizado el ibuprofeno y otros fármacos como el ketoprofeno y el ácido acetilsalicílico. Es necesario mencionar la importancia de emplear estos fármacos con mucha precaución en niños recién nacidos por el riesgo de presentar enterocolitis y efectos nefrotóxicos (López *et al.*, 2011, pp. 201-202).

Quimioprevención del cáncer

Según estudios epidemiológicos, el uso frecuente de ácido acetilsalicílico se ha relacionado con una disminución de hasta un 50 % del riesgo de aparición de neoplasias malignas a nivel de colon; incluso se han hecho observaciones al respecto con el uso de los AINE en otras neoplasias malignas. Diversos estudios han permitido establecer que hay una sobreexpresión de COX-2 en el 85-95 % de pacientes con cáncer colorrectal, de forma que la inhibición de la COX previene el desarrollo posterior de cáncer (Zubiaurre y Bujanda, 2011, p. 339)

No es posible demostrar directamente el potencial del AAS en la prevención de la aparición del cáncer colorrectal pues el período de latencia que existe antes del desarrollo del cáncer suele ser bastante prolongado; incluso, a pesar de que se ha observado la relación del AAS con la reducción en la incidencia de aparición del cáncer, aún no se cuenta con datos confiables acerca de

la dosis y el período en que debe administrarse el fármaco para tales efectos (Zubiaurre y Bujanda, 2011, pp. 337-339).

Diversas investigaciones señalan que los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 exhiben un efecto anticancerígeno más marcado en comparación con los AINE tradicionales en el caso del cáncer de colon en ratas, ya que estos fármacos inhiben el desarrollo de los tumores. Este fenómeno se explica porque las PG sintetizadas por la COX-2 son capaces de modular la síntesis de factores angiogénicos en las células cancerosas del colon, de manera que estas inducen el desarrollo de vasos sanguíneos que mantienen el aporte al tumor, logrando que este sea viable (Quiñonez, González, Infante, Erosa y Sánchez, 2009, p.3)

Debido al mecanismo explicado, es posible comprender el papel terapéutico de los AINE en este tipo de cáncer, pues al bloquear el proceso de angiogénesis mediante la inhibición de la COX-2 en las células alteradas del colon, evitan que el tumor tenga la capacidad de crecer y recibir aporte sanguíneo que le permita avanzar el proceso canceroso (Quiñonez *et al.*, 2009, p.3).

Tabla 1. Efectos frecuentes generales de los AINE

Sistema	Manifestaciones
Digestivo	Dolor abdominal Náusea Diarrea Anorexia Erosiones/úlceras gástricas Anemia Hemorragia del tubo digestivo Perforación/obstrucción
Plaquetas	Inhibición de la activación de plaquetas Propensión a las equimosis Más riesgo de hemorragia
Renal	Retención de sal y agua Edema, agravamiento de la disfunción renal en pacientes con nefropatías, cardiopatías y cirróticos Menos eficacia de antihipertensivos Menos eficacia de diuréticos Menos excreción de urato (sobre todo con ácido acetilsalicílico) Hiperpotasemia
Cardiovascular	Cierre del conducto arterioso Infarto del miocardio

	Apoplejía Trombosis
Sistema nervioso central	Cefalea Vértigo Mareos Confusión Hiperventilación (salicilatos)
Útero	Prolongación de la gestación Inhibición del trabajo de parto
Hipersensibilidad	Rinitis vasomotora Edema angioneurótico Asma Urticaria Rubefacción Hipotensión Choque

Fuente: Goodman y Gilman, 2011, p. 973.

Farmacocinética

Los AINE presentan gran diversidad química, por lo que se clasifican en diferentes grupos y, por tanto, sus características farmacocinéticas difieren unos de otros. Todos estos fármacos se caracterizan por ser ácidos orgánicos débiles cuando son administrados, excepto la nabumetona, la cual es un profármaco del tipo cetona que posteriormente se degrada para formar el fármaco activo que es ácido. Por lo general, estos fármacos son bien absorbidos y su biodisponibilidad no es muy modificada por la ingestión concomitante de alimentos (Katzung, 2013, p. 636). La biodisponibilidad oral es mayor al 80 % en la mayoría de los casos (Flórez, 2014, p. 355).

Los AINE se absorben con rapidez tras su administración oral y alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas alrededor de las 2 a 3 horas siguientes. La absorción puede ser afectada por la coadministración de antiácidos, los cuales son prescritos con frecuencia junto con los AINE, retrasando la absorción, mas no reducen significativamente la misma. “La mayor parte de los estudios de interacción que se llevan a cabo con inhibidores de la bomba de protones indican que es improbable que ocurran cambios relevantes en la cinética de los AINE” (Goodman y Gilman, 2011, p. 965).

En cuanto al metabolismo, algunos de los AINE sufren mecanismos de fase I y luego mecanismos de fase II; también están los que se degradan mediante glucuronización directa, proceso correspondiente a la fase II. El metabolismo se da en especial a través de las familias de enzimas P450 CYP3A o CYP2C a nivel hepático (Katzung, 2013, p. 636). El paracetamol sufre un poco de metabolismo durante el proceso de absorción. Además, otra singularidad corresponde al ácido acetilsalicílico, el cual empieza a acetilar las plaquetas tan solo a unos minutos de su llegada a la circulación presistémica (Goodman y Gilman, 2011, p. 965).

La vía primordial de excreción es la renal, casi todos los fármacos de este grupo tienen diferentes niveles de excreción y resorción biliares, es decir, de circulación enterohepática (Katzung, 2013, p. 636). En general la excreción por vía urinaria en forma activa es bastante baja (Flórez, 2014, p. 355). Por otra parte, la unión a proteínas es alta para la mayoría de los AINE, con frecuencia se unen a la albumina en alrededor de un 98 % (Katzung, 2013, p. 636).

La unión a las proteínas del plasma, por lo general, es dependiente de la concentración y es posible alcanzar grados de saturación a altas concentraciones. Por tal motivo, existe el potencial de que diversos trastornos que afectan la concentración de proteína plasmática generen un aumento de la fracción libre del fármaco, el cual aumenta el riesgo de la aparición de efectos tóxicos. Incluso los AINE tienen la capacidad potencial de desplazar a otros fármacos cuando compiten por los mismos puntos de unión (Goodman y Gilman, 2011, p. 965).

En lo que respecta a las concentraciones originadas tras la administración de los AINE, se ha detectado que las más elevadas se presentan en el torrente circulatorio a causa de la alta unión a las proteínas; luego se pueden encontrar en el hígado, bazo y médula ósea. Incluso se han encontrado concentraciones importantes en compartimentos con ambientes de carácter ácido, como en el caso de los tejidos con procesos inflamatorios, el tracto gastrointestinal superior y los túbulos colectores renales (Flórez, 2014, p. 355).

Es posible encontrar concentraciones de AINE en el líquido sinovial posterior a la administración repetida. Según los autores Goodman y Gilman (2011), “genera concentraciones en el líquido sinovial del orden de la mitad de la concentración plasmática (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, piroxicam). Algunas sustancias alcanzan concentraciones sinoviales similares a (es

decir, indometacina) o incluso superiores a (es decir, tolmetina) las concentraciones plasmáticas” (p. 965). Inclusive, en su mayoría los AINE alcanzan concentraciones suficientemente efectivas a nivel del sistema nervioso central (SNC) para generar efecto analgésico central.

Farmacodinamia

De acuerdo con Oscanoa y Lizaraso (2015):

En 1991 se demostró la existencia de dos isoformas de COX, a los cuales se les denominó COX-1 y COX-2, ambos son codificados por diferentes genes, tienen estructuras químicas similares, tienen 60% de concordancia en la secuencia de aminoácidos y patrones singulares de expresión (p. 64).

La COX-1 se denomina como la isoforma constitutiva, lo cual significa que se expresa sin necesidad de algún estímulo específico en muchos de los tejidos del cuerpo; por otra parte, la COX-2 es inducida cuando ocurren procesos que involucran inflamación. Por tanto, la COX-1 posee funciones relevantes a nivel fisiológico como lo es la protección a la mucosa gástrica, control del flujo sanguíneo renal, homeostasis, respuesta inmune, pulmonar, sistema nervioso central, cardiovascular y funciones reproductivas.

Según los autores indicados, “la COX-2 producida por estimulación inflamatoria, a su vez causado por diversos productos endógenos como citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento; originan prostaglandinas” (Oscanoa y Lizaraso, 2015, p. 64). Las prostaglandinas están involucradas en la aparición de los síntomas vinculados con la inflamación como lo son el desarrollo de edema, rubor, fiebre e hiperalgesia. Además, la COX-2 se expresa también en las células vasculares endoteliales normales, generando que se secreten prostaciclina en respuesta al daño endotelial (Oscanoa y Lizaraso, 2015, p. 64).

Los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 se caracterizan por no afectar la función de las plaquetas a las dosis de uso común; en pruebas realizadas con sangre total humana, se ha observado que el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, indometacina, piroxicam y sulindaco son un poco más eficaces para inhibir la COX-1. La eficacia de los inhibidores selectivos COX-2 es

comparable a la de los otros AINE, con la ventaja de que ofrece mayor seguridad gastrointestinal, sin embargo, se ha determinado que pueden aumentar la incidencia de aparición de edema e hipertensión (Katzung, 2013, p. 637).

Katzung (2013) explica que dentro de sus acciones, los AINE disminuyen la sensibilidad de los vasos sanguíneos a sustancias como la bradicinina y la histamina, alteran la producción de linfocinas por los linfocitos T y eliminan la vasodilatación que ocurre durante la inflamación. También, estos fármacos son capaces de irritar la mucosa gástrica relacionándose en algunos casos a la aparición de úlceras y hemorragias gastrointestinales.

Por otra parte, se ha demostrado nefrotoxicidad, la cual se debe a “la interferencia con la autoregulación del riego sanguíneo renal que es dirigida por las prostaglandinas” (p. 638). Asimismo, es posible que se presenten casos de hepatotoxicidad. A pesar de la eficaz inhibición de la inflamación, los AINE no detienen la evolución de los trastornos artríticos. Finalmente, algunos estudios señalan que varios fármacos de este grupo podrían reducir la incidencia de cáncer de colon al ser consumidos de forma crónica, sin embargo, no se conocen los mecanismos que median este efecto (Katzung, 2013, p. 638).

Clasificación de los AINE

Los AINE se clasifican basándose en su estructura química y principales características (Flórez, 2014, p. 356), a continuación se describen las generalidades de los grupos.

Salicilatos

Estos fármacos presentan como núcleo fundamental el ácido salicílico. Los compuestos de este grupo que tienen utilidad terapéutica son el resultado de síntesis en las que se han utilizado diferentes estrategias de modificación de la molécula. La modificación es necesaria debido a que el ácido salicílico es muy irritante y solo podía utilizarse de forma externa.

El fármaco que destaca es el ácido acetilsalicílico, un éster de ácido acético. Las características farmacocinéticas de los salicilatos son variables ya que la dosificación y duración del tratamiento es dependiente del uso ya sea como antiagregante o como analgésico–antipirético, también exhibe metabolismo saturable por lo que se afecta la semivida de manera dosis dependiente (Flórez, 2014, pp. 355-357).

Derivados de para-aminofenol

Este grupo es derivado de la anilina. El paracetamol es el más utilizado, corresponde al metabolito activo de la fenacetina, la cual debió ser retirada del mercado por estar relacionada con la nefropatía analgésica. Este fármaco no corresponde a un AINE estrictamente, al no poseer actividad antiinflamatoria; a pesar de esto, es un analgésico y antipirético eficaz, comparable con el efecto del ácido acetilsalicílico (Flórez, 2014, p. 360).

El paracetamol se puede encontrar en combinaciones a dosis fijas que contienen, además, analgésicos narcóticos y no narcóticos; cafeína; fármacos para cefalea vascular, para dormir o para el tratamiento de odontalgias; antihistamínicos; antitusivos; expectorantes; descongestionantes y otras combinaciones destinadas principalmente al tratamiento de la gripe y el resfriado (Goodman y Gilman, 2011, p. 982).

Pirazolonas

En este grupo, el metamizol destaca por su efecto analgésico y antipirético, su acción analgésica es dosis dependiente y, adicionalmente, tiene una ligera acción relajante de la musculatura lisa, característica que lo posiciona como elección en casos de dolor tipo cólico, ya sea solo o en combinación con fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos (Flórez, 2014, p. 361).

Derivados de ácido acético

Dentro de la clasificación de los derivados del ácido acético, se identifican distintas series de derivación: del ácido indolacético como la indometacina, del ácido pirrolacético el ketorolaco y

del ácido fenilacético el diclofenaco. Todos ellos comparten sistemas cíclicos como anillos indólicos, pirrólicos o fenilos. En el caso de la indometacina, su empleo ha sido limitado debido a su toxicidad, sin embargo, en la actualidad se continúa utilizando (Flórez, 2014, p. 363).

Derivados del ácido antranílico

También conocidos como fenamatos, presentan propiedades farmacológicas similares a las de los demás grupos, aunque tienen menor acción sobre la agregación plaquetaria que otros AINE. No exhiben características ventajosas en comparación con los otros AINE y pueden generar efectos adversos más específicos para este grupo como lo es la aparición de diarrea (Flórez, 2014, p. 366).

Derivados del ácido propiónico

Estos fármacos constituyen el grupo de AINE más utilizados, son derivados del ácido fenilpropiónico y se caracterizan por ser bastante homogéneos a nivel farmacológico, a pesar de tener estructuras químicas diferentes. Todos estos fármacos poseen las acciones terapéuticas que caracterizan a los AINE: analgésica, antipirética, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria y difieren unos de otros básicamente en su comportamiento farmacocinético (Flórez, 2014, p. 362).

Oxicanes

Los oxicanes corresponden a ácidos enólicos, conocidos como AINE de vida media larga, con la facilidad de ser administrados en una sola toma diaria, siendo ideales para el tratamiento de procesos crónicos (Flórez, 2014, p. 365). En general actúan mediante inhibición no selectiva de la COX, aunque particularmente el meloxicam ha demostrado una selectividad moderada a la COX-2 comparable a la del celecoxib (Goodman y Gilman, 2011, p. 989).

Selectivos de la COX-2 (diarilheterociclicos)

Al inicio del uso de este grupo de fármacos, se destacaba la característica de disminuir los efectos secundarios de mayor incidencia para los demás AINE, la toxicidad gastrointestinal y renal y los trastornos hemorrágicos, y además mantener la acción analgésica y antiinflamatoria de los AINE clásicos. Demostraron ser menos agresivos a nivel gástrico, pero no inocuos. Además, con el uso se dio a conocer sus efectos adversos importantes a nivel cardiovascular. Este grupo no posee propiedades antiagregantes plaquetarias ni uricosúricos (Flórez, 2014, p. 366).

Otros AINE

Nimesulida

La nimesulida corresponde a un compuesto de sulfonanilida, caracterizado por exhibir una acción selectiva sobre la COX-2 similar a la del celecoxib, a través de análisis de sangre entera. También, es capaz de producir efectos como la inhibición de la activación del neutrófilo, disminución en la producción de citosina y enzimas degradativas e incluso se plantea la posible activación de los receptores del glucocorticoide. Se utiliza como analgésico, antipirético y antiinflamatorio; destaca el riesgo de hepatotoxicidad (Goodman y Gilman, 2011, p. 992).

Tabla 2. Clasificación química de los AINE

Clasificación	Fármacos
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico
Derivados de para-aminofenol	Paracetamol
Pirazolonas	Metamizol

Derivados de ácido acético	Indometacina Sulindaco Etodolaco Ketorolaco Diclofenaco
Derivados del ácido antranílico	Ácido mefenámico
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno Dexibuprofeno Naproxeno Ketoprofeno Flurbiprofeno Loxoprofeno Dexketoprofeno
Oxicanes	Piroxicam Meloxicam
Selectivos de la COX -2 (diarilheterocíclicos)	Celecoxib Parecoxib Etoricoxib
Otros AINE	Nimesulida

Fuente: Flórez, 2014, pp. 356; Goodman y Gilman, 2011, p. 992.

Nota: Elaboración propia.

Interacciones farmacológicas

Debido a la amplia participación de las prostaglandinas en diversas funciones fisiológicas, es de esperar que los AINE, mediante la inhibición de estas, causen diversas interacciones farmacológicas, tanto en las propiedades farmacocinéticas como las farmacodinámicas. A continuación, se describen algunas de las interacciones más importantes de los AINE con otros fármacos extensamente utilizados.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, dentro de sus efectos, se encargan de impedir la degradación de cininas que estimulan la producción de prostaglandinas, de manera que los AINE pueden afectar la eficacia de estos fármacos al evitar la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y natriuréticas. Otro proceso de interacción se debe a la hiperpotasemia ya que podría generar bradicardia que conlleve a síncope, más que todo en ancianos, hipertensos, diabéticos o con cardiopatía isquémica (Goodman y Gilman, 2011, p. 976).

Por otra parte, se puede presentar un aumento en el riesgo de sufrir complicaciones en el sistema gastrointestinal ya sea por incremento de la frecuencia o de la gravedad, debido a la asociación de AINE con corticoesteroides o con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Asimismo, se pueden potenciar los efectos adversos de carácter hemorrágico como consecuencia de la administración concomitante de AINE con warfarina, tanto por la alteración de la función de las plaquetas como por interferir con el metabolismo de la warfarina (Goodman y Gilman, 2011, p. 976).

Los AINE se unen en altas proporciones a las proteínas plasmáticas por lo cual pueden desplazar a otros fármacos de sus puntos de unión con la proteína. Algunos casos frecuentes se manifiestan con la warfarina, los hipoglucemiantes derivados de la sulfonilurea y el metotrexato. En estos casos es necesario ajustar las dosis para evitar la toxicidad. Para el litio, pueden ocurrir situaciones en las que se reduce la excreción renal generando toxicidad o se disminuye la concentración de este (Goodman y Gilman, 2011, p. 976).

Contraindicaciones

Para seguridad del paciente, es vital identificar las situaciones o condiciones ya sean patológicas o fisiológicas que constituyen una contraindicación directa para la administración de los AINE, ya que en ciertos casos el uso inadecuado de estos fármacos puede agravar el estado de salud del paciente, en especial cuando presentan patologías crónicas de base, poniendo en grave riesgo la vida del mismo. Por tal motivo, a continuación se enlistan las principales contraindicaciones generales de este grupo farmacológico, según una recopilación de los autores Goodman y Gilman (2011) y Rosenfeld y Loose (2015):

- Individuos con hepatopatía crónica.
- Salicilatos en pacientes niños y adultos jóvenes menores de 20 años de edad con fiebre relacionada a enfermedad vírica debido a la alta incidencia de síndrome de Reye, vinculada con la administración de AINE en estos pacientes.
- Pacientes con úlcera gástrica o duodenal activas o con sangrados digestivos.
- Hipersensibilidad.

- Compromiso del sistema renal o cardiovascular severos.
- Pacientes con trastornos hemorrágicos como hipotrombinemia, hemofilia, hepatopatía y deficiencia de vitamina K.
- Pacientes anticoagulados.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia por riesgo de hemorragia posparto y cierre prematuro del conducto arterioso fetal.
- Uso concomitante de AINE tradicionales o selectivos de la COX-2 con el ácido acetilsalicílico por aumento del riesgo de aparición de efectos secundarios gastrointestinales.
- Uso de dosis altas en ancianos debido a los cambios en la farmacocinética asociados al envejecimiento, como reducción de la depuración por cambios en el metabolismo hepático, disminución de la capacidad de unión a fármacos por parte de la albumina y reducción de las defensas de la mucosa gástrica.

Efectos adversos generales

Lorenzo *et al.* (2009) señala que “desde el punto de vista de la farmacología terapéutica, la toxicología medicamentosa se ocupa del estudio de las reacciones adversas (RAM) y de las enfermedades ocasionadas por los medicamentos” (p. 9). Los autores Goienetxe, Garrido y Lizaso (s.f.) mencionan que los efectos adversos se pueden definir como "el efecto indeseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas, diagnósticas o profilácticas" (p. 1).

A pesar de las diferencias a nivel estructural y químico de los AINE, estos se caracterizan por presentar una serie de efectos adversos en común, que se dan en mayor o menor medida en cada grupo de estos fármacos. Por lo general, la edad avanzada representa un factor que aumenta el riesgo de aparición de efectos secundarios significativos relacionados al uso de los AINE, por lo cual es necesario utilizar dosis mínimas efectivas en los tratamientos de los adultos mayores. A continuación, se describen las principales reacciones adversas de manera general.

Nivel digestivo

Son los de presentación más frecuente y comprenden desde la aparición de anorexia hasta úlceras gástricas o intestinales. Esta sintomatología puede cursar con náusea, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Las úlceras tienen una prevalencia alrededor de un 15 a 30 % en pacientes que utilizan AINE con frecuencia, presentando úlceras de diversa complejidad, ya sean aisladas o múltiples y pueden o no complicarse con hemorragia, perforación u obstrucción. Además, el riesgo se potencia en casos de infección por *Helicobacter pylori*, consumo elevado de alcohol y otros factores de riesgo para daño de la mucosa gástrica.

En el caso de los AINE selectivos de la COX-2, poseen menor tendencia a generar la aparición de úlceras gástricas que dosis igualmente eficaces de AINE tradicionales. Las lesiones gástricas causadas por AINE pueden presentarse en especial por dos mecanismos. Al inhibir la COX-1 en las células epiteliales gástricas, se disminuyen las prostaglandinas PGI₂ y PGE₂, las cuales se encargan de la citoprotección de la mucosa mediante la inhibición de la secreción ácida del estómago e intensificación del flujo sanguíneo a la mucosa, favoreciendo la secreción de moco citoprotector intestinal.

El estómago se torna más susceptible a lesiones por la disminución de las prostaglandinas, independientemente de la vía de administración del fármaco, ya sea oral, parenteral o transdérmica. El segundo mecanismo involucrado se caracteriza por la aparición de ulceraciones por irritación local por el contacto directo del fármaco con la mucosa gástrica tras la administración oral del mismo. En algunos casos se inicia un tratamiento preventivo de la aparición de úlceras gástricas o duodenales mediante la coadministración del análogo de la PGE₁ o de inhibidores de la bomba de protones (Goodman y Gilman, 2011, pp. 973-974).

Embarazo y lactancia

Los AINE pueden causar una prolongación de la gestación, debido a que previo al parto se presenta una inducción de la expresión miometrial de la COX-2 y durante el parto aumentan considerablemente las concentraciones de PGE₂ y PGE_{2α}. Incluso, debido a este efecto se ha

utilizado la indometacina para evitar el parto prematuro, a pesar de no estar aprobada por la FDA dicha aplicación. Por otra parte, el uso de AINE en las etapas finales del embarazo puede aumentar el riesgo de hemorragias posparto. Es vital considerar siempre el posible riesgo fetal en casos de parto prematuro y con mayor razón cuando hay hipertensión inducida por el embarazo (Goodman y Gilman, 2011, p. 975).

Hipersensibilidad

La intolerancia a los AINE puede aparecer en forma de reacciones cutáneas como urticaria, angioedema o ambas, o como reacciones respiratorias incluyendo rinitis y broncoespasmo (Cardona, Ramírez, Reina, Escobar y Morales, 2009, p. 182). Las reacciones de hipersensibilidad pueden tener origen inmunológico, aunque estos casos son poco frecuentes. Las reacciones de carácter no inmunológico son más comunes, sin embargo, son clínicamente indistinguibles de las inmunológicas, estas se relacionan con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y la sensibilidad individual especial (Flórez, 2014, p. 355).

Se ha demostrado que la utilización de AINE no selectivos, como la aspirina o el ibuprofeno, puede desencadenar ataques de asma en 1 de cada 10 adultos asmáticos. Es preferible entonces evitar el uso de los AINE en individuos asmáticos (Coleman y Chai, 2014, p.128). La incidencia de asma inducida por intolerancia a la aspirina es baja en la población adulta sana, siendo alrededor de 4 %, pero esta puede aumentar hasta un 8 a 12 % en pacientes asmático (Bozimowski, 2015, p. 428).

Nivel hematológico

Estas reacciones aparecen con poca frecuencia y la mayoría de ellas se vincula con fenómenos que involucran procesos inmunitarios. Estas pueden estar asociadas a los efectos farmacológicos de los AINE o a alguna condición especial del paciente. Las reacciones hematológicas reportadas para los AINE incluyen agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica y trombocitopenia (Flórez, 2014, p. 355).

El metamizol es un fármaco muy relacionado con estos efectos, a pesar de que la incidencia de agranulocitosis por metamizol es bastante rara; en alrededor de un caso por un millón de pacientes, el riesgo relativo que representa aparenta ser mayor que con otros AINE. Por otra parte, el riesgo de anemia aplásica con pirazonas es bajo (Flórez, 2014, p. 362).

Síndrome de Reye

Gracias a la evidencia epidemiológica, se observó una relación entre el uso del ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye, lo cual provocó que este fármaco fuera contraindicado en niños y adultos jóvenes menores de 20 años de edad que presentaran fiebre vinculada a enfermedades víricas. Este síndrome se caracteriza por ser grave y a veces letal, iniciando con una encefalopatía aguda, alteraciones de la función hepática con infiltración adiposa del hígado y otras vísceras (Goodman y Gilman, 2011, p. 975).

Cardiotoxicidad

Definición

La cardiotoxicidad comprende un amplio grupo de alteraciones a nivel del sistema cardiovascular, las cuales pueden estar relacionadas a diferentes sustancias, sean estas medicamentosas o no. La toxicidad puede estar mediada por variedad de mecanismos, los cuales pueden afectar el funcionamiento del sistema por medio de alteraciones en la frecuencia de contracción, ritmo, riego sanguíneo del miocardio y otros factores, los cuales comprometen la funcionalidad total del sistema cardiovascular (Salazar, Palacio y Rodríguez, 2011, p. 101).

Según Salazar *et al.* (2011), “la mayoría de las sustancias con potencial cardiotóxico se utilizan comúnmente como medicamentos benéficos para la salud de los pacientes, pero en dosis o escenarios clínicos inadecuados pueden resultar potencialmente lesivas para el sistema cardiovascular” (p. 101), resaltando la importancia de efectuar una exhaustiva revisión de la historia clínica del paciente previo a la instauración de cualquier tratamiento.

Mecanismo

En el caso de los AINE, en los estudios clínicos se ha determinado que el grupo de los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 tienen un mecanismo importante por el cual son propensos a generar graves efectos a nivel de cardiotoxicidad, por tal motivo se describe a continuación el mecanismo involucrado en estos efectos (Salazar *et al.*, 2011, p. 108). Cabe mencionar que, según investigaciones, el riesgo cardiovascular se puede relacionar a todos los AINE, sin embargo, presentan diferencias entre ellos (Oscanoa, 2015, p. 67).

La acción cardioprotóxica de los AINE selectivos de la COX-2 se debe a que favorecen la síntesis del tromboxano A₂, el cual origina un estado protrombótico exacerbado por la inhibición de la PGI₂, prostaglandina que en condiciones normales se encarga de inhibir la agregación plaquetaria y proporcionar vasodilatación. Parece necesario enfatizar en el hecho de que la toxicidad es dependiente de la dosis administrada, así como de la duración del tratamiento; además, no existe evidencia de que el ácido acetilsalicílico proporcione algún grado de protección frente a estos efectos (Salazar *et al.*, 2011, pp. 108-109).

Por otra parte, se ha determinado que el uso concomitante del AAS con otros AINE no selectivos, por ejemplo, ibuprofeno y naproxeno, conlleva a una disminución en el nivel de inhibición de la COX-1 en las plaquetas, pues estos fármacos estarían interfiriendo en la interacción del AAS con el sitio de unión de la COX-1, bloqueando así el efecto cardioprotector del AAS, representando entonces un incremento en el riesgo de aparición de problemas a nivel cardiovascular (Kapoor, 2008, p. 1).

Efectos

Un efecto cardioprotóxico relevante de estos medicamentos es la instauración de eventos isquémicos miocárdicos. Al manifestarse alteraciones que impiden el correcto aporte sanguíneo al miocardio, se producen consecuencias como alteración en el equilibrio de demanda y entrega de oxígeno al sistema, lo que conlleva a un infarto agudo de miocardio, angina de pecho,

vasoconstricción coronaria o incluso lesiones crónicas isquémicas que conducen a falla cardíaca grave (Salazar *et al.*, 2011, p. 101).

También se han descrito casos de hipertensión arterial por daño de la función endotelial y de la función renal producido, como ya se explicó, por la inhibición de la acción vasodilatadora de la PGI₂, que lleva al desarrollo de falla cardíaca congestiva y arritmias (Salazar *et al.*, 2011, p. 108).

Nefrotoxicidad

Definición

La nefrotoxicidad comprende la afectación renal por tóxicos, la cual se caracteriza ya sea por alteraciones a nivel de la función o de la estructura del sistema renal; esta se puede presentar por la acción de diversas sustancias y puede tratarse de toxicidad directa o mediada por los metabolitos relacionados. Los riñones sufren de una susceptibilidad alta al daño a causa de los diferentes fármacos ya que el sistema renal representa una importante vía de eliminación de fármacos del organismo (Calderón *et al.*, 2010, p. 82).

Las principales alteraciones que se producen en el riñón se pueden clasificar según su histopatología en: enfermedad túbulo-intersticial, enfermedad glomerular y enfermedad vascular, las cuales van a tener diferentes manifestaciones clínicas de acuerdo a la región del riñón alterada (Calderón *et al.*, 2010, p. 82).

Los AINE se han clasificado como agentes causantes de nefrotoxicidad que conllevan a efectos tanto agudos como crónicos en la función de los riñones. A pesar de que los efectos biológicos a largo plazo de estos fármacos, como la retención hidrosalina, edema y fallo renal agudo, están bien documentados, en la actualidad no se cuenta con suficientes datos científicos que reporten la seguridad de los AINE en pacientes que los requieran de forma crónica o aquellos que presentan un daño a nivel renal concomitante con otra patología que deba tratarse con estos fármacos (Gooch *et al.*, 2007, p. 280).

Mecanismo

Las sustancias nefrotóxicas cuentan con dos mecanismos generales de daño, el daño directo se presenta cuando la sustancia tiene interacción con componentes de la membrana plasmática o ingresa al citoplasma de las células renales, causando la activación de mecanismos de daño celular. El mecanismo indirecto es la reducción de la tasa de filtrado glomerular, por ejemplo, por la inhibición de las PG, lo que origina vasoconstricción de la arteriola aferente (García, 2011, p. 48).

La COX-1, a través de las prostaglandinas, está involucrada en el mantenimiento de las funciones fisiológicas del sistema renal, pues estas se encargan de dilatar la vasculatura renal, disminuir la resistencia vascular y aumentar la perfusión renal. Estas acciones resultan en la redistribución del flujo renal de la corteza renal a las nefronas ubicadas en la zona intramedular. Por esto, al inhibirse las prostaglandinas, se afectaría la perfusión renal, disminuyéndola, lo que conlleva a vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y, según la gravedad, hasta insuficiencia renal aguda (Oscanoa y Lizaraso, 2015, p. 68).

Los AINE poseen además acción hipertensora, la cual se explica mediante mecanismos renales ya que al reducir los efectos de las prostaglandinas en los riñones, se provoca disminución de la diuresis, natriuresis y kaliuresis, no se da inhibición de la hormona antidiurética (ADH) ni tampoco la reabsorción de Cl⁻, produciendo un aumento en la retención de sodio y agua. Dado la presencia de dicho mecanismo de los AINE, se ha observado el incremento de la presión arterial al cabo de algunas semanas de uso de uno de estos fármacos, aunque la intensidad varía en dependencia del fármaco utilizado (Barahona y Monge, 2011, pp. 44-45).

Estos fármacos disminuyen la liberación de renina mediada por las prostaglandinas, reducen la síntesis de aldosterona y así se genera una disminución en la excreción de potasio. En este sentido, existen mayores probabilidades de presentar hipercalemia en los pacientes que utilicen también suplementos de potasio, fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos ahorradores de potasio o aquellos con daño renal previo, insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus (Batlouni, 2010, p. 541).

Efectos

Los efectos a nivel renal mediados por la inhibición de las prostaglandinas corresponden a la retención de sodio y agua, lo cual conlleva a trastornos hidroelectrolíticos y a la presencia de edemas, aunque suelen ser leves y poco sintomáticos. Por lo general, los efectos adversos renales son de carácter reversible al discontinuar el uso del fármaco, sin embargo, en casos en los que coexiste alguna alteración previa el daño renal, puede alcanzar disfunción renal aguda, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y necrosis papilar renal (Batlouni, 2010, pp. 540-541).

Hepatotoxicidad

Definición

De acuerdo con Fernández (2015), “La hepatotoxicidad es un daño al hígado producido por una disfunción del órgano causada por la exposición a un medicamento u otro agente no infeccioso” (p. 1). El hígado es un órgano muy involucrado en el metabolismo de la mayoría de sustancias, lo cual lo coloca en una posición de riesgo en lo que respecta a sufrir efectos adversos derivados de dichas sustancias.

Estas reacciones adversas que afectan al hígado son más difíciles de definir, por lo que dicho concepto ha sido establecido por reuniones de consenso e incluye, al menos, una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos: 1) aumento de alanino aminotransferasa superior a dos veces el límite alto de la normalidad, 2) aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad, 3) aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad (Tejada, 2010, p. 178).

Fernández (2015) menciona que las lesiones hepáticas se pueden clasificar como hepatocelulares cuando ocurre una elevación predominante de los niveles de alanino aminotransferasa al inicio o puede ser colestásica cuando sucede una elevación inicial y

predominante de la fosfatasa alcalina. Sin embargo, esta clasificación de las lesiones no es excluyente pues algunos fármacos muestran un patrón de lesión mixto. El autor citado hace referencia a un artículo publicado en *New England Journal of Medicine*, en el cual se indica que los AINE son capaces de producir lesiones hepatocelulares (p. 2).

Mecanismo

La mayoría de los efectos adversos a nivel hepático derivados de los AINE se deben a una susceptibilidad individual y son reacciones idiosincrásicas (González, Ordoñez, Feliu, Zamora y Espinosa, 2007, p. 321). Los fármacos pueden comportarse como hepatotoxinas intrínsecas caracterizados por generar toxicidad predecible y dosis dependiente o pueden ser hepatotoxinas idiosincrásicas, lo que conlleva a toxicidad no predecible e independiente de la dosis (Fernández, 2015, p. 4).

En el caso de las hepatotoxinas intrínsecas, la lesión suele relacionarse a los metabolitos tóxicos de las sustancias, los cuales pueden ser radicales libres, moléculas electrofílicas u oxígeno activo. Pueden actuar mediante mecanismos directos como el daño a la membrana celular y de las organelas, causando necrosis; o indirectos mediante la distorsión de moléculas esenciales o el bloqueo de vías metabólicas fundamentales. La hepatotoxicidad idiosincrásica puede estar mediada por idiosincrasia inmunológica o metabólica (Fernández, 2015, p. 4).

Los dos mecanismos de la hepatotoxicidad idiosincrásica son: 1) debido a una anomalía en el metabolismo del compuesto en personas susceptibles, es decir con predisposición genética, que por tal motivo presentan diferencias en la expresión de las enzimas metabólicas por lo que se originan como consecuencia cantidades diferentes de metabolitos tóxicos y 2) debido a una reacción inmunitaria de hipersensibilidad impulsada por el fármaco, provocando que el sistema inmunitario dañe los hepatocitos (Tejada, 2010, p. 180).

Efectos

“Signos y síntomas como fatiga, anorexia, náusea, malestar en el cuadrante superior derecho y orina oscura podrían ser indicativos de inicio de hepatotoxicidad” (Fernández, 2015, p. 3). Por lo general, no se manifiestan síntomas, solo el incremento de las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas; sin embargo, en algunos casos se identifican molestias e hipersensibilidad en el hipocondrio derecho, además, la ictericia manifiesta es poco frecuente. Para algunos AINE se han reportado casos de hepatitis con desenlaces fatales, se ha documentado un aumento de las transaminasas hepáticas a nivel moderado en un 5 a 15 % de los casos y estos incrementos fueron de carácter reversible (Goodman y Gilman, 2011, pp. 980-987).

En el caso del paracetamol, los daños a nivel hepático en adultos pueden aparecer tras la administración de una sola dosis de 10 a 15 g del fármaco, y dosis alrededor de 20 a 25 g o más podrían ser letales. En una intoxicación por paracetamol, se manifiestan en un inicio trastornos gástricos, seguidos de la elevación de las transaminasas plasmáticas. Pasados de dos a cuatro días después de la ingestión de la dosis tóxica, se presenta dolor subcostal derecho, hepatomegalia dolorosa, ictericia y coagulopatía. En casos que no conlleven a la muerte, las lesiones hepáticas son reversibles, las biopsias muestran necrosis centrolobulillar y la zona periportal ilesa (Goodman y Gilman, 2011, p. 983).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se describe la metodología utilizada para la elaboración de la presente investigación, los criterios de inclusión y exclusión empleados para la elección de los artículos y estudios incluidos y las fuentes de obtención de los mismos, así como las categorías de análisis. Además, se detalla el cronograma de actividades usado durante el proceso.

Método

El trabajo correspondió a una investigación bibliográfica, la cual se basó en la utilización de un enfoque cualitativo con diseño fenomenológico. Según los autores Hernández, Fernández y Baptista (2014), “los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos” (p. 7). Los autores mencionan también que “las investigaciones cualitativas se basan más en una lógica y proceso inductivo (explorar y describir, y luego generar perspectivas teóricas)” (Hernández *et al.*, 2014, p. 8).

Por otra parte, de acuerdo con los autores indicados, el diseño fenomenológico consiste en realizar una exploración y descripción y comprender las situaciones comunes que los individuos experimentaron respecto a un determinado fenómeno, es decir, se enfoca “en la esencia de la experiencia compartida” (p. 493); en otras palabras, este diseño busca entender el significado de las diversas experiencias vividas por los individuos.

Fuentes de información

Para la obtención de los artículos y estudios para la investigación, se llevaron a cabo búsquedas en varias bases de datos nacionales como el BINASS y el CIMED, así como en las bibliotecas digitales de universidades nacionales como la Universidad Iberoamericana (UNIBE), la Universidad Latina, la Universidad Hispanoamericana (UH), la Universidad Internacional de las Américas (UIA) y la Universidad de Costa Rica (UCR).

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión abarcaron las especificaciones y contenidos deseables, con los que debieron contar los estudios y artículos para ser utilizados en la investigación, específicamente se incluyeron documentos que poseyeran las siguientes características:

- Idioma inglés o español.
- Publicados en el período comprendido entre los años 2006 a 2017.
- Estudios relacionados con uso de AINE que abarquen los efectos adversos a nivel de cardiotoxicidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.

Criterios de exclusión

Por el contrario, no fueron tomados en cuenta para la realización de la investigación estudios y artículos con las siguientes características:

- Otros idiomas diferentes al inglés o español.
- Fecha de publicación anterior al año 2006.
- Estudios relacionados con el uso de AINE que abarcaran efectos adversos a nivel de otros sistemas que no fueron considerados en los criterios de inclusión, salvo casos en los que aparezca también al menos uno de los siguientes: cardiotoxicidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.
- Estudios y artículos que hicieran referencia a los efectos adversos del acetaminofén, ya que dicho fármaco no comparte las características generales con los demás AINE.

Para esta revisión bibliográfica, los objetos de estudio correspondieron a los artículos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión planteados anteriormente, pues mediante esa selección se obtuvo la información idónea, la cual proporcionó los datos necesarios para la investigación. Con el fin de lograrlo, se efectuó la revisión de un total de 85 artículos, de los cuales, se identificó que 35 artículos cumplían con las especificaciones.

Categorías de análisis

Tabla 3. Categorías de análisis

Categoría de análisis	Definición conceptual
Cardiotoxicidad	La cardiotoxicidad comprende un amplio grupo de alteraciones a nivel del sistema cardiovascular, las cuales pueden estar relacionadas a diferentes sustancias, sean estas medicamentosas o no. La toxicidad puede estar mediada por variedad de mecanismos, los cuales pueden afectar el funcionamiento del sistema por medio de alteraciones en la frecuencia de contracción, ritmo, riego sanguíneo del miocardio y otros factores, los cuales comprometen la funcionalidad total del sistema cardiovascular (Salazar <i>et al.</i> , 2011, p. 101).
Hepatotoxicidad	Según Fernández (2015), “La hepatotoxicidad es un daño al hígado producido por una disfunción del órgano causada por la exposición a un medicamento u otro agente no infeccioso” (p. 1). El hígado es un órgano altamente involucrado en el metabolismo de la mayoría de sustancias, lo cual lo coloca en una posición de riesgo en lo que respecta a sufrir efectos adversos derivados de dichas sustancias.
Nefrotoxicidad	La nefrotoxicidad comprende la afectación renal por tóxicos, la cual se caracteriza ya sea por alteraciones a nivel de la función o de la estructura del sistema renal. Esta se puede presentar por la acción de diversas sustancias y puede tratarse de toxicidad directa o mediada por los metabolitos relacionados. Los riñones sufren de una susceptibilidad alta al daño a causa de los diferentes fármacos ya que el sistema renal representa una importante vía de eliminación de fármacos del organismo (Calderón <i>et al.</i> , 2010, p. 82)
Efectos adversos	Los efectos adversos se pueden definir como "el efecto indeseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas, diagnósticas o profilácticas" (p. 1).

A continuación, se describen las fases planteadas para llevar a cabo el proceso de recolección y análisis de la información requerida para el desarrollo de esta investigación:

Fase I

La fase inicial consistió en la búsqueda de la información utilizando las bases de datos electrónicas y las bibliotecas tanto digitales como físicas de las universidades consultadas, con el propósito de obtener la cantidad suficiente de información para basar la investigación; además, en esta fase se procuró seleccionar artículos de las fuentes más reconocidas y actualizadas.

Fase II

Se procedió a revisar más a fondo la información obtenida a través de la fase I y a la organización de la misma, basándose en el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. De igual manera, se debió verificar que los contenidos de la información obtenida se ajustaran correctamente a los objetivos generales y específicos y a los alcances planteados para la investigación.

Fase III

En este punto se realizaron análisis exhaustivos de cada uno de los artículos y estudios que una vez desarrollada la fase II, se confirmó que cumplían con los criterios de inclusión, extrayendo los resultados y datos principales que permitieron la organización de los estudios según las respectivas categorías de análisis formuladas.

Fase IV

Por último, se utilizó toda la información obtenida y organizada en las tres fases descritas con anterioridad para elaborar una síntesis y análisis completo de los datos, los cuales permitieron

la realización de los capítulos siguientes, con los que fue posible exponer la utilidad de la información, así como las conclusiones más relevantes.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se desarrollan los principales hallazgos encontrados en la literatura y publicaciones disponibles a la fecha, acerca de los efectos de los AINE a nivel de la cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, mediante los cuales se pueden analizar dichos efectos y sus mecanismos, de manera que se obtenga información actualizada que sirva como guía para basar las decisiones terapéuticas según la condición de cada paciente, con el fin de procurar la seguridad de los individuos.

Cardiotoxicidad de los AINE

Hasta hace algunos años, se consideraba que los efectos adversos clasificados como cardiotóxicos se relacionaban solo con los AINE calificados como los inhibidores selectivos de la COX-2, los cuales surgieron como alternativa de tratamiento en procesos agudos o crónicos que involucrasen dolor e inflamación en pacientes con alta susceptibilidad y factores de riesgo gastrointestinal. Si bien es cierto que estos fármacos se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular (CV), se ha determinado que los AINE tradicionales también pueden incrementar este riesgo.

En el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2, fue durante la comercialización y estudios clínicos que enfocaban el uso de fármacos pertenecientes a este grupo en diversas patologías, que se notó una alta incidencia de aparición de eventos cardiovasculares en los participantes y usuarios, este hecho llevó a que las autoridades prestaran especial atención e incluso fue necesario retirar del mercado algunos fármacos como el rofecoxib (en el 2004). A partir de este momento, fue necesario evaluar la seguridad CV del resto de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 para así establecer si se trataba de un efecto adverso de clase.

Se empezaron a realizar estudios que evaluaban la seguridad CV de los inhibidores selectivos de la COX-2 versus diversos AINE tradicionales, los más utilizados, y versus placebo; de esta forma se fueron obteniendo perfiles más actualizados y específicos en cuanto a la seguridad tanto de estos fármacos selectivos como de los tradicionales. Los efectos adversos a los que se les

demonstró relación con la utilización de AINE son principalmente de carácter aterotrombótico como el infarto al miocardio, además se pueden presentar problemas vasculares periféricos y accidentes cerebrovasculares (ACV) (INFAC, 2008, p. 18).

Dentro de los efectos cardiotoxicos vinculados al uso de AINE, se incluyeron los eventos isquémicos miocárdicos, HTA por daño de la función endotelial y de la función renal debido a la inhibición del efecto vasodilatador de la PGI₂, lo cual conlleva al desarrollo de falla cardiaca congestiva y arritmias (Salazar *et al.*, 2011, p.108). Para los inhibidores selectivos de la COX-2, se ha determinado que ocurren alrededor de 3 casos adicionales de eventos aterotrombóticos por cada 1000 pacientes-año que reciben tratamiento.

Tabla 4. Efectos cardiotoxicos de los AINE

Efectos cardiotoxicos	Infarto al miocardio
	Problemas vasculares periféricos
	Accidente cerebrovascular
	Hipertensión arterial
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Arritmias

Fuente: INFAC, 2008, p. 18; Salazar *et al.*, 2011, p. 108.

De acuerdo con los resultados obtenidos en varios estudios, los inhibidores selectivos de la COX-2 se catalogan como AINE de alto riesgo, clasificación que comparten con el diclofenaco, un AINE tradicional muy utilizado (Navarro *et al.*, 2015, p. 261). Diversos metaanálisis y estudios observacionales sugieren que todos los AINE causan incrementos en el riesgo de aparición de eventos CV, sin embargo, el grado es variable y en general es bajo (Lanas *et al.*, 2014, p. 72).

En un metaanálisis de estudios observacionales, se estudiaron los efectos CV de varios AINE utilizados con frecuencia, en poblaciones de alto y bajo riesgo CV, incluyendo al naproxeno, el ibuprofeno, el celecoxib, el diclofenaco, la indometacina, el piroxicam, el meloxicam, el etodolaco, el etoricoxib y el valdecoxib. A raíz de este metaanálisis se estableció que el uso de naproxeno y dosis bajas de ibuprofeno no se asocia con incrementos significativos del riesgo CV.

En el caso del etoricoxib, se contaba con datos insuficientes, no obstante, presentó mayor riesgo CV en comparación con el ibuprofeno y el naproxeno (Lanas *et al.*, 2014, p. 73).

Por su parte, la indometacina también se relacionó con un aumento considerable del riesgo. El diclofenaco destaca por ser un AINE tradicional que ha demostrado incrementar el riesgo CV de forma clara, similar a los inhibidores selectivos de la COX-2, como se concluyó en el estudio MEDAL (*Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term study program*), donde se obtuvo igual riesgo CV entre el diclofenaco y el etoricoxib (Lanas *et al.*, 2014, p. 73). Cabe destacar que en este estudio se dio más abandono del tratamiento debido a la aparición de edema e HTA con el uso de etoricoxib que con el diclofenaco (Barahona y Monge, 2011, p. 47).

Asimismo, en el estudio EDGE, el cual evaluaba el uso de etoricoxib a dosis de 90 mg/día y diclofenaco 50 mg/cada 8 horas, los resultados no tenían diferencias significativas en las incidencias de eventos CV durante la realización del estudio; a pesar de esto, se plantea que la insignificante diferencia encontrada entre un fármaco y otro se debe a que el diclofenaco muestra cierta selectividad a la COX-2 (Terán *et al.*, 2008, p. 292).

Según Oscanoa (2015), en otro metaanálisis en el que se analizaron los perfiles del naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib y placebo, se determinó que no se debe atribuir el riesgo CV a los inhibidores selectivos de la COX-2 de forma exclusiva, debido a que se observó que el ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxib y lumiracoxib (fuera del mercado) superaron el 30 % de riesgo en los resultados de varios eventos CV. También, se confirmó la teoría de que el naproxeno resulta ser el AINE que conlleva a menor incremento de riesgo CV (p. 176).

Este metaanálisis arrojó los siguientes resultados: respecto al riesgo de infarto al miocardio, todos los AINE evaluados presentaron mayor riesgo versus placebo, aunque el aumento fue más destacado con el rofecoxib y el lumiracoxib (en la actualidad no se comercializan); en cuanto al riesgo de ACV, todos los fármacos mostraron mayor riesgo versus placebo y destacaron el etoricoxib y celecoxib; para la incidencia de muerte de causa CV, el riesgo incrementó para todos versus el placebo, excepto para el naproxeno, y el riesgo resultó mayor para los inhibidores selectivos de la COX-2 que para los AINE tradicionales evaluados (Carranza *et al.*, 2014, p. 4).

Expertos señalan que tanto los inhibidores selectivos de la COX-2 como los AINE tradicionales causan una elevación en el riesgo CV frente al placebo sin presentar diferencias significativas a nivel global. Se reafirma, además, que el diclofenaco es el AINE no selectivo que genera mayor riesgo CV y el naproxeno a dosis de 500 mg cada 12 horas no demuestra aumentos en el riesgo. En el caso de individuos con cardiopatía isquémica basal, el uso de AINE supone un incremento global de riesgo coronario alrededor de un 16 % y a dosis elevadas puede llegar a 64 % (Lanas *et al*, 2014, p. 73).

De acuerdo con los resultados de un reciente estudio, el uso de celecoxib e ibuprofeno a bajas dosis se asocia con un bajo riesgo CV al compararse con el uso de estos fármacos, pero a dosis altas. Y el naproxeno demostró muy poco o nada de riesgo tanto en dosis bajas como altas, resultados que coinciden con los obtenidos en otros estudios. Cuando se administran dosis bajas y por periodos pequeños, el incremento del riesgo no se ha demostrado inequívocamente hasta la fecha; sin embargo, se ha evidenciado que no existe una ventana completamente segura de AINE en pacientes con enfermedad CV basal y el riesgo se eleva desde el inicio del tratamiento (Wehling, 2014, p. 1164).

Desde las primeras semanas del tratamiento con AINE, puede existir mayor riesgo CV e incluso este riesgo puede aumentar cuando se prolonga el tratamiento y se utilizan dosis altas. En cuanto a los pacientes con un infarto al miocardio previo, al iniciar la administración de un AINE tienen mayor probabilidad de muerte en el primer año después del infarto en comparación con los pacientes que no se administraron AINE posterior al infarto (Vergara, 2017, pp. 4-5).

Para los pacientes con antecedente de enfermedades CV, el riesgo al consumir AINE es mayor y este se relaciona con la dosis administrada, así como con el nivel de riesgo basal de cada individuo (INFAC, 2008, p. 18); incluso la administración de AINE puede aumentar el riesgo CV en pacientes con o sin enfermedad cardíaca preexistente y factores de riesgo (U.S Food and Drug Administration (FDA), 2015, p. 1).

En cuanto a los inhibidores selectivos de la COX-2, el perfil CV aparenta ser un efecto de clase más que un efecto debido a las moléculas individuales (Terán *et al.*, 2008, p. 291). El estudio APC (*adenoma prevention with celecoxib*) fue suspendido debido a la alta incidencia de riesgo CV

(Terán *et al.*, 2008, p. 297), este estudio comparaba el celecoxib a dosis de 200 mg o 400 mg dos veces al día contra placebo, permitiendo la administración del AAS y se determinó en los grupos de pacientes que recibían celecoxib un aumento importante del riesgo para muerte de causa CV, IM, enfermedad vascular-cerebral o falla cardíaca; más relevante estos efectos a mayor dosis (Carranza *et al.*, 2014, p. 3).

En el estudio, el cual evaluaba la eficacia y seguridad del celecoxib para la reducción de pólipos adenomatosos en pacientes con riesgo clínicamente significativo de adenoma colorrectal, los riesgos absolutos de muerte CV, IM no fatal y ACV no mortal fueron los siguientes: 3,0 % para celecoxib 400 mg BID, 2,5 % para celecoxib a 200 mg BID y 0,9 % para el placebo. En el caso de pacientes con historia previa de IM, accidente cerebrovascular o angina la incidencia de episodios CV serios fue de 3,0 % con placebo y 8,8 % con celecoxib. En pacientes sin antecedentes de enfermedad CV, fue de 0,7 % con placebo y 2,1 % con celecoxib (PFIZER, 2015, p. 26).

Otro estudio metanalítico realizado por el grupo colaborativo CNT (*COXIB and traditional NSAID trials*) en el 2013, exhibió que el diclofenaco y los inhibidores selectivos de la COX-2 aumentaron la mortalidad, teniendo como principal causa la morbimortalidad coronaria, el ibuprofeno incrementó la mortalidad de manera no significativa y el naproxeno presentó la menor morbimortalidad vascular por lo que se consideró el más seguro de los AINE evaluados. Sin embargo, se observó que todos los fármacos analizados aumentaron el riesgo de IC al doble (Oscanoa y Lizaraso, 2015, p.66).

De acuerdo con un metaanálisis publicado por Kearney *et al.*, la incidencia de episodios vasculares graves resultó similar entre los inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINE no selectivos, siendo de 1,0 % versus 0,9 % por año. En comparación con el placebo, el mayor riesgo se registró para los inhibidores selectivos de la COX-2 y el diclofenaco, no así para el ibuprofeno y el naproxeno. Según los autores, un metaanálisis reveló que los inhibidores selectivos de la COX-2 y el diclofenaco incrementaban el riesgo de aparición de eventos vasculares graves en más de un tercio, por cada 1000 pacientes tratados por año se producirían alrededor de 3 eventos vasculares importantes adicionales, de los cuales uno podría resultar mortal (Fernández y Romero, 2014, p. 324).

En una revisión sistemática de McGettigan y Henry, citada por Fernández y Romero (2014), se reafirma el hecho de que los inhibidores selectivos de la COX-2 y el diclofenaco son los que generan mayor incremento del riesgo desde dosis bajas y este aumenta con la dosis; los fármacos de menor riesgo son ibuprofeno a dosis bajas y naproxeno; y de los fármacos menos estudiados, se menciona que el etoricoxib, el etodolaco y la indometacina mostraron los mayores riesgos. Otro estudio observacional que evaluaba el riesgo de IAM coloca al naproxeno e ibuprofeno como fármacos de menor riesgo y de mayor riesgo el etoricoxib, indometacina, diclofenaco e inhibidores selectivos de la COX-2 (p. 324).

Los pacientes que padecen enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide y psoriasis presentan mayor riesgo CV al ser tratados con AINE, ya que adicionalmente tienen de base un riesgo CV elevado debido a la inflamación sistémica y aterosclerosis secundaria a su enfermedad basal (Vergara, 2017, p. 5). El riesgo CV y la administración de AINE van en aumento, concomitantemente con la edad (Barahona y Monge, 2011, p. 43).

Diversos metaanálisis demuestran que los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian a una moderada elevación en el riesgo de eventos vasculares, igual que con tratamientos con dosis altas de ibuprofeno y diclofenaco. La evaluación del naproxeno versus inhibidores selectivos de la COX-2 mostró un aumento importante en la incidencia de eventos vasculares y un incremento al doble en el riesgo de IM con los inhibidores selectivos de la COX-2. Mediante un estudio observacional, se encontró que los AINE incluso cuando sean prescritos por un período reducido, suponen un aumento en el riesgo de muerte y de recurrencia de IM en individuos con IM previo, desde el inicio del tratamiento. Debido a estos datos, no se cuenta con ningún tratamiento completamente seguro con AINE en pacientes con IM anterior (Curiel y Katz, 2013, pp. 25-26).

Según la evidencia disponible, se cree que el celecoxib causa aumento del riesgo CV después de 14 a 30 días de uso, con el diclofenaco el aumento del riesgo se presenta desde el inicio del tratamiento y se mantiene durante todo el período de administración del mismo, el ibuprofeno incrementa el riesgo a partir de una semana de uso y el naproxeno no se asocia a elevaciones en el riesgo de muerte ni de IM durante la totalidad del tratamiento (Curiel y Katz, 2013, p. 26).

La administración de AINE en pacientes con cardiopatía isquémica e infarto resulta bastante delicada ya que se ha observado una pérdida de los efectos protectores de regulación ascendente de la COX-2 en el miocardio dañado e inflamado, lo que conlleva a un agrandamiento de la zona infartada, así como adelgazamiento del miocardio y susceptibilidad a la ruptura miocárdica (Barahona y Monge, 2011, p. 44).

Tabla 5. Factores de riesgo de cardiotoxicidad

Factores de riesgo	Diabetes mellitus
	Hipertensión arterial
	Aterosclerosis base
	Historia previa de eventos CV
	Tabaquismo
	Hipercolesterolemia/ dislipidemia

Fuente: INFAC, 2008, p.20; Información médica PFIZER, 2015, p.16; Loza, 2011, p.91.

A continuación, se detallan los datos de seguridad específicos para los AINE selectivos de la COX-2 y los tradicionales más utilizados y, por ende, más evaluados en diversos estudios:

Celecoxib: de acuerdo a datos obtenidos a través de metaanálisis, se determina un mayor riesgo de HTA y edema comparado con placebo y otros AINE. También hay un riesgo estadísticamente mayor de falla cardíaca congestiva con celecoxib que con placebo (PFIZER, 2015, p. 2). Exhibe un riesgo elevado para la aparición de episodios CV tromboembólicos, con mayores probabilidades a dosis altas de 400 mg o 200 mg dos veces al día, aunque el riesgo es menor que el de otros inhibidores selectivos de la COX-2 a dosis de 200 mg/día (Barahona y Monge, 2011, p. 48).

Diclofenaco: según un reciente estudio, la administración crónica de diclofenaco se vinculó con un aumento de 3 veces de riesgo CV comparado con no usuarios, por lo tanto, se asocia con un riesgo relativamente alto y no se han encontrado dosis bajas seguras de este fármaco (Wehling, 2014, p. 1164). A dosis de 150 mg/día se ha vinculado con un aumento de eventos aterotrombóticos similar al de algunos inhibidores selectivos de la COX-2, principalmente semejante al etoricoxib. Se ha asociado con riesgo significativo de muerte CV (INFAC, 2008, p. 19). Muestra mayor

incremento del riesgo CV versus placebo, además de ser el de mayor riesgo entre los AINE tradicionales (Barahona y Monge, 2011, p. 48).

Naproxeno: ha demostrado ser el AINE con mejor perfil de seguridad CV (López *et al*, 2012, p. 787), la utilización de 1000 mg diarios implica bajo riesgo de eventos aterotrombóticos en comparación con los inhibidores selectivos de la COX-2 (INFAC, 2008, p. 19). Implica riesgo neutro en comparación con placebo y riesgo menor que otros AINE no selectivos, según estudios observacionales (Barahona y Monge 2011, p. 47). Se ha establecido, a partir de varios estudios, que el naproxeno es el AINE tradicional con el menor riesgo de problemas CV de carácter aterotrombótico, sin embargo, se asocia a un alto riesgo gastrointestinal, mayor que el del diclofenaco y el ibuprofeno (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2012, p. 1).

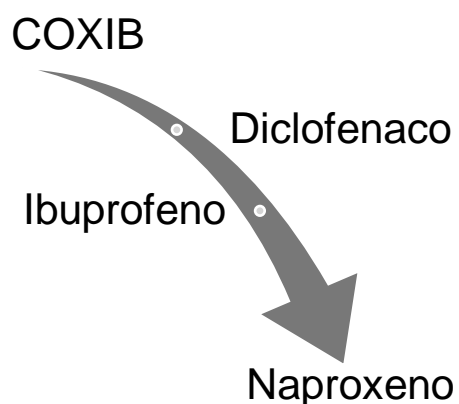
Ibuprofeno: este fármaco a la dosis máxima utilizada para el tratamiento de procesos inflamatorios 2400 mg/día se asocia con un incremento significativo del riesgo de episodios aterotrombóticos. Las dosis de analgesia que corresponden a 1200 mg/día o dosis menores, no producen aumentos importantes del riesgo (INFAC, 2008, p. 19). Estudios observacionales han evidenciado elevación leve del riesgo CV en relación con el placebo y que es comparable con algunos inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivos. Ensayos controlados y aleatorizados indican un riesgo CV comparable con celecoxib. Se considera un riesgo CV justo por encima del naproxeno (Barahona y Monge, 2011, p. 47).

El riesgo CV con ibuprofeno es mayor que el del naproxeno, pero menos que el vinculado con diclofenaco y COXIB; se emitió un comunicado en el cual se expone que el ibuprofeno a dosis altas, iguales o mayores a 2400 mg/día se vinculan con un alto riesgo de trombosis arterial (AEMPS, 2012, p. 1). A dosis de 1200 mg/día no se han apreciado incrementos del riesgo CV. Además, estudios farmacodinámicos señalan que el ibuprofeno interfiere en el efecto antiplaquetario del AAS; no debe excluirse la posibilidad de la reducción del efecto cardioprotector del AAS con el uso continuado del ibuprofeno (AEMPS, 2015, p. 2).

Dexibuprofeno: para este fármaco, las consideraciones son iguales que en el caso del ibuprofeno, tomando en cuenta que presentó bajo riesgo a dosis de 600 mg/día y el riesgo aumenta con la administración de dosis de 1200 mg/día (AEMPS, 2015, p. 2).

Etoricoxib: asociado con riesgo significativo de muerte CV. No se han demostrado diferencias en la seguridad del etoricoxib respecto al diclofenaco e ibuprofeno (Barahona y Monge, 2011, p. 48).

Figura 3. AINE cardiotoxicos: de mayor a menor riesgo



Fuente: Lanas *et al.*, 2014, p. 73.

Nota: Elaboración propia.

Efectos en la presión arterial

En pacientes con HTA, todos los AINE se han relacionado en mayor o menor medida con aumentos en las cifras de PA, efecto insignificante en personas con PA normal. Este efecto aparece con mayor frecuencia en pacientes que además tienen comorbilidad renal y CV preexistente. También, dicho riesgo parece ser mayor con los inhibidores selectivos de la COX-2 (Lanas *et al.*, 2014, p. 78).

Se ha observado que los AINE presentan interacciones significativas con diversos fármacos utilizados para el tratamiento de la HTA, por lo cual el uso concomitante de AINE con fármacos antihipertensivos representó riesgos a nivel CV, generando un descontrol en la PA del paciente.

Con la coadministración de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con indometacina o ibuprofeno, se apreciaron aumentos relevantes en las cifras de PA, así mismo se estableció al utilizar diuréticos en combinación con AINE no selectivos y con los ARA II con indometacina, causando ineffectividad de las terapias antihipertensivas (Villa *et al.*, 2014, pp. 467-470).

El efecto terapéutico de los beta-bloqueadores (BB) es afectado con la administración simultánea de indometacina, sulindaco o piroxicam; los resultados obtenidos sugieren que los fármacos bloqueadores de canales de calcio no son afectados con la administración de AINE, demostrando un nivel de interacción mínimo o casi nulo (Villa *et al.*, 2014, p. 470). El etoricoxib se ha asociado a mayor frecuencia y gravedad de efectos sobre las cifras de PA que otros inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE en general (INFAC, 2011, p. 21).

Se piensa que la probabilidad de aparición de complicaciones hipertensivas derivadas del uso de AINE es directamente proporcional con el grado de selectividad a la COX-2, y la elevación de la PA es dosis dependiente. Es necesario considerar al menos 5 variables determinantes del grado de toxicidad CV de los AINE: la selectividad a la COX-2, la respuesta a dosis, el tiempo de vida media, nivel de alteración de la PA y, por último, el grado de interacción con el AAS (Barahona y Monge, 2011, pp. 44-47).

Para los pacientes con HTA es necesario monitorizar las cifras de PA con regularidad una vez instaurado un tratamiento con AINE, al existir la posibilidad de que su control tensional falle y puede aparecer un edema periférico y otras complicaciones. Por tal motivo, la administración de AINE está contraindicado en pacientes con HTA mal controlada (INFAC, 2008, p. 21). Según estudios clínicos observacionales, posteriores a la comercialización, se evidenció que los AINE pueden disminuir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas debido a la inhibición en la síntesis de PG renales (PFIZER, 2015, p. 5).

En el estudio CLASS (*celecoxib long-term arthritis safety study*) se evaluaron los efectos de celecoxib (400 mg dos veces al día), ibuprofeno (800 mg tres veces al día) y diclofenaco (75 mg dos veces al día), en pacientes con OA y AR. Se determinó que la incidencia de HTA en pacientes con celecoxib fue comparable con la de diclofenaco a dosis estándar y significativamente

menor que con la dosis estándar de ibuprofeno. Asimismo, la incidencia de edema con celecoxib fue similar a la de diclofenaco y menor que con el ibuprofeno (PFIZER, 2015, p. 7).

Interacción con el ácido acetilsalicílico

Los AINE no selectivos como el ibuprofeno, naproxeno y la indometacina interfieren con el efecto farmacológico del AAS, caso contrario al del acetaminofén, diclofenaco, meloxicam y los inhibidores selectivos de la COX-2 (Universidad de Parma, 2015, p. 5). La interacción se debe a que estos AINE afectan la capacidad del AAS para unirse de manera irreversible a la COX-1 de la plaqueta, disminuyendo así el efecto protector del AAS frente a eventos arterioscleróticos y generando una competencia por el sitio de unión de la COX-1 y una vez unido el AINE no selectivo, se imposibilita la unión del AAS para acetilar la enzima (Lanas *et al.*, 2014, p. 73).

Específicamente, el celecoxib y el diclofenaco han demostrado no interferir con la función antiagregante del AAS a dosis baja o clopidogrel; esto se explicó debido a que los inhibidores selectivos de la COX-2 no muestran afinidad por la COX-1 y el diclofenaco a pesar de clasificarse como AINE no selectivo, posee cierto grado de selectividad por la COX-2, de manera que no generan grandes efectos en la COX-1. En el caso del naproxeno, no está del todo clara la magnitud de la interacción, aunque parece ser menor que la originada con el ibuprofeno (Sostres y Lanas, 2015, pp. 2-3).

Al administrarse 2 horas antes del AAS, el ibuprofeno ocupa el sitio activo de la COX-1, causando impedimento estérico al efecto del AAS durante todo el lapso de disponibilidad de este (Barahona y Monge, 2011, p. 50). Los preparados de ibuprofeno se deberían administrar al menos 30 minutos después u 8 horas antes de la administración del AAS. El naproxeno debe administrarse 2 horas antes o después del AAS (INFAC, 2008, p. 20).

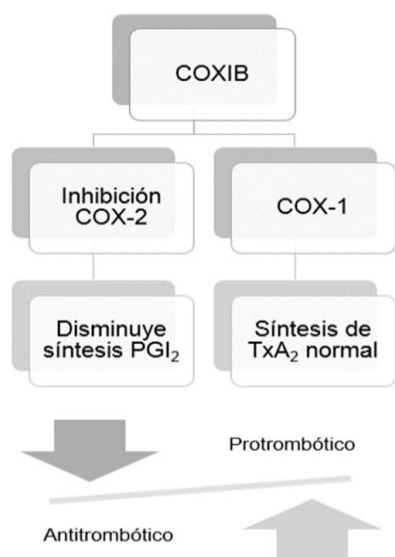
El AAS es el único AINE considerado cardioprotector, sin embargo, el naproxeno fue el único de los demás AINE que ha demostrado simular este efecto, de manera muy leve (alrededor de un 10 % en comparación de un 20-25 % de disminución del riesgo de IM del AAS) y además el efecto no es reproducible en todos los individuos; por tal motivo, no se pudo deducir un efecto cardioprotector por parte del naproxeno (Barahona y Monge, 2011, p. 43).

Mecanismo de cardiotoxicidad de los AINE

A nivel cardiovascular, las enzimas COX-1 y COX-2 participan de manera importante en el mantenimiento de la homeostasis, aunque con funciones opuestas, su funcionamiento coordinado permite que se den las condiciones fisiológicas óptimas. La COX-1 está relacionada a la síntesis de TxA₂, mayormente en las plaquetas, lo cual tiene actividad como vasoconstrictor, agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas. Por su parte, la COX-2 lleva a la síntesis de prostaciclina PGI₂ en las células endoteliales macrovasculares, esta se relaciona con la relajación de las células musculares lisas vasculares, vasodilatación y actividad antiplaquetaria (Oscanoa, 2015, p. 173).

La selectividad a la COX-2 podría entonces causar un desbalance significativo, disminuyendo la producción de PGI₂ y manteniendo la de TxA₂, lo cual produce un estado que favorece la agregación plaquetaria. Los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían alterar el balance normal entre la actividad protrombótica/antitrombótica del TxA₂ y la prostaciclina PGI₂ y así provocar eventos tromboticos CV (Oscanoa, 2015, pp. 173-174). Esta situación cobra mayor relevancia en pacientes con condiciones de aterotrombosis preexistentes. Este subgrupo de fármacos no presenta propiedades antitrombóticas y causa la pérdida de la acción protectora de la regulación superior de la COX-2 en la isquemia miocárdica y en el IM (Batlouni, 2010, p. 540).

Figura 4. Mecanismo de cardiotoxicidad de los AINE



Fuente: Barahona y Monge, 2011, pp. 43-44.

Nota: Elaboración propia.

En este aspecto destaca que el balance TxA_2/PGI_2 es más complejo y la selectividad COX-1/COX-2 es más bien relativa y no mutuamente exclusiva. Además, la prostaciclina presenta actividad como antiarrítmico endógeno, a través de la inhibición de la actividad simpática en el epicardio (Vergara, 2017, p. 5).

Oscanoa (2015) señala que es necesario analizar otras hipótesis, además del desequilibrio TxA_2/PGI_2 , para explicar el mecanismo cardiotoxico de los AINE. Se ha supuesto que cada AINE presentó un efecto diferenciado sobre la síntesis de PGI_2 y TxA_2 , la producción de óxido nítrico (NO) y la función endotelial, la PA, la retención hídrica y otros efectos renales. Por otra parte, es posible que el tiempo de vida media del fármaco se relacionara fuertemente, ya que inhibidores selectivos de la COX-2 con vida media larga interfieren en mayor medida al sistema COX-2, explicando así sus efectos adversos CV (pp. 176- 177).

Nefrotoxicidad de los AINE

En la mayoría de los casos, la administración de AINE en pacientes jóvenes resulta segura, pero en ciertas circunstancias puede conllevar a la aparición de IRA. Por lo general, la nefrotoxicidad de estos fármacos es infravalorada y se considera que solo es relevante en pacientes que presenten otras enfermedades de base, polimedcados o ancianos. En pacientes jóvenes, este riesgo se vuelve significativo cuando coexisten cuadros de deshidratación durante la administración del AINE, debido a que la depleción de volumen multiplica por 10 la probabilidad de sufrir un cuadro de IRA (Rodríguez y Morales, 2016, pp. 1-2).

Para la población en general se ha observado que el riesgo de desarrollar un primer caso de IRA se encuentra triplicado al utilizar AINE, en comparación con la población que no los consume (Rodríguez y Morales, 2016, p.2). En la población adulta mayor se han reportado casos de alteración de la función renal vinculados con el uso de AINE, provocando alteraciones en la filtración glomerular y en las cifras de PA, incluso en pacientes con disfunción ventricular aumenta el riesgo de desarrollar ICC (Loza, 2008, p. 173).

En un estudio realizado en pacientes con AR en tratamiento con AINE, se establece que tanto el diclofenaco como el naproxeno pueden generar IRA reversible, así como alteraciones en los niveles de electrolitos, reducción del filtrado glomerular en pacientes que presentan depleción de volumen, HTA, nefritis intersticial aguda e incluso daño tubulointersticial y/o glomerulonefritis, los cuales se manifiestan como hematuria y proteinuria. Estos efectos suelen ser de aparición precoz entre los primeros 6 a 21 días de tratamiento, con una incidencia de 5 % para los AINE tradicionales (Strusberg *et al.*, 2011, p. 10).

Dicho estudio evaluó el uso de diclofenaco a dosis de 100 mg/día y naproxeno 750 mg/día, apreciándose como resultado que se produjo un compromiso renal agudo y leve, diagnosticado mediante análisis bioquímico, pues resultó clínicamente asintomático. En el caso del naproxeno, se observó en especial hematuria por lesión renal glomerular y con el diclofenaco, predominó el aumento de la kalemia; para ambos grupos se determinó disminución de la excreción urinaria de potasio (Strusberg *et al.*, 2011, p. 12).

En un estudio que evaluó los efectos de los inhibidores selectivos de la COX-2 a corto y largo plazo sobre la progresión de la enfermedad renal crónica, se observó que el celecoxib y etoricoxib generaron una significativa reducción de la filtración glomerular estimada, así como un aumento en el riesgo de aparición de hiperkalemia. Se ha constatado que el uso prolongado de los AINE puede conllevar a necrosis papilar renal y otros daños renales (PFIZER, 2015, pp. 2-4).

Coleman y Chai (2014) señalan que todos los AINE se relacionan con igual riesgo de generar daño agudo y crónico a nivel renal, más probablemente cuando se administran altas dosis y durante periodos prolongados. La indometacina y el ketorolaco corresponden a 2 de los fármacos más frecuentemente relacionados con lesiones renales agudas. Incluso se menciona que los AINE corresponden a un 15 % de todas las causas de lesión renal aguda derivada de medicamentos (pp. 128-130).

En un estudio realizado en pacientes ancianos, se obtuvo que el ibuprofeno, la indometacina, el piroxicam, el ketoprofeno y el fenoprofeno generaron alto riesgo de aparición de fracaso renal, el cual estaba vinculado de manera directa con la dosis utilizada. En diclofenaco y el sulindaco se situaron en un nivel intermedio de riesgo y debajo de ellos el naproxeno, exhibiendo un bajo riesgo que al parecer no se relaciona con la dosis administrada. También, se observó que el uso conjunto de dos o más AINE incrementa el riesgo de fracaso renal (Musu *et al.*, 2011, p. 1466).

Musu *et al.* (2011) citan otro estudio en población general donde se obtuvo que el meloxicam supone un riesgo superior comparado con el diclofenaco y el naproxeno. Además, la polimedicación, que involucra AINE y medicamentos para el sistema CV como diuréticos o bloqueadores de los canales de calcio, eleva el riesgo de daño renal, así como la administración de dosis altas por periodos prolongados (pp. 1466-1467).

En una evaluación del perfil de seguridad de los inhibidores selectivos de la COX-2, se concluyó que el daño renal no es un efecto de clase ya que se obtuvieron resultados muy heterogéneos. En este caso, el rofecoxib (retirado del mercado), valdecoxib y parecoxib (retirado del mercado) aumentaron la tasa de riesgo renal; por el contrario, etoricoxib y lumiracoxib (retirado del mercado) no causaron incrementos significativos. El celecoxib se relacionó a tasas

bajas de disfunción renal compuesta e hipertensión. Para evitar el incremento del riesgo, se recomienda utilizar celecoxib a dosis de 200 mg/día y etoricoxib a 90 mg/día; a pesar de esto se han reportado casos de nefritis intersticial aguda asociados al uso de celecoxib a 200 mg/día (Musu *et al.*, 2011, pp. 1466-1467).

Al comparar la indometacina con placebo en un estudio, se vio que la indometacina redujo en un 49 % la excreción de sodio versus el placebo, este efecto puede llegar a manifestarse clínicamente con la aparición de edema en un 3 % o más de los pacientes con administración crónica de AINE, pero también con complicaciones CV más importantes. El ketorolaco se vincula con alto riesgo de desarrollar IR y úlcera péptica con la administración prolongada de modo que se recomienda limitar su uso a un máximo de 5 días (Bozimowski, 2015, p. 428).

La reducción de la función renal se observa con una frecuencia aproximada de un 1 %, siendo mayor con los AINE versus el placebo. La aparición de edema periférico fue mayor con inhibidores selectivos de la COX-2 que con placebo; no obstante, la administración de celecoxib 200 mg/día no se asoció con incremento del riesgo de edemas (Lanas *et al.*, 2014, p. 78). En el estudio CLASS se apreció una incidencia significativamente menor de riesgo de edema e HTA con celecoxib que con ibuprofeno (PFIZER, 2015, p. 2).

A la fecha no se cuenta con información para evaluar el uso de celecoxib en pacientes con enfermedad renal avanzada por lo cual no se recomienda utilizarlo y es necesario monitorizar rigurosamente el estado de la función renal si se debe instaurar el tratamiento con AINE. En adultos mayores sanos, el celecoxib no afectó la filtración glomerular y en pacientes cirróticos con ascitis, no indujo cambios significativos en la filtración glomerular ni en los niveles séricos de creatinina (PFIZER, 2015, p. 2).

Según García (2011), el daño renal por el uso de AINE es principalmente la alteración túbulo intersticial aguda acompañada de un infiltrado inflamatorio. También, a través de otros estudios se han reportado casos de afectación glomerular, en los que, mediante biopsia, se ha determinado enfermedad por cambios mínimos y, en casos muy extraños, glomerulonefritis membranosa. Esta familia de fármacos frecuentemente se asocia con la aparición de nefritis túbulo intersticial, que conlleva en más de 70 % de los casos síndrome nefrótico, más que todo en

pacientes con comorbilidades como IC, cirrosis hepática o enfermedad renal previa. Se estima que tienen un periodo de latencia bastante prolongado, alrededor de 18 meses (p. 48).

Tabla 6. Efectos nefrotóxicos de los AINE

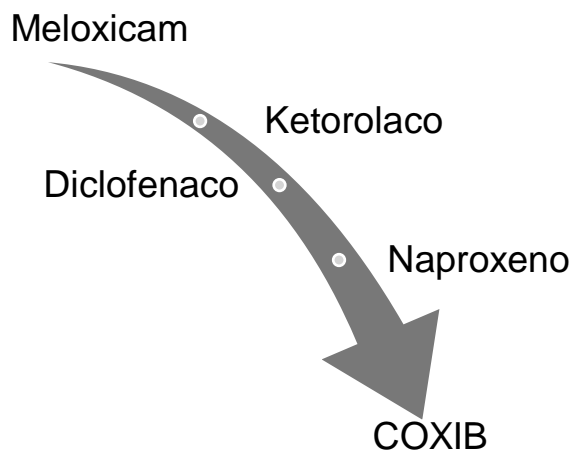
Efectos nefrotóxicos	Hipertensión arterial
	Retención de sodio y agua
	Hiperpotasemia
	Insuficiencia renal aguda
	Nefritis intersticial
	Falla renal reversible
	Necrosis tubular aguda
	Raros: necrosis papilar aguda, vasculitis renal

Fuente: Rodríguez y Morales, 2016, p. 2; Coleman y Chai, 2014, p.130.

Aún no se conocen con certeza los factores de riesgo que predisponen al síndrome nefrótico por AINE, se sospecha que se puede relacionar con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. El mecanismo propuesto es que los AINE inducen la activación de una serie de eventos que culminan con la producción de metabolitos inflamatorios derivados del ácido eicosatetraenoico, lo cual conduce a la activación y reclutamiento de células T. Es necesario mencionar que el síndrome nefrótico por el uso de AINE debido a nefropatía membranosa es muy poco frecuente y se considera una reacción medicamentosa idiosincrática, otras revisiones lo catalogan como un proceso de hipersensibilidad (García, 2011, p. 48).

Gracias a un estudio que buscaba conocer el riesgo de IRA por el uso de AINE, se obtuvieron los riesgos relativos para el meloxicam de 8,05, el diclofenaco de 3,2, el naproxeno de 2,98 y el ibuprofeno de 2,64; según evidencia, se reportan 1,1 casos de IRA por cada 100000 personas/año. Para los COXIB, el riesgo relativo de disfunción renal reportado es el siguiente: para rofecoxib de 2,31; valdecoxib/parecoxib de 1,68; lumiracoxib de 0,75; celecoxib de 0,61 y etoricoxib de 0,59 (Oscanoa, 2015, p. 177).

Figura 5. AINE nefrotóxicos: de mayor a menor riesgo



Fuente: Oscanoa, 2015, p. 177.

Nota: Elaboración propia.

En cuanto al uso tópico, este se considera seguro ya que la absorción percutánea es mínima, alrededor de un 5 a 8 %, aunque existen casos reportados de fracaso renal agudo derivados de la administración de AINE por esta vía. Los fármacos involucrados son ibuprofeno, ketoprofeno y piroxicam, pero se sospecha de un mecanismo alérgico (Musu *et al.*, 2011, p. 1466).

Tabla 7. Factores de riesgo de nefrotoxicidad

Factores de riesgo	Edad avanzada
	Deshidratación
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Hipercalcemia
	Enfermedad renal intrínseca
	Nefropatía diabética
	Insuficiencia hepática
	Fármacos que inhiben la excreción renal de potasio
	Síndrome nefrótico
	Cirrosis hepática
	Mieloma múltiple
	Obstrucción del tracto urinario
	Uso concomitante de aminoglucósidos, IECA, diuréticos
	Depleción de volumen
	Depleción de sodio
	Uso crónico de AINE
Uso concomitante de varios AINE	
Hipertensión arterial	

Fuente: Strusberg *et al.*, 2011, p. 10; Coleman y Chai, 2014, p.130; Curiel y Katz, 2013, p. 24.

Mecanismo de nefrotoxicidad de los AINE

La fisiología renal depende de gran manera de la actividad de la COX-1 mediante PG como la prostaciclina, PGE₂ y PGD₂; estas causan dilatación de la vasculatura renal, disminuyendo la resistencia y aumentando la perfusión del sistema, de tal forma la inhibición de la COX-1 afecta directamente la perfusión renal, con lo que se produce la redistribución del flujo, acción de la cual se derivan los daños a este nivel (Oscanoa, 2015, p. 177).

Tomando en cuenta que los AINE inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 con diferente intensidad, la selectividad de cada fármaco por una u otra isoforma de la enzima se relaciona con el nivel de daño que causa, así como con la dosis utilizada y el periodo de administración. Los principales efectos nefrotóxicos de los AINE son IRA por alteraciones hemodinámicas renales, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial o necrosis papilar y, además, trastornos hidroelectrolíticos como hiponatremia e hiperkalemia, hipertensión y edema (Oscanoa, 2015, p. 177).

Cabe aclarar que en el caso del tejido renal, la conceptualización de la COX-2 como enzima inducible no es certera, al comportarse aquí como enzima constitutiva expresada en la corteza, macula densa, rama ascendente gruesa del asa de Henle, células intersticiales medulares, papila renal y podocitos. En situaciones de estrés como la isquemia renal y depleción de sodio, la COX-2 se expresa más, lo cual indica que los prostanoïdes derivados de esta enzima son de vital importancia en el mantenimiento normal del riego sanguíneo de la médula, eliminación de sal y agua y de la PA (Oscanoa, 2015, pp. 177-178).

Adicionalmente, la COX-2 está involucrada en la liberación renal de renina. La inhibición de esta enzima puede asociarse con isquemia renal, trastornos hidroelectrolíticos y aumento en las cifras de PA, lo cual se traduce clínicamente como retención de líquidos y reducción de la tasa de filtración glomerular. A pesar de los mecanismos explicados, al parecer la nefrotoxicidad no corresponde a un efecto de clase de los inhibidores selectivos de la COX-2 (Oscanoa, 2015, pp. 177-178).

A nivel renal, la COX-1 es la isoforma más abundante vinculada, como se explicó, con el mantenimiento de la homeostasis; por su parte, en el caso de la COX-2, respecto a su expresión constitutiva, su relevancia fisiológica no ha sido bien clarificada, pero en apariencia se asocia con la regulación hemodinámica glomerular y en la nefrogénesis. Existen varios subtipos de receptores para la PGE₂, el receptor EP₁ renal contribuye con los efectos natriuréticos y diuréticos de la PGE₂, estos pueden estar presentes en las células mesangiales glomerulares donde poseen un efecto como vasoconstrictores (Musu *et al.*, 2011, p. 1462).

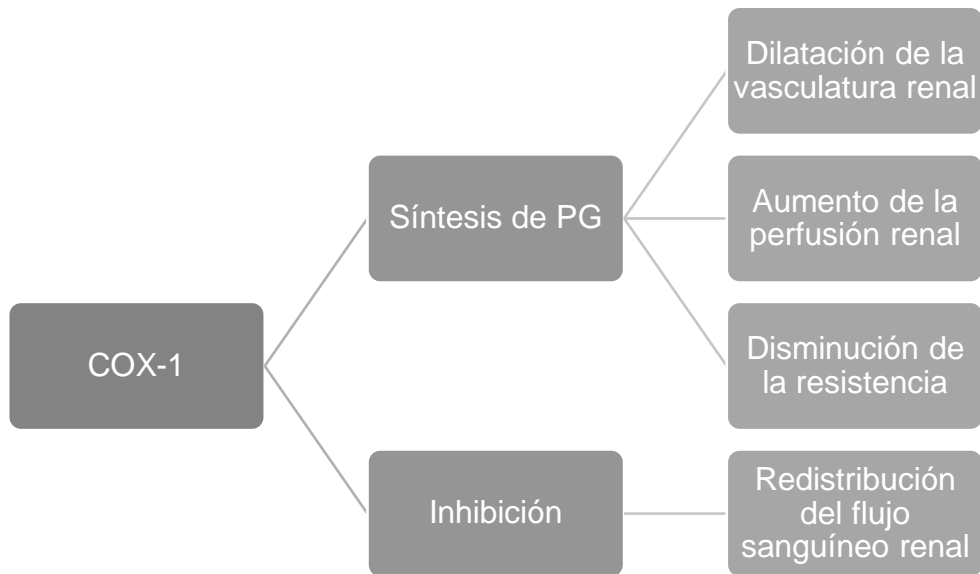
Musu *et al.* (2011) señalan que los receptores EP₂ se expresan poco en los riñones, pero son fundamentales en la regulación de la presión sanguínea sistémica, probablemente por su efecto vasodilatador. Los receptores prostanoideos trabajan en conjunto como reguladores fisiológicos con el objetivo de proteger el sistema renal de cambios bruscos en las funciones en períodos de estrés fisiológico. Se ha evidenciado una significativa disminución en la tasa de filtrado glomerular, flujo de orina, tasa de excreción de sodio y potasio, eliminación de la osmolalidad y eliminación del agua libre en pacientes con ICC tratados con IECA, inducida por diclofenaco e indometacina (pp. 1462-1466).

Los daños tóxicos a nivel renal se derivan de la alteración del riego sanguíneo renal, causado por la inhibición de la síntesis de las PG renales, situación irrelevante cuando el paciente no presenta otras alteraciones hemodinámicas (Rodríguez y Morales, 2016, p. 2). Con frecuencia, las PG renales se encargan de mantener el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular adecuados, en especial cuando se detecta disminución de fluidos, siendo así un mecanismo compensatorio (Coleman y Chai, 2014, p. 130).

La administración de AINE interfiere con este mecanismo compensatorio generando que no se tenga oposición frente a las hormonas vasoconstrictoras, lo cual causa isquemia por la falta de irrigación de sangre oxigenada a los riñones. La nefrotoxicidad también puede estar mediada por efectos tóxicos directos que causan nefritis intersticial y necrosis tubular aguda, estos casos se caracterizan por la infiltración de células inflamatorias en el intersticio de los riñones. Hay reportes de que estas reacciones inmunológicas pueden aparecer después de una semana de exposición a AINE; los efectos suelen ser reversibles con el retiro del medicamento (Coleman y Chai, 2014, p. 130).

Estos efectos adversos son de carácter dosis dependiente, se encuentran más expuestos los pacientes ancianos debido a que suelen presentar otras patologías base y posibles interacciones medicamentosas. Sin embargo, el efecto de los AINE en la progresión de la enfermedad renal crónica debe estudiarse mejor (Musu *et al.*, 2011, p. 1466).

Figura 6. Mecanismo de nefrotoxicidad de los AINE



Fuente: Oscanoa, 2015, p. 177.

Nota: Elaboración propia.

El uso combinado de AINE, diuréticos e IECA es un factor de riesgo para el desarrollo de fallo renal agudo e hiperkalemia, considerando el potencial individual que tiene de afectar la función renal. Los IECA generan alteraciones hemodinámicas al reducir la tasa de filtración glomerular y un aumento concomitante de la creatinina sérica por vasodilatación arteriolar eferente. Los AINE, debido a la inhibición de PG generando vasoconstricción de la arteriola aferente, y los diuréticos causan hipovolemia y alteración de los niveles de potasio séricos. Datos de la literatura indican que 1,85 % de los pacientes tratados con IECA y AINE sufren de falla renal aguda (Bucsa, Moga, Farcas, Mogosan y Dumitrascu, 2015, pp. 2939-2940).

Hepatotoxicidad de los AINE

Con frecuencia se observan elevaciones transitorias de las transaminasas derivadas del uso de AINE, las cuales en la mayoría de los casos no progresan. A pesar de esto, existen reportes de

hepatitis tóxicas por AINE, hasta casos de hepatitis grave y muerte. Según resultados arrojados por diversos estudios, el diclofenaco corresponde al AINE asociado a riesgo de toxicidad hepática significativamente mayor comparado con el resto de AINE, ya que, por ejemplo, la tasa de efectos adversos graves es de 5 por cada 100000 individuos expuestos para el celecoxib y de 21 por cada 100000 individuos expuestos para el diclofenaco (Lanas *et al.*, 2014, p. 77).

La situación específica para pacientes con cirrosis es que el uso de AINE se ha asociado con hemorragias por varices, así como marcado deterioro de la función renal en este tipo de pacientes, tanto en casos de patología compensada como descompensada, por lo que esta enfermedad constituye una contraindicación para el uso de los AINE. Cuando es necesaria la administración de AINE en pacientes cirróticos, se observó que tanto el celecoxib a dosis de 200 mg cada 12 horas, así como el placebo, no indujeron cambios en la función renal ni plaquetaria (Lanas *et al.*, 2014, p. 77).

En contraste, el naproxeno a dosis de 500 mg cada 12 horas causó disminución significativa de la filtración glomerular, flujo plasmático renal y diuresis. El etoricoxib demostró ser bien tolerado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; sin embargo, la experiencia es limitada por lo que es preferible evitar el uso también de los inhibidores selectivos de la COX-2 (Lanas *et al.*, 2014, p. 77). A nivel hepático, existe evidencia que respalda la teoría de que todos los AINE tienen el potencial de generar efectos hepatotóxicos en diferente medida; en diversos estudios se han relacionado los daños hepáticos de los AINE con la administración crónica de estos (Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 2).

Se ha demostrado mediante estudios que la administración conjunta de ibuprofeno, aspirina, naproxeno o ketoprofeno con acetaminofén incrementa el riesgo de sufrir hepatotoxicidad y daños gastrointestinales, siendo más relevante en el caso de pacientes alcohólicos. Casi todos los AINE pueden estimular reacciones que conlleven a daño hepático grave debido a que son metabolizados en el hígado principalmente (Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 5).

Dentro de los AINE comercializados en la actualidad, se han reportado casos de lesiones hepáticas acompañadas de elevación de las transaminasas. A modo general, se observa un riesgo

bajo, con una tasa de lesión hepática de 0,29 a 3,1 por cada 100000 individuos expuestos (Wehling, 2014, p. 1165).

Tabla 8. Factores de riesgo de hepatotoxicidad

Factores de riesgo	Sexo femenino
	Mayores de 50 años
	Desórdenes inmunes
	Pobre estado nutricional
	Índice de masa corporal bajo
	Diabetes mellitus
	Falla renal
	Infección con VIH, hepatitis B o C
	Alcoholismo
	Factores genéticos
	Uso concomitante de fármacos hepatotóxicos

Fuente: Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 2; Arguedas, 2017, pp. 3-4; Loza, 2011, p. 91.

Respecto al diclofenaco, estudios señalan que causa efectos hepatotóxicos significativos, por lo que se debe evitar la administración en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, incluso utilizando dosis bajas. Estos efectos del diclofenaco parecen ser reversibles en la mayor parte de los pacientes. Según las incidencias de daños hepáticos y hepatopatías causadas por los AINE, el diclofenaco se posiciona como segundo en importancia, después de la nimesulida (Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 5).

El uso terapéutico del diclofenaco ha sido asociado a casos raros, pero en ocasiones muy graves de hepatotoxicidad, la cual se caracteriza por retraso en el inicio de los síntomas y una relación dosis-respuesta confusa. Estos casos han sido categorizados como idiosincrasia metabólica. Dentro de sus mecanismos aparentemente está implicado el estrés oxidativo y el daño mitocondrial (Manov, Motanis, Frumin y Ciancu, 2006, p. 268).

La nimesulida se relaciona a casos escasos, pero graves y no predecibles de daño al hígado, como lo es el fallo hepático fulminante. La hepatotoxicidad inducida por este fármaco se define como idiosincrática (Manov *et al.*, 2006, p. 268). En el 2010, según Suárez (2014), se realizó una revisión de la relación riesgo-beneficio de la nimesulida en la cual se concluyó que lo más recomendable con el afán de evitar efectos secundarios a nivel hepático, es utilizar el fármaco en la dosis mínima eficaz durante períodos que sean los más cortos posibles (p. 1).

El mecanismo de estas lesiones no es hepatotoxicidad directa, sino que es mediado por un mecanismo de idiosincrasia. Los casos derivados de la nimesulida han sido más frecuentes en mujeres de edad avanzada a quienes se les prescribió de manera prolongada a dosis de 200 mg cada 12 horas para controlar dolor por artritis por lo que se consideran factores de riesgo el sexo femenino edad avanzada y periodos prolongados de administración (Suárez, 2014, p. 5).

En cuanto al piroxicam, debido a la gran incidencia de eventos adversos hepáticos, renales y gastrointestinales, su uso se ha visto muy reducido, de tal manera que se prefiere no administrarlo a pacientes de edad avanzada o con enfermedad renal o hepática. Dentro de los inhibidores selectivos de la COX-2, el celecoxib es el candidato por utilizar en pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada debido a que no se tienen reportes de daños serios en el hígado, a pesar de esto debe utilizarse con precaución y se necesitan más estudios (Soleimanpour *et al.*, 2016, pp. 6-7); este fármaco solo se ha vinculado con daño hepatocelular y colestásico agudo (Manov *et al.*, 2006, p. 269).

Lo ideal es evitar la coadministración de nimesulida y diclofenaco, y la combinación de AINE con cafeína o paracetamol en pacientes con riesgo hepáticos (Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 6). Existen reportes de casos aislados, aunque severos de daño colestásico y hepatitis aguda fatal con colestasis y necrosis, así como casos de esteatosis microvesicular (Manov *et al.*, 2006, p. 269).

Con la administración de la indometacina suelen observarse lesiones hepáticas en los primeros meses de tratamiento, con baja incidencia. A veces se vinculan con manifestaciones de hipersensibilidad y en casos extremos pueden llegar a ser fatales. En células expuestas a concentraciones elevadas de indometacina, se encontraron daños severos con marcada necrosis

celular y otras alteraciones a nivel de las mitocondrias y el retículo endoplasmático liso (Manov *et al.*, 2006, p. 268).

En pacientes que padecen hepatitis C se encontraron concentraciones aumentadas de las transaminasas en el plasma al ser tratados con ibuprofeno. Este fármaco también se ha relacionado con el “síndrome de la vía biliar desaparecida”, el cual se asocia con más de 30 fármacos. Se han reportado casos, extremadamente raros, de hepatitis subfulminante por sobredosis de ibuprofeno (Manov *et al.*, 2006, p. 268).

Con el naproxeno, al igual que con otros AINE, los daños graves a nivel hepático como la ictericia y hepatitis fatales son infrecuentes, aunque este es capaz de causar anomalías en diversos exámenes hepáticos hasta en un 15 % de los pacientes que lo consumen. Respecto al sulindaco, a nivel histológico se han determinado daños colestásico y hepatocelular, incluso se describió hepatitis colestásica (Manov *et al.*, 2006, pp. 268-269).

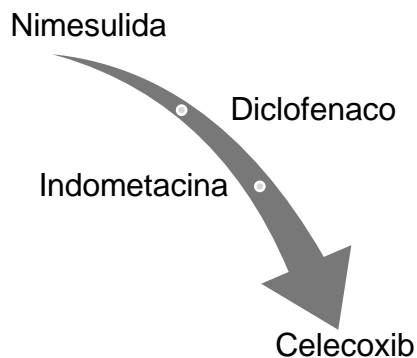
Según autores mencionados con anterioridad, los reportes indican que el sulindaco, diclofenaco y piroxicam pueden producir lesiones hepatonecroticas; el sulindaco, ibuprofeno y piroxicam causan hepatitis colestásica (p. 266). Por razones aún desconocidas, el sexo femenino se ha visto más afectado por esta toxicidad, ya que las mujeres parecen estar más predisuestas. También son más frecuentes y severos conforme aumenta la edad, posiblemente por la reducción del flujo sanguíneo hepático y del aclaramiento, además de la polifarmacia e interacciones medicamentosas (Arguedas, 2017, pp. 3-4).

Tabla 9. Efectos hepatotóxicos de los AINE

Efectos hepatotóxicos	Hepatitis aguda
	Colestasis
	Esteatosis
	Fallo hepático agudo
	Lesiones hepatonecroticas
	Hepatitis colestásica

Fuente: Arguedas, 2017, p. 6; Manov *et al.*, 2006, p. 266.

Figura 7. AINE hepatotóxicos: de mayor a menor riesgo



Fuente: Soleimanpour *et al.*, 2016, pp. 5-7.

Nota: Elaboración propia.

Mecanismo de hepatotoxicidad de los AINE

La mayor parte de los AINE son eliminados mediante reacciones metabólicas ya sea por oxidación en la fase I y/o por conjugación en la fase II, este proceso tiene lugar en la pared intestinal o en el hígado. Al finalizar el proceso se forman metabolitos más solubles que se dirigen a la excreción biliar o renal. Estas oxidaciones de xenobióticos como los AINE pueden generar intermediarios reactivos con capacidad dañina sobre las estructuras celulares, este potencial tóxico suele ser más relevante cuando son administradas grandes cantidades. En efecto, algunos AINE han sido retirados del mercado por esta causa como en el caso del bromofenaco y el benoxaprofeno (Wehling, 2014, p. 1165).

Las reacciones adversas idiosincráticas son impredecibles, no tienen explicación mediante la farmacología conocida, son de carácter dosis dependiente para individuos susceptibles; no obstante, pueden darse a cualquier dosis, incluso las que se encuentran dentro del rango terapéutico. La bioactivación o activación metabólica es un proceso por el cual se generan, en algunas ocasiones, metabolitos tóxicos derivados de los fármacos, los cuales pueden ser los responsables de originar lesiones en diversos tejidos. En dependencia de la estructura de los diversos AINE, pasan por determinadas vías metabólicas de las que se pueden derivar metabolitos

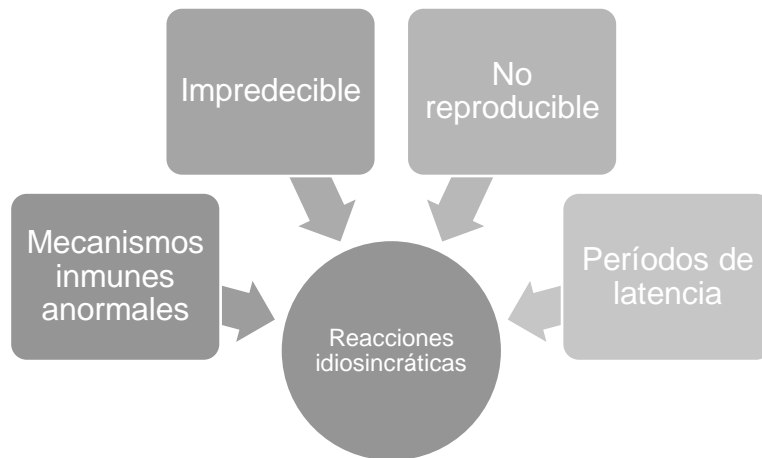
capaces de reaccionar con proteínas causando reacciones adversas (Jessurum y Puijenbroek, 2015, p. 512).

Los mecanismos vinculados con la enfermedad hepática inducida por medicamentos se clasifican en dos ramas: la toxicidad directa que se caracteriza por ser dependiente de la dosis, inmediata y reproducible; y la respuesta inmunológica que se debe a idiosincrasia, hipersensibilidad y reacciones metabólicas idiosincráticas. La respuesta inmunológica se caracteriza por ser impredecible, independiente de la dosis, no reproducible y con período de latencia. La clasificación utilizada para agrupar los tipos de presentación de la respuesta inmunológica no es tan exacta y es un poco debatida debido a que algunos fármacos pueden presentar más de un mecanismo tóxico por lo que pertenecería a varias categorías. A pesar de esto, la clasificación de algunos AINE es la siguiente:

- Intrínseca: aspirina, acetaminofén.
- Idiosincrasia inmunoalérgica: ibuprofeno, sulindaco, piroxicam, diclofenaco.
- Idiosincrasia metabólica: benoxaprofeno, diclofenaco, indometacina, naproxeno (Manov *et al.*, 2006, p. 262).

En las reacciones idiosincráticas se han implicado mecanismos inmunes anormales; la unión covalente entre un fármaco y el citocromo P450 se comporta como un inmunógeno que estimula el inicio de una respuesta inmune. Pacientes con artritis reumatoide presentaron riesgo más elevado de lesión hepática inducida por AINE, lo cual respalda la teoría de que los mediadores inmunes están involucrados en la patogénesis de las lesiones hepáticas idiosincráticas por fármacos. Casi todos los AINE se han señalado como causa de lesiones hepáticas idiosincráticas, con variaciones importantes en cuanto a severidad y morfología de las lesiones en función de las diversas estructuras químicas de esta familia farmacológica (Maiuri *et al.*, 2015, pp. 262-266).

Figura 8. Mecanismo de hepatotoxicidad de AINE



Fuente: Maiuri *et al.*, 2015, pp. 262-266; Manov *et al.*, 2006, p. 262.

Nota: Elaboración propia.

El mecanismo asociado a la aparición de colestasis por fármacos corresponde a la inhibición de la expresión y funcionamiento de los transportadores hepatocelulares en la mayoría de los casos. Se debe a que se da una inhibición funcional por parte del fármaco o de sus metabolitos sobre diferentes proteínas de transporte, frenando así sus vías de trabajo (Morales, Vélez y Muñoz, 2016, pp. 38-39).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- Los AINE son un grupo de fármacos heterogéneos, los cuales a pesar de sus diferentes estructuras implican cierto grado de incremento del riesgo cardiovascular, hecho comprobado tanto para los inhibidores selectivos de la COX-2 como para los AINE tradicionales.
- Los efectos adversos cardiovasculares derivados de los AINE corresponden principalmente a eventos de carácter aterotrombótico.
- El diclofenaco es el AINE tradicional asociado a mayor riesgo cardiovascular, similar al exhibido por la familia de los COXIB. Por debajo de estos se encuentra la indometacina y el ibuprofeno utilizando el esquema de dosis altas (2400 mg/día).
- Los AINE más seguros desde el punto de vista cardiovascular son, en primer lugar, el naproxeno tanto a dosis altas como bajas (500–1000 mg/día), seguido del ibuprofeno a dosis bajas (1200 mg/día).
- En pacientes con enfermedades cardiovasculares de base, el nivel de riesgo demostrado con todos los AINE es mayor por lo que deben administrarse con precaución en estos casos.
- En pacientes con hipertensión arterial, el uso de AINE supone riesgo de generar descompensación en el control tensional del paciente, debido a la interacción farmacológica que existe entre los AINE y los fármacos antihipertensivos.
- Se presenta alteración en la función del ácido acetilsalicílico en coadministración con AINE como ibuprofeno, naproxeno e indometacina.
- La nefrotoxicidad es relativamente poco frecuente, sin embargo, su incidencia se eleva cuando existen situaciones patológicas, aumentando la probabilidad de sufrir insuficiencia renal aguda.
- De los AINE más utilizados, la indometacina y el ketorolaco están relacionados a mayor riesgo de nefrotoxicidad, seguidos por el diclofenaco y sulindaco que están en nivel intermedio de riesgo y con riesgo bajo el naproxeno.

- Los efectos tóxicos renales son de rápido inicio, en pocos días de instaurado el tratamiento.
- Todos los AINE se vinculan con igual riesgo de provocar alteraciones renales agudas o crónicas, principalmente a dosis elevadas y por períodos prolongados.
- Las reacciones adversas renales se deben principalmente a afectación del flujo sanguíneo renal y alteraciones hidroelectrolíticas.
- Estos efectos renales son dependientes de la dosis y son más susceptibles pacientes con otras enfermedades basales, como los ancianos.
- La administración de AINE genera aumentos transitorios de las transaminasas que en la mayoría de casos no son significativos.
- La nimesulida y el diclofenaco encabezan la lista de AINE más hepatotóxicos.
- Todos los AINE son potencialmente dañinos del sistema hepático, en especial cuando se da una administración crónica.
- Aunque no es lo común, algunos AINE se han asociado a casos graves e incluso fatales de hepatotoxicidad.
- Las reacciones adversas hepáticas se derivan básicamente de reacciones idiosincráticas impredecibles.
- Para muchos de los AINE ampliamente utilizados, se carece de estudios e información que permita emitir análisis concluyentes respecto al perfil de seguridad a diferentes niveles, cardiovascular, renal y hepático.
- La utilización de varios AINE de manera simultánea aumenta el riesgo de sufrir efectos tóxicos en todos los niveles.

Recomendaciones

- Se recomienda evaluar el estado general del paciente previo a la instauración del tratamiento con AINE, principalmente en pacientes con comorbilidades importantes. Es necesario realizar exámenes que permitan conocer el estado funcional de los sistemas cardiovascular, renal y hepático.

- En pacientes que presentan alteraciones importantes en varios de estos sistemas (cardiovascular, renal y hepático), se recomienda evitar por completo la administración de AINE.
- Para individuos con alto riesgo cardiovascular, se prefiere utilizar naproxeno en casos donde sea imposible utilizar una familia farmacológica diferente a los AINE.
- Procurar utilizar estos fármacos a la menor dosis eficaz y por períodos reducidos.
- En pacientes que debido a su condición requieren la administración de AINE y presentan otras patologías base, se recomienda llevar un control riguroso del estado del paciente, con exámenes de laboratorio periódicos.
- Promover la responsabilidad ética y profesional de reportar los casos de reacciones adversas a los medicamentos por parte de todos los profesionales de salud capacitados.
- Establecer, mediante una serie de exámenes de laboratorio, un mecanismo o esquema que al realizarse de manera periódica permita la detección temprana de cualquier alteración en el funcionamiento de los sistemas cardiovascular, renal y hepático, de tal forma que se tomen las medidas correctivas a tiempo y se eviten daños graves e irreversibles en los pacientes.
- Enfatizar la atención farmacéutica en mejorar los análisis y seguimientos farmacológicos que se brindan a los pacientes, con el objetivo de dar un uso racional y seguro de los AINE.
- Educar al paciente para lograr la administración adecuada de los tratamientos farmacológicos evitando la aparición de interacciones farmacológicas.

Referencias

- Abdala, S., Herrera, D. y Gutierrez, S. (s.f.). *Fármacos antigotosos e hipouricemienates*. España: Universidad de La Laguna. Recuperado de: <https://campusvirtual.ull.es/ocw/mod/resource/view.php?id=7679>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2012). *Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados*. Recuperado de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2015). *Riesgo cardiovascular de dosis altas de Ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso*. Recuperado de: https://www.aemps.gob.es/gl/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm
- AINE y riesgo cardiovascular: los menos posibles, a la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible. (2012). *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23 (6), 786-787. DOI: 10.1016/S0716-8640(14)70116-6
- Álamo, C., Cuenca, E., Guerra, J., López, F. y Zaragoza, F. (2006) *Guía farmacológica de analgésicos*. Madrid, España: Sociedad Española del Dolor. Recuperado de: https://books.google.co.cr/books?id=YkwhY8pW0E8C&pg=PA105&lpg=PA105&dq=cox+3&source=bl&ots=3_GJJybAWS&sig=KQfGXLyBCXSbH5kvAZRjPRRx110&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=cox%203&f=false
- Arguedas, J. (2017). Generalidades sobre las lesiones hepáticas inducidas por fármacos. *Revista Actualización Médica Periódica*, (193). Recuperado de: <http://www.ampmd.com/main.cfm>

- Azofeifa, D. y Campos, E. (2016). *Reacciones de hipersensibilidad y grados de intolerancia a causa de los antiinflamatorios no esteroideos AINES no selectivos y selectivos de la COX 2*. (Tesis). Universidad Iberoamericana. Costa Rica.
- Barahona, J. y Monge, M. (2011). Fisiopatología y seguridad del uso de AINES selectivos y no selectivos: balance de riesgos. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 5 (1). Recuperado de: <http://www.kerwa.ucr.ac.cr:8080/bitstream/handle/10669/12411/7862-10654-1-PB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Barbaer, P., Morera, M., Aparicio, A. y Xirinachs, Y. (2007). Evolución del consumo y gasto farmacéutico público de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en el período 2001 – 2005. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 16 (31). http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-14292007000200005&script=sci_abstract&tlng=es
- Barboza, L., Telechea, H. y Cuñetti, L. (2014). *Riesgo cardiovascular de los AINE*. Uruguay: Universidad de la República. Recuperado de: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=149&Itemid=65
- Batlouni, M. (2010). *Antiinflamatorios no esteroideos: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales*. Brasil: Sociedad Brasileña de Cardiología. Recuperado de: http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/es_v94n4a19.pdf
- Bozimowski, G. (2015). A review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *AANA Journal course*, 83 (6). Recuperado de: <http://www.aana.com/newsandjournal/20102019/jcourse5-1215-p425-433.pdf>
- Brenes, M. (2008). *Análisis de la automedicación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los pacientes que acudieron a la farmacia comunitaria “La paz” en la provincia de Cartago*. (Tesis). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- Bucsa, C., Moga, D., Farcas, A., Mogosan, C. y Dumitrascu, D. (2015). An investigation of the concomitant use of angiotensin- converting enzyme inhibitors, non-steroidal anti-

- inflammatory drugs and diuretics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19 (15): 2938-2944. Recuperado de: <http://www.europeanreview.org/article/9312>
- Calderón, C., Guzmán, G., Sarmiento, J., Gómez, D., Joya, A., Ríos, L. et al. (2010). Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. *Revista de los Estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander*, 24, 81-101. Recuperado de: <https://www.medicasuis.org/antiores/volumen24.1/Nefrotoxicidad.pdf>
- Cardona, R., Ramírez, R., Reina, Z., Escobar, M. y Morales, E. (2009). Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura. *Revista Biomédica*, 29 (2). Recuperado de: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/20/301>
- Carranza, R., Jiménez, J. y López, L. (2014). *Debate: Riesgos cardiovasculares de los AINES*. Universidad de Costa Rica. Recuperado de: <http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2014/05/AINES-a-favor.pdf>
- Coleman, A. y Chai, M. (2014). Development of acute kidney injury following a course of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Renal Nursing*, 6 (3). Recuperado de: <https://doi.org/10.12968/jorn.2014.6.3.126>
- Curiel, R. y Katz, J. (2013). Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *The American Academy of Pain Medicine* 14 (supl. 1). DOI: <https://doi.org/10.1111/pme.12275>
- Fernández, C. (2015). Hepatotoxicidad por medicamentos. *Revista Clínica-Hospital San Juan de Dios/ Escuela de Medicina UCR*, 5 (8). Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162n.pdf>
- Fernández, G. y Romero, M. (2014). Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular: implicaciones para la práctica clínica. *Revista de Atención Primaria*, 46 (7).
- Flórez, J. (2014). *Farmacología humana*, (6° ed.). España: Elsevier.
- García, J. (2011). Glomerulonefritis membranosa asociada al uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, reporte de caso. *Revista Salud Bosque*, 1 (1).

- Goienetxe, E., Garrido, S. y Lizaso, T. (s.f.). *Reacción adversa a medicamentos*. Recuperado de: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/20.Dermatologia%20y%20Alergia/Reacciones%20adversas%20medicamentosas.pdf>
- González, M., Ordóñez, A., Feliu, J., Zamora, P. y Espinosa, E. (2007). *Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer*, (2° ed.). Editorial Médica Panamericana. Recuperado de: https://books.google.co.cr/books?id=dF8kNV7L2t0C&printsec=frontcover&dq=tratado+de+medicina+paliativa+y+tratamiento+de+soporte+del+paciente+con+c%C3%A1ncer&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=tratado%20de%20medicina%20paliativa%20y%20tratamiento%20de%20soporte%20del%20paciente%20con%20c%C3%A1ncer&f=false
- Goodman, L. y Gilman, A. (2011). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. (12° ed.). México: McGraw-Hill Interamericana.
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill.
- Jessurum, N. y Puijenbroek, E. (2015). *Relationship between structural alerts in NSAIDs and idiosyncratic hepatotoxicity: An analysis of spontaneous report data from the WHO database*. Suecia: Springer International Publishing. DOI: 10.1007/s40264-015-0282-z.
- Kapoor, J. (2008). Aspirin, NSAIDs and cardiovascular risk: is there a link? *The American journal of Medicine*. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.06.027
- Katzung, B. (2013). *Farmacología básica y clínica*, (12° ed.). México: McGraw-Hill Interamericana.
- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. y Aster, J. (2010). *Patología estructural y funcional*, (8° ed.). España: Elsevier Saunders.
- Lanas, A., Benito, P., Alonso, J., Hernández, B., Barón, G., Pérez, A. *et al.* (2014). Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos:

documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER- SEC- AEG). *Reumatol Clin.*, 10 (2), 68-84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004

Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J. y Loscalzo, J. (2012). *Harrison: principios de medicina interna*, (18° ed.). Volumen 1. México: McGraw Hill.

López, M. (s.f.). *Efectos renales de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en la cirrosis. Estudios in vivo en ratas inducidas a cirrosis y estudios in vitro en células mesangiales*. (Tesis). España: Universidad de Barcelona. Recuperado de: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2223/MLP_TESIS.pdf;sequence=1

López, J. (2008). *Manual de intoxicaciones en pediatría*, (2° ed.). España: Sociedad Española de Urgencias en Pediatría.

López, J. (2012). *Manual de intoxicaciones en pediatría*, (3° ed.). España: Sociedad Española de Urgencias en Pediatría. Recuperado de: http://seup.org/pdf_public/gt/intox_manual3_enr.pdf

López, J., Jaimes, L. y Galvis, E. (2011). Síndrome de Bartter. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista MED*, 19 (2).

López, P., Gálvez, M., Rodríguez, D., Rey, J., Prieto, E., Cuchi, M. et al. (2012). Uso de antiinflamatorios no esteroideos y monitorización de la función renal. Estudio piloto en un centro de salud de Atención Primaria. *Nefrología*, 32 (6), 777-781. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jul.11483

Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J., Moro, M. y Portolés, A. (2009). *Farmacología básica y clínica/Velazquéz*, (18° ed.). España: Editorial Médica Panamericana.

Loza, E. (2008). *Revisión sistemática: ¿es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos?* España: Servicio de Reumatología Clínica. DOI: 10.1016/S1699-258X(08)72461-6

Loza, E. (2011). *AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber*. España: Sociedad Española de Reumatología. Recuperado de:

https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35n3AINEs.pdf

- Maiuri, A., Breier, A., Gora, L., Parkins, R., Ganey, P. y Roth, R. (2015). *Cytotoxic synergy between cytokines and NSAIDs associated with idiosyncratic hepatotoxicity is driven by mitogen-activated protein kinases*. Reino Unido: Oxford University. DOI: 10.1093/toxsci/kfv091
- Manov, I., Motanis, H., Frumin, I. y Ciancu, T. (2006). Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects. *Acta Pharmacologica Sinica*. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00278.x
- Mendoza, P. (2008). *Farmacología médica*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Morales, L., Vélez, N. y Muñoz, O. (2016). *Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. Asociaciones colombianas de gastroenterología, endoscopia digestiva, coloproctología y hepatología*. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n1/v31n1a06.pdf>
- Moreira, L. (2013). *Las principales causas de insuficiencia renal aguda en pacientes mayores de 60 años hospitalizados en el hospital nacional de geriatría y gerontología Dr. Raúl blanco cervantes durante el período de enero a diciembre del 2010*. (Tesis). Universidad Hispanoamericana. Costa Rica.
- Musu, M., Finco, G., Antonucci, R., Polati, E., Sanna, D., Evangelista, M. et al. (2011). Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15 (12): 1461-1472. Recuperado de: <http://www.europeanreview.org/article/1280>
- Navarro, A., Vidal, M., García, I., Lázaro, M. y Brotons, J. (2015). Perfil de prescripción y adecuación del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el paciente diabético. *Revista de Calidad Asistencial*. DOI: 10.1016/j.cali.2015.06.007

- Oscanoa, T. (2015). Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)*, 53 (2), 172-179. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/4577/457744936012.pdf>
- Oscanoa, T. y Lizaraso, F. (2015). Antiinflamatorios no esteroideos: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Revista Gastroenterología*, 35 (1), 63-71. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000100007
- Perea, A., López, G., De la Osa, M. y Reyes, U. (2016). Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas. *Boletín Clínico Hosp Infant Edo Son*, 33 (2). Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2016/bis162e.pdf>
- PFIZER. (2015). *Documento local del producto: celecoxib*. Recuperado de: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=3392>
- Porth, C. (2014). *Fisiopatología, alteraciones de la salud. Conceptos básicos*, (9° ed.). Wolters Kluwer Health.
- Quiñonez, C., González, M., Infante, R., Erosa, G. y Sánchez, B. (2009). *Aplicaciones no convencionales de los fármacos antiinflamatorios inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa -2*. Universidad Autónoma de Chihuahua. Recuperado de: http://www.uach.mx/extension_y_difusion/synthesis/2009/08/20/aplicaciones_no_convencionales_de_los_farmacos_antiinflamatorios.pdf
- Rodríguez, A. (2016). *Análisis de las defunciones causadas por intoxicaciones en Costa Rica durante el período comprendido entre los años 2012 al 2014*. (Tesis). Universidad Latina de Costa Rica.
- Rodríguez, M. y Morales, A. (2016). *¿Tenemos en cuenta al prescribir anti-inflamatorios no esteroideos su nefrotoxicidad? Fracaso renal agudo en varón de 23 años*. DOI: 10.1016/j.semerng.2016.06.003
- Rosenfeld, G. y Loose, D. (2015). *Farmacología*, (6° ed.). Wolters Kluwer Health.

- Ruiz, M., Gómez, E, Párraga, M., Tejero, M. y Guzman, J. (2008). Ductus arterioso persistente. Asociación Española de pediatría. Recuperado de: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36.pdf>
- Saborío, M. (2008). *Propuesta de un Programa de Atención Farmacéutica para los pacientes que se automedican Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y que acudieron a la Farmacia Bernini en Heredia Centro, durante el mes de febrero del 2008.* (Tesis). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- Salazar, L., Palacio, A. y Rodríguez, J. (2011). Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y simpaticomiméticos. *Revista Colombiana Cardiología*, 18 (2).
- Sánchez, A. (2007). *Valoración del uso racional de misoprostol en la terapia profiláctica de la gastropatía inducida por el tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos.* (Tesis). Universidad Iberoamericana. Costa Rica.
- Sandi, I. y Solano, C. (2015). *Determinación del grado de conocimiento del farmacéutico de comunidad en la terapia del dolor con los antiinflamatorios no esteroideos en la provincia de San José en el período de julio a agosto del 2015.* (Tesis). Universidad Latina de Costa Rica. Costa Rica.
- Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. (2008). *LIBURUKIA*, 16 (4). Recuperado de: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/infac_v16_n4.pdf
- Soleimanpour, M., Imani, F., Safari, S., Sanaie, S., Soleimanpour, H., Ameli, H. et al. (2016). The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of patients with hepatic disease: A review article. *Iranian Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*. DOI: 10.5812/aapm.37822
- Sostres, C. y Lanas, A. (2015). Prescripción apropiada, adherencia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Medicina Clínica*. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.09.022

- Strusberg, I., Asia, S., Alba, P., Rosso, R. y Strusberg, A. (2011). Frecuencia de nefrotoxicidad por antiinflamatorios en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina Reumatología*, 22 (1), 08-14. Recuperado de: http://revistasar.org.ar/revistas/2011/numero_1/articulos/art_original_frecuencia_nefrotoxicidad.pdf
- Suárez, J. (2014). *Severin® NF*. Gerente médico, Laboratorios CHINOIN.
- Tejada, F. (2010). Hepatotoxicidad por fármacos. *Revista Clínica MED FAM*, 3 (3), 177-191. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>
- Terán, L., Miranda, M. y Galván, F. (2008). Riesgo cardiovascular derivado de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa. *Revista Médica del IMSS*, 46 (3), 287-299. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/4577/457745521009.pdf>
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (2015). *FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attack or strokes*. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM453941.pdf>
- Universidad de Parma. (2015). *Antiinflamatorios no esteroides en pacientes con artrosis*. Recuperado de: https://www.siicsalud.com/pdf/tc_naproxeno_72815.pdf
- Vergara, N. (2017). RAM asociadas a medicamentos de venta directa. AINEs: resumen de reacciones adversas hematológicas, gastrointestinales y cardiovasculares. *Boletín de Farmacovigilancia* (9). Recuperado de: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/09/images/parte06.pdf>
- Villa, J., Cano, A., Franco, D., Monsalve, M., Hincapié, J. y Amariles, P. (2014). Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Revista Atención Primaria*, 10.1016/j.aprim.2013.11.010
- Wehling, M. (2014). Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and

mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*. DOI: 10.1007/s00228-014-1734-6

Zubiaurre, L. y Bujanda, L. (2011). Aspirina en la prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología*. DOI:10.1016/j.gastrohep.2011.01.004

Anexo

Efectos cardiotoxicos, nefrotóxicos y hepatotóxicos relacionados al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Alina Solano Leitón

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo farmacológico ampliamente utilizado, desde la población pediátrica hasta adultos mayores, esto debido a que resultan altamente efectivos en el tratamiento y alivio de síntomas generados por dolor e inflamación. Como es de esperarse, aunque son fármacos efectivos, conllevan el riesgo de aparición de efectos adversos importantes a diversos niveles, por lo que es importante tener en cuenta estos efectos. El estudio realizado permitió determinar los principales efectos tóxicos derivados del uso de diversos AINE a nivel cardiovascular, renal y hepático; asimismo, permitió el análisis de los diferentes mecanismos implicados en la aparición de dichas complicaciones. Se describen, además, los factores de riesgo que predisponen la aparición de los efectos adversos.

Palabras clave: AINE, efectos adversos, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad.

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are a widely used pharmacological group, from the pediatric population to the elderly. This is because they are highly effective drugs in the treatment and relief of symptoms caused by pain and inflammation. As expected, although they are effective drugs, they carry the risk of appearance of important adverse effects at different levels, so it is important to take these effects into account. The study allowed to determine the main toxic effects derived from the use of various NSAIDs at the cardiovascular, renal and hepatic levels; also allowed the analysis of the different mechanisms involved in the appearance of such complications. It also describes the risk factors that predispose to the appearance of adverse effects.

Key words: NSAID, adverse effects, cardiotoxicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un amplio grupo de fármacos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias en diferente medida cada uno de ellos. Estos presentan estructuras químicas heterogéneas, y deben sus efectos farmacológicos a la capacidad de inhibir las isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX), las cuales forman

parte de la vía de síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. (Lanas *et al.*, 2013).

La inhibición de estas enzimas conlleva a la producción tanto de efectos beneficiosos como efectos indeseables en los principales órganos en los cuales las isoformas de la enzima COX presentan funciones clave. Estos fármacos son efectivos tanto para el tratamiento del dolor agudo como crónico, lo que evidencia que son ampliamente utilizados por la población, el uso de

los mismos ha incrementado en los últimos años (Sánchez, 2007).

Se plantea entonces la principal interrogante que da cabida a la investigación: ¿cuáles son los principales efectos a nivel de cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, derivados del uso de los AINE?, ya que la mayor parte de estudios disponibles se enfocan principalmente en otros efectos lesivos derivados de esta familia de fármacos como lo es la gastrotoxicidad, y no se le brinda la debida importancia a los demás posibles efectos nocivos de los AINE, así como los que han sido encontrados y confirmados más recientemente.

El objetivo principal corresponde a analizar los principales efectos adversos derivados del uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos relacionados a daños tóxicos en los sistemas cardiovascular, renal y hepático; de manera que sea posible describir los mecanismos de toxicidad y mencionar los efectos derivados de los mismos.

Según el autor Oscanoa (2015) “Actualmente, los antiinflamatorios (sic) no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de medicamentos más consumidos en el mundo, por lo tanto, es de gran importancia la revisión de los aspectos de seguridad de estos fármacos” (p. 172), ejemplificando esto, la preocupación que existe acerca de contar con revisiones actualizadas en el tema de seguridad terapéutica de los medicamentos, siempre en función del beneficio de los pacientes.

Este tema es de mucho interés y relevancia ya que hasta hace algunos años, no se pensaba que ciertos tipos de AINE representarían riesgos por ejemplo de tipo cardiovascular, lo que reafirma la inquietud de generar información incluyente y actualizada según las nuevas alertas de seguridad que han sido publicadas por distintos

entes reguladores en salud (Terán, Miranda, Galván, 2008, p. 287).

Materiales y métodos

La presente investigación corresponde a una revisión bibliográfica, llevada a cabo mediante una recopilación de información científica a través de bases de datos como la base de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) y EBSCOhost, así como las bases de datos de universidades nacionales públicas y privadas.

Se incluyen documentos que presenten las siguientes características: idioma inglés o español, publicados en el período comprendido entre los años 2006 a 2017, estudios relacionados con uso de AINE que abarquen los efectos adversos a nivel de cardiotoxicidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.

Resultados

Tabla 1. Efectos cardiotóxicos de los AINE

Efectos cardiotóxicos	Infarto al miocardio
	Problemas vasculares periféricos
	Accidente cerebro vascular
	Hipertensión arterial
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Arritmias

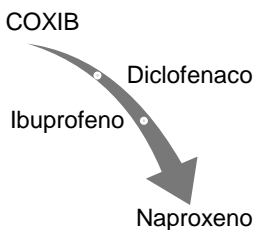
Fuente: INFAC, 2008, p. 18. Salazar, Palacio y Rodríguez, 2011, p. 108.

Tabla 2. Factores de riesgo de cardiotoxicidad

Factores de riesgo	Diabetes mellitus
	Hipertensión arterial
	Aterosclerosis base
	Historia previa de eventos CV
	Tabaquismo
	Hipercolesterolemia/ dislipidemia

Fuente: INFAC, 2008, p.20; Información médica PFIZER, 2015, p.16; Loza, 2011, p.91.

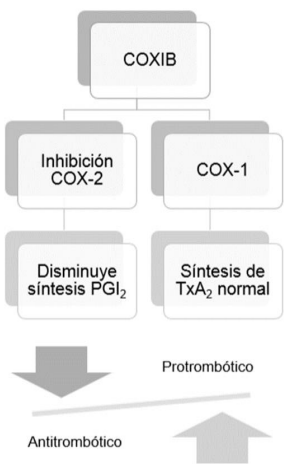
Figura 1. AINE cardiotoxicos: de mayor a menor riesgo



Fuente: Lanas *et al.*, 2014, p. 73.

Nota: elaboración propia.

Figura 2. Mecanismo de cardiotoxicidad de los AINE



Fuente: Barahona y Monge, 2011, pp. 43-44.

Nota: elaboración propia

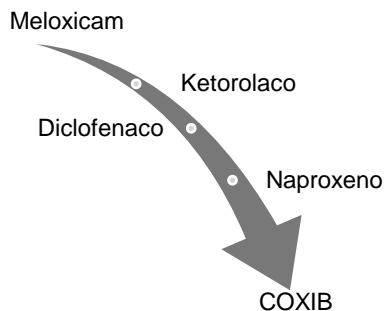
Tabla 3. Efectos nefrotóxicos de los AINE

Efectos nefrotóxicos	Hipertensión arterial
	Retención de sodio y agua
	Hiperpotasemia
	Insuficiencia renal aguda
	Nefritis intersticial
	Falla renal reversible
	Necrosis tubular aguda

	Raros: necrosis papilar aguda, vasculitis renal
--	---

Fuente: Rodríguez y Morales, 2016, p. 2. Coleman y Chai, 2014, p.130.

Figura 3. AINE nefrotóxicos: de mayor a menor riesgo



Fuente: Oscanoa, 2015, p. 177.

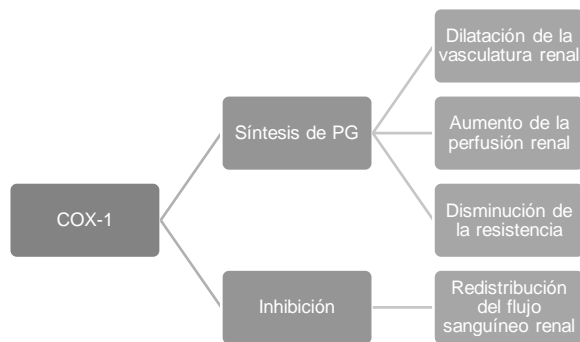
Nota: elaboración propia

Tabla 4. Factores de riesgo de nefrototoxicidad

Factores de riesgo	Edad avanzada
	Deshidratación
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Hipercalcemia
	Enfermedad renal intrínseca
	Nefropatía diabética
	Insuficiencia hepática
	Fármacos que inhiben la excreción renal de potasio
	Síndrome nefrótico
	Cirrosis hepática
	Mieloma múltiple
	Obstrucción del tracto urinario
	Uso concomitante de aminoglucósidos, IECA, diuréticos
	Depleción de volumen
	Depleción de sodio
	Uso crónico de AINE
Uso concomitante de varios AINE	
Hipertensión arterial	

Fuente: Strusberg *et al*, 2011, p. 10. Coleman y Chai, 2014, p.130. Curiel y Katz, 2013, p. 24.

Figura 4. Mecanismo de nefrotoxicidad de los AINE



Fuente: Oscanoa, 2015, p. 177.

Nota: elaboración propia

Tabla 5. Factores de riesgo de hepatotoxicidad

Factores de riesgo	Sexo femenino
	Mayores de 50 años
	Desordenes inmunes
	Pobre estado nutricional
	Índice de masa corporal bajo
	Diabetes mellitus
	Falla renal
	Infección con VIH, hepatitis B o C
	Alcoholismo
	Factores genéticos
Uso concomitante de fármacos hepatotóxicos	

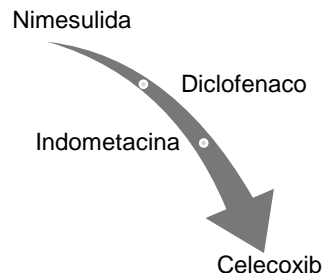
Fuente: Soleimanpour *et al*, 2016, p. 2. Arguedas, 2017, pp. 3-4. Loza, 2011, p. 91.

Tabla 6. Efectos hepatotóxicos de los AINE

Efectos hepatotóxicos	Hepatitis aguda
	Colestasis
	Esteatosis
	Fallo hepático agudo
	Lesiones hepatonecróticas
	Hepatitis colestásica

Fuente: Arguedas, 2017, p. 6. Manov *et al*, 2006, p. 266.

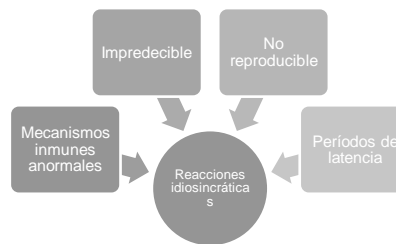
Figura 5. AINE hepatotóxicos: de mayor a menor riesgo



Fuente: Soleimanpour *et al*, 2016, pp. 5-7.

Nota: elaboración propia.

Figura 6. Mecanismo de hepatotoxicidad de AINE



Fuente: Maiuri *et al*, 2015, pp. 262-266. Manov *et al*, 2006, p. 262

Nota: elaboración propia

Discusión

Cardiotoxicidad de los AINE

Hasta hace algunos años, se consideraba que los efectos adversos clasificados como cardiotoxicos se relacionaban solo con los AINE calificados como los inhibidores selectivos de la COX-2, los cuales surgieron como alternativa de tratamiento en procesos agudos o crónicos que involucrasen dolor e inflamación en pacientes con alta susceptibilidad y factores de riesgo gastrointestinal. Si bien es cierto que estos

fármacos se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular (CV), se ha determinado que los AINE tradicionales también pueden incrementar este riesgo.

En el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2, fue durante la comercialización y estudios clínicos, que se notó una alta incidencia de aparición de eventos cardiovasculares en los participantes y usuarios, este hecho llevó a que las autoridades prestaran especial atención e incluso fue necesario retirar del mercado algunos fármacos como el rofecoxib (en el 2004).

Se empezaron a realizar estudios que evaluaban la seguridad CV de los inhibidores selectivos de la COX-2 versus diversos AINE tradicionales, los más utilizados, y versus placebo. Los efectos adversos a los que se les demostró relación con la utilización de AINE son principalmente de carácter aterotrombótico como el infarto al miocardio, además se pueden presentar problemas vasculares periféricos y accidentes cerebrovasculares (ACV) (INFAC, 2008, p. 18).

Dentro de los efectos cardiopélicos vinculados al uso de AINE, se incluyeron los eventos isquémicos miocárdicos, HTA por daño de la función endotelial y de la función renal debido a la inhibición del efecto vasodilatador de la PGI₂, lo cual conlleva al desarrollo de falla cardíaca congestiva y arritmias (Salazar *et al.*, 2011, p.108).

De acuerdo con los resultados obtenidos en varios estudios, los inhibidores selectivos de la COX-2 se catalogan como AINE de alto riesgo, clasificación que comparten con el diclofenaco, un AINE tradicional muy utilizado (Navarro *et al.*, 2015, p. 261). Diversos metaanálisis y estudios observacionales sugieren que todos los AINE causan incrementos en el riesgo de

aparición de eventos CV, sin embargo, el grado es variable y en general es bajo (Lanas *et al.*, 2014, p. 72).

En un metaanálisis de estudios observacionales, se estudiaron los efectos CV de varios AINE utilizados con frecuencia, en poblaciones de alto y bajo riesgo CV, incluyendo al naproxeno, el ibuprofeno, el celecoxib, el diclofenaco, la indometacina, el piroxicam, el meloxicam, el etodolaco, el etoricoxib y el valdecoxib. A raíz de este metaanálisis se estableció que el uso de naproxeno y dosis bajas de ibuprofeno no se asocia con incrementos significativos del riesgo CV. En el caso del etoricoxib, se contaba con datos insuficientes, no obstante, presentó mayor riesgo CV en comparación con el ibuprofeno y el naproxeno (Lanas *et al.*, 2014, p. 73).

Por su parte, la indometacina también se relacionó con un aumento considerable del riesgo. El diclofenaco destaca por ser un AINE tradicional que ha demostrado incrementar el riesgo CV de forma clara, similar a los inhibidores selectivos de la COX-2, como se concluyó en el estudio MEDAL (*Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term study program*), donde se obtuvo igual riesgo CV entre el diclofenaco y el etoricoxib (Lanas *et al.*, 2014, p. 73).

Según Oscanoa (2015), en otro metaanálisis en el que se analizaron los perfiles del naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib y placebo, se determinó que no se debe atribuir el riesgo CV a los inhibidores selectivos de la COX-2 de forma exclusiva, debido a que se observó que el ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxib y lumiracoxib (fuera del mercado) superaron el 30 % de riesgo en los resultados de varios eventos CV. También, se confirmó la teoría de que el

naproxeno resulta ser el AINE que conlleva a menor incremento de riesgo CV (p. 176).

De acuerdo con los resultados de un reciente estudio, el uso de celecoxib e ibuprofeno a bajas dosis se asocia con un bajo riesgo CV al compararse con el uso de estos fármacos, pero a dosis altas. Y el naproxeno demostró muy poco o nada de riesgo tanto en dosis bajas como altas, resultados que coinciden con los obtenidos en otros estudios. Cuando se administran dosis bajas y por periodos pequeños, el incremento del riesgo no se ha demostrado inequívocamente hasta la fecha; sin embargo, se ha evidenciado que no existe una ventana completamente segura de AINE en pacientes con enfermedad CV basal y el riesgo se eleva desde el inicio del tratamiento (Wehling, 2014, p. 1164).

En cuanto a los inhibidores selectivos de la COX-2, el perfil CV aparenta ser un efecto de clase más que un efecto debido a las moléculas individuales (Terán *et al.*, 2008, p. 291). El estudio APC (*adenoma prevention with celecoxib*) fue suspendido debido a la alta incidencia de riesgo CV (Terán *et al.*, 2008, p. 297), este estudio comparaba el celecoxib a dosis de 200 mg o 400 mg dos veces al día contra placebo, permitiendo la administración del AAS y se determinó en los grupos de pacientes que recibían celecoxib un aumento importante del riesgo para muerte de causa CV, IM, enfermedad vascular-cerebral o falla cardíaca; más relevante estos efectos a mayor dosis (Carranza *et al.*, 2014, p. 3).

En una revisión sistemática de McGettigan y Henry, citada por Fernández y Romero (2014), se reafirma el hecho de que los inhibidores selectivos de la COX-2 y el diclofenaco son los que generan mayor incremento del riesgo desde dosis bajas y este aumenta con la dosis; los fármacos de menor

riesgo son ibuprofeno a dosis bajas y naproxeno; y de los fármacos menos estudiados, se menciona que el etoricoxib, el etodolaco y la indometacina mostraron los mayores riesgos (p. 324).

Los pacientes que padecen enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide y psoriasis presentan mayor riesgo CV al ser tratados con AINE, ya que adicionalmente tienen de base un riesgo CV elevado debido a la inflamación sistémica y aterosclerosis secundaria a su enfermedad basal (Vergara, 2017, p. 5). El riesgo CV y la administración de AINE van en aumento, concomitantemente con la edad (Barahona y Monge, 2011, p. 43).

Según la evidencia disponible, se cree que el celecoxib causa aumento del riesgo CV después de 14 a 30 días de uso, con el diclofenaco el aumento del riesgo se presenta desde el inicio del tratamiento y se mantiene durante todo el período de administración del mismo, el ibuprofeno incrementa el riesgo a partir de una semana de uso y el naproxeno no se asocia a elevaciones en el riesgo de muerte ni de IM durante la totalidad del tratamiento (Curiel y Katz, 2013, p. 26).

A continuación, se detallan los datos de seguridad específicos para los AINE selectivos de la COX-2 y los tradicionales más utilizados y, por ende, más evaluados en diversos estudios:

Celecoxib: de acuerdo a datos obtenidos a través de metaanálisis, se determina un mayor riesgo de HTA y edema comparado con placebo y otros AINE. También hay un riesgo estadísticamente mayor de falla cardíaca congestiva con celecoxib que con placebo (PFIZER, 2015, p. 2). Exhibe un riesgo elevado para la aparición de episodios CV tromboembólicos, con mayores probabilidades a dosis altas de 400 mg o 200 mg dos veces al día, aunque el riesgo es menor que el de otros

inhibidores selectivos de la COX-2 a dosis de 200 mg/día (Barahona y Monge, 2011, p. 48).

Diclofenaco: según un reciente estudio, la administración crónica de diclofenaco se vinculó con un aumento de 3 veces de riesgo CV comparado con no usuarios, por lo tanto, se asocia con un riesgo relativamente alto y no se han encontrado dosis bajas seguras de este fármaco (Wehling, 2014, p. 1164). A dosis de 150 mg/día se ha vinculado con un aumento de eventos aterotrombóticos similar al de algunos inhibidores selectivos de la COX-2, principalmente semejante al etoricoxib. Se ha asociado con riesgo significativo de muerte CV (INFAC, 2008, p. 19). Muestra mayor incremento del riesgo CV versus placebo, además de ser el de mayor riesgo entre los AINE tradicionales (Barahona y Monge, 2011, p. 48).

Naproxeno: ha demostrado ser el AINE con mejor perfil de seguridad CV (López *et al*, 2012, p. 787). Implica riesgo neutro en comparación con placebo y riesgo menor que otros AINE no selectivos, según estudios observacionales (Barahona y Monge 2011, p. 47). Se ha establecido, a partir de varios estudios, que el naproxeno es el AINE tradicional con el menor riesgo de problemas CV de carácter aterotrombótico, sin embargo, se asocia a un alto riesgo gastrointestinal, mayor que el del diclofenaco y el ibuprofeno (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2012, p. 1).

Ibuprofeno: este fármaco a la dosis máxima utilizada para el tratamiento de procesos inflamatorios 2400 mg/día se asocia con un incremento significativo del riesgo de episodios aterotrombóticos. Las dosis de analgesia que corresponden a 1200 mg/día o dosis menores, no producen aumentos importantes del riesgo (INFAC, 2008, p. 19). Estudios observacionales

han evidenciado elevación leve del riesgo CV en relación con el placebo y que es comparable con algunos inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivos. Ensayos controlados y aleatorizados indican un riesgo CV comparable con celecoxib. Se considera un riesgo CV justo por encima del naproxeno (Barahona y Monge, 2011, p. 47).

El riesgo CV con ibuprofeno es mayor que el del naproxeno, pero menos que el vinculado con diclofenaco y COXIB; se emitió un comunicado en el cual se expone que el ibuprofeno a dosis altas, iguales o mayores a 2400 mg/día se vinculan con un alto riesgo de trombosis arterial. A dosis de 1200 mg/día no se han apreciado incrementos del riesgo CV (AEMPS, 2012, p. 1).

Dexibuprofeno: para este fármaco, las consideraciones son iguales que en el caso del ibuprofeno, tomando en cuenta que presentó bajo riesgo a dosis de 600 mg/día y el riesgo aumenta con la administración de dosis de 1200 mg/día (AEMPS, 2015, p. 2).

Etoricoxib: asociado con riesgo significativo de muerte CV. No se han demostrado diferencias en la seguridad del etoricoxib respecto al diclofenaco e ibuprofeno (Barahona y Monge, 2011, p. 48).

Efectos en la presión arterial

En pacientes con HTA, todos los AINE se han relacionado en mayor o menor medida con aumentos en las cifras de PA, efecto insignificante en personas con PA normal. Este efecto aparece con mayor frecuencia en pacientes que además tienen comorbilidad renal y CV preexistente. También, dicho riesgo parece ser mayor con los inhibidores selectivos de la COX-2 (Lanas *et al.*, 2014, p. 78).

Se ha observado que los AINE presentan interacciones significativas con diversos fármacos utilizados para el tratamiento de la HTA, por lo cual el uso concomitante de AINE con fármacos antihipertensivos representó riesgos a nivel CV, generando un descontrol en la PA del paciente. Con la coadministración de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con indometacina o ibuprofeno, se apreciaron aumentos relevantes en las cifras de PA, así mismo se estableció al utilizar diuréticos en combinación con AINE no selectivos y con los ARA II con indometacina, causando ineffectividad de las terapias antihipertensivas (Villa *et al.*, 2014, pp. 467-470).

El efecto terapéutico de los beta-bloqueadores (BB) es afectado con la administración simultánea de indometacina, sulindaco o piroxicam; los resultados obtenidos sugieren que los fármacos bloqueadores de canales de calcio no son afectados con la administración de AINE, demostrando un nivel de interacción mínimo o casi nulo (Villa *et al.*, 2014, p. 470). El etoricoxib se ha asociado a mayor frecuencia y gravedad de efectos sobre las cifras de PA que otros inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE en general (INFAC, 2011, p. 21).

Interacción con el ácido acetilsalicílico

Los AINE no selectivos como el ibuprofeno, naproxeno y la indometacina interfieren con el efecto farmacológico del AAS, caso contrario al del acetaminofén, diclofenaco, meloxicam y los inhibidores selectivos de la COX-2 (Universidad de Parma, 2015, p. 5). La interacción se debe a que estos AINE afectan la capacidad del AAS para unirse de manera irreversible a la COX-1 de la plaqueta, disminuyendo así el efecto protector del AAS

frente a eventos arterioscleróticos y generando una competencia por el sitio de unión de la COX-1 y una vez unido el AINE no selectivo, se imposibilita la unión del AAS para acetilar la enzima (Lanas *et al.*, 2014, p. 73).

Específicamente, el celecoxib y el diclofenaco han demostrado no interferir con la función antiagregante del AAS a dosis baja o clopidogrel; esto se explicó debido a que los inhibidores selectivos de la COX-2 no muestran afinidad por la COX-1 y el diclofenaco a pesar de clasificarse como AINE no selectivo, posee cierto grado de selectividad por la COX-2, de manera que no generan grandes efectos en la COX-1. En el caso del naproxeno, no está del todo clara la magnitud de la interacción, aunque parece ser menor que la originada con el ibuprofeno (Sostres y Lanas, 2015, pp. 2-3).

Mecanismo de cardiotoxicidad de los AINE

A nivel cardiovascular, las enzimas COX-1 y COX-2 participan de manera importante en el mantenimiento de la homeostasis, aunque con funciones opuestas, su funcionamiento coordinado permite que se den las condiciones fisiológicas óptimas. La COX-1 está relacionada a la síntesis de TxA_2 , mayormente en las plaquetas, lo cual tiene actividad como vasoconstrictor, agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas. Por su parte, la COX-2 lleva a la síntesis de prostaciclina PGI_2 en las células endoteliales macrovasculares, esta se relaciona con la relajación de las células musculares lisas vasculares, vasodilatación y actividad antiplaquetaria (Oscanoa, 2015, p. 173).

La selectividad a la COX-2 podría entonces causar un desbalance significativo, disminuyendo la producción de PGI_2 y manteniendo la de TxA_2 , lo cual produce un

estado que favorece la agregación plaquetaria. Los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían alterar el balance normal entre la actividad protrombótica/antitrombótica del TxA₂ y la prostaciclina PGI₂ y así provocar eventos trombóticos CV (Oscanoa, 2015, pp. 173-174). Esta situación cobra mayor relevancia en pacientes con condiciones de aterotrombosis preexistentes (Batlouni, 2010, p. 540).

Oscanoa (2015) señala que es necesario analizar otras hipótesis, además del desequilibrio TxA₂/PGI₂, para explicar el mecanismo cardiotóxico de los AINE. Se ha supuesto que cada AINE presentó un efecto diferenciado sobre la síntesis de PGI₂ y TxA₂, la producción de óxido nítrico (NO) y la función endotelial, la PA, la retención hídrica y otros efectos renales. Por otra parte, es posible que el tiempo de vida media del fármaco se relacionara fuertemente, ya que inhibidores selectivos de la COX-2 con vida media larga interfieren en mayor medida al sistema COX-2, explicando así sus efectos adversos CV (pp. 176- 177).

Nefrotoxicidad de los AINE

En la mayoría de los casos, la administración de AINE en pacientes jóvenes resulta segura, pero en ciertas circunstancias puede conllevar a la aparición de IRA. Por lo general, la nefrotoxicidad de estos fármacos es infravalorada y se considera que solo es relevante en pacientes que presenten otras enfermedades de base, polimedicados o ancianos. En pacientes jóvenes, este riesgo se vuelve significativo cuando coexisten cuadros de deshidratación durante la administración del AINE, debido a que la depleción de volumen multiplica por 10 la probabilidad de sufrir un cuadro de IRA (Rodríguez y Morales, 2016, pp. 1-2).

Para la población en general se ha observado que el riesgo de desarrollar un primer caso de IRA se encuentra triplicado al utilizar AINE, en comparación con la población que no los consume (Rodríguez y Morales, 2016, p.2). En la población adulta mayor se han reportado casos de alteración de la función renal vinculados con el uso de AINE, provocando alteraciones en la filtración glomerular y en las cifras de PA, incluso en pacientes con disfunción ventricular aumenta el riesgo de desarrollar ICC (Loza, 2008, p. 173).

En un estudio realizado en pacientes con AR en tratamiento con AINE, se establece que tanto el diclofenaco como el naproxeno pueden generar IRA reversible, así como alteraciones en los niveles de electrolitos, reducción del filtrado glomerular en pacientes que presentan depleción de volumen, HTA, nefritis intersticial aguda e incluso daño tubulointersticial y/o glomerulonefritis, los cuales se manifiestan como hematuria y proteinuria. Estos efectos suelen ser de aparición precoz entre los primeros 6 a 21 días de tratamiento, con una incidencia de 5 % para los AINE tradicionales (Strusberg *et al.*, 2011, p. 10).

En un estudio que evaluó los efectos de los inhibidores selectivos de la COX-2 a corto y largo plazo sobre la progresión de la enfermedad renal crónica, se observó que el celecoxib y etoricoxib generaron una significativa reducción de la filtración glomerular estimada, así como un aumento en el riesgo de aparición de hiperkalemia. Se ha constatado que el uso prolongado de los AINE puede conllevar a necrosis papilar renal y otros daños renales (PFIZER, 2015, pp. 2-4).

Coleman y Chai (2014) señalan que todos los AINE se relacionan con igual riesgo de generar daño agudo y crónico a nivel renal, más

probablemente cuando se administran altas dosis y durante periodos prolongados. La indometacina y el ketorolaco corresponden a 2 de los fármacos más frecuentemente relacionados con lesiones renales agudas (pp. 128-130).

En un estudio realizado en pacientes ancianos, se obtuvo que el ibuprofeno, la indometacina, el piroxicam, el ketoprofeno y el fenoprofeno generaron alto riesgo de aparición de fracaso renal, el cual estaba vinculado de manera directa con la dosis utilizada. En diclofenaco y el sulindaco se situaron en un nivel intermedio de riesgo y debajo de ellos el naproxeno, exhibiendo un bajo riesgo que al parecer no se relaciona con la dosis administrada. También, se observó que el uso conjunto de dos o más AINE incrementa el riesgo de fracaso renal (Musu *et al.*, 2011, p. 1466).

Musu *et al.* (2011) citan otro estudio en población general donde se obtuvo que el meloxicam supone un riesgo superior comparado con el diclofenaco y el naproxeno. Además, la polimedicación, que involucra AINE y medicamentos para el sistema CV como diuréticos o bloqueadores de los canales de calcio, eleva el riesgo de daño renal, así como la administración de dosis altas por periodos prolongados (pp. 1466-1467).

Según García (2011), el daño renal por el uso de AINE es principalmente la alteración túbulo intersticial aguda acompañada de un infiltrado inflamatorio. También, a través de otros estudios se han reportado casos de afectación glomerular, en los que, mediante biopsia, se ha determinado enfermedad por cambios mínimos y, en casos muy extraños, glomerulonefritis membranosa. Esta familia de fármacos frecuentemente se asocia con la aparición de nefritis túbulo intersticial, que conlleva en más de 70 % de los casos síndrome

nefrótico, más que todo en pacientes con comorbilidades como IC, cirrosis hepática o enfermedad renal previa. Se estima que tienen un periodo de latencia bastante prolongado, alrededor de 18 meses (p. 48).

Aún no se conocen con certeza los factores de riesgo que predisponen al síndrome nefrótico por AINE, se sospecha que se puede relacionar con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. El mecanismo propuesto es que los AINE inducen la activación de una serie de eventos que culminan con la producción de metabolitos inflamatorios derivados del ácido eicosatetraenoico, lo cual conduce a la activación y reclutamiento de células T. Es necesario mencionar que el síndrome nefrótico por el uso de AINE debido a nefropatía membranosa es muy poco frecuente y se considera una reacción medicamentosa idiosincrática, otras revisiones lo catalogan como un proceso de hipersensibilidad (García, 2011, p. 48).

Mecanismo de nefrotoxicidad de los AINE

La fisiología renal depende de gran manera de la actividad de la COX-1 mediante PG como la prostaciclina, PGE₂ y PGD₂; estas causan dilatación de la vasculatura renal, disminuyendo la resistencia y aumentando la perfusión del sistema, de tal forma la inhibición de la COX-1 afecta directamente la perfusión renal, con lo que se produce la redistribución del flujo, acción de la cual se derivan los daños a este nivel (Oscanoa, 2015, p. 177).

Tomando en cuenta que los AINE inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 con diferente intensidad, la selectividad de cada fármaco por una u otra isoforma de la enzima se relaciona con el nivel de daño que causa, así como con la dosis utilizada y el periodo de

administración. Los principales efectos nefrotóxicos de los AINE son IRA por alteraciones hemodinámicas renales, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial o necrosis papilar y, además, trastornos hidroelectrolíticos como hiponatremia e hiperkalemia, hipertensión y edema (Oscanoa, 2015, p. 177).

Cabe aclarar que en el caso del tejido renal, la conceptualización de la COX-2 como enzima inducible no es certera, al comportarse aquí como enzima constitutiva expresada en la corteza, macula densa, rama ascendente gruesa del asa de Henle, células intersticiales medulares, papila renal y podocitos. En situaciones de estrés como la isquemia renal y depleción de sodio, la COX-2 se expresa más, lo cual indica que los prostanoides derivados de esta enzima son de vital importancia en el mantenimiento normal del riego sanguíneo de la médula, eliminación de sal y agua y de la PA (Oscanoa, 2015, pp. 177-178).

Adicionalmente, la COX-2 está involucrada en la liberación renal de renina. La inhibición de esta enzima puede asociarse con isquemia renal, trastornos hidroelectrolíticos y aumento en las cifras de PA, lo cual se traduce clínicamente como retención de líquidos y reducción de la tasa de filtración glomerular. A pesar de los mecanismos explicados, al parecer la nefrotoxicidad no corresponde a un efecto de clase de los inhibidores selectivos de la COX-2 (Oscanoa, 2015, pp. 177-178).

A nivel renal, la COX-1 es la isoforma más abundante vinculada, como se explicó, con el mantenimiento de la homeostasis; por su parte, en el caso de la COX-2, respecto a su expresión constitutiva, su relevancia fisiológica no ha sido bien clarificada, pero en apariencia se asocia con la regulación hemodinámica glomerular y en la nefrogénesis (Musu *et al.*, 2011, p. 1462).

Los daños tóxicos a nivel renal se derivan de la alteración del riego sanguíneo renal, causado por la inhibición de la síntesis de las PG renales, situación irrelevante cuando el paciente no presenta otras alteraciones hemodinámicas (Rodríguez y Morales, 2016, p. 2). Con frecuencia, las PG renales se encargan de mantener el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular adecuados, en especial cuando se detecta disminución de fluidos, siendo así un mecanismo compensatorio (Coleman y Chai, 2014, p. 130).

La administración de AINE interfiere con este mecanismo compensatorio generando que no se tenga oposición frente a las hormonas vasoconstrictoras, lo cual causa isquemia por la falta de irrigación de sangre oxigenada a los riñones. La nefrotoxicidad también puede estar mediada por efectos tóxicos directos que causan nefritis intersticial y necrosis tubular aguda, estos casos se caracterizan por la infiltración de células inflamatorias en el intersticio de los riñones. Hay reportes de que estas reacciones inmunológicas pueden aparecer después de una semana de exposición a AINE; los efectos suelen ser reversibles con el retiro del medicamento (Coleman y Chai, 2014, p. 130).

Estos efectos adversos son de carácter dosis dependiente, se encuentran más expuestos los pacientes ancianos debido a que suelen presentar otras patologías base y posibles interacciones medicamentosas. Sin embargo, el efecto de los AINE en la progresión de la enfermedad renal crónica debe estudiarse mejor (Musu *et al.*, 2011, p. 1466).

Hepatotoxicidad de los AINE

Con frecuencia se observan elevaciones transitorias de las transaminasas derivadas del

uso de AINE, las cuales en la mayoría de los casos no progresan. A pesar de esto, existen reportes de hepatitis tóxicas por AINE, hasta casos de hepatitis grave y muerte. Según resultados arrojados por diversos estudios, el diclofenaco corresponde al AINE asociado a riesgo de toxicidad hepática significativamente mayor comparado con el resto de AINE, ya que, por ejemplo, la tasa de efectos adversos graves es de 5 por cada 100000 individuos expuestos para el celecoxib y de 21 por cada 100000 individuos expuestos para el diclofenaco (Lanas *et al.*, 2014, p. 77).

La situación específica para pacientes con cirrosis es que el uso de AINE se ha asociado con hemorragias por varices, así como marcado deterioro de la función renal en este tipo de pacientes, tanto en casos de patología compensada como descompensada, por lo que esta enfermedad constituye una contraindicación para el uso de los AINE. Cuando es necesaria la administración de AINE en pacientes cirróticos, se observó que tanto el celecoxib a dosis de 200 mg cada 12 horas, así como el placebo, no indujeron cambios en la función renal ni plaquetaria (Lanas *et al.*, 2014, p. 77).

En contraste, el naproxeno a dosis de 500 mg cada 12 horas causó disminución significativa de la filtración glomerular, flujo plasmático renal y diuresis. El etoricoxib demostró ser bien tolerado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; sin embargo, la experiencia es limitada por lo que es preferible evitar el uso también de los inhibidores selectivos de la COX-2 (Lanas *et al.*, 2014, p. 77). A nivel hepático, existe evidencia que respalda la teoría de que todos los AINE tienen el potencial de generar efectos hepatotóxicos en diferente medida; en diversos estudios se han relacionado los daños hepáticos de los AINE con la

administración crónica de estos (Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 2).

Se ha demostrado mediante estudios que la administración conjunta de ibuprofeno, aspirina, naproxeno o ketoprofeno con acetaminofén incrementa el riesgo de sufrir hepatotoxicidad y daños gastrointestinales, siendo más relevante en el caso de pacientes alcohólicos. Casi todos los AINE pueden estimular reacciones que conlleven a daño hepático grave debido a que son metabolizados en el hígado principalmente (Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 5).

La nimesulida se relaciona a casos escasos, pero graves y no predecibles de daño al hígado, como lo es el fallo hepático fulminante. La hepatotoxicidad inducida por este fármaco se define como idiosincrática (Manov *et al.*, 2006, p. 268). En el 2010, según Suárez (2014), se realizó una revisión de la relación riesgo-beneficio de la nimesulida en la cual se concluyó que lo más recomendable con el afán de evitar efectos secundarios a nivel hepático, es utilizar el fármaco en la dosis mínima eficaz durante períodos que sean los más cortos posibles (p. 1).

El mecanismo de estas lesiones no es hepatotoxicidad directa, sino que es mediado por un mecanismo de idiosincrasia. Los casos derivados de la nimesulida han sido más frecuentes en mujeres de edad avanzada a quienes se les prescribió de manera prolongada a dosis de 200 mg cada 12 horas para controlar dolor por artritis por lo que se consideran factores de riesgo el sexo femenino edad avanzada y periodos prolongados de administración (Suárez, 2014, p. 5).

En cuanto al piroxicam, debido a la gran incidencia de eventos adversos hepáticos, renales y gastrointestinales, su uso se ha visto muy reducido, de tal manera que se prefiere no

administrarlo a pacientes de edad avanzada o con enfermedad renal o hepática. Dentro de los inhibidores selectivos de la COX-2, el celecoxib es el candidato por utilizar en pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada debido a que no se tienen reportes de daños serios en el hígado, a pesar de esto debe utilizarse con precaución y se necesitan más estudios (Soleimanpour *et al.*, 2016, pp. 6-7); este fármaco solo se ha vinculado con daño hepatocelular y colestásico agudo (Manov *et al.*, 2006, p. 269).

Lo ideal es evitar la coadministración de nimesulida y diclofenaco, y la combinación de AINE con cafeína o paracetamol en pacientes con riesgo hepáticos (Soleimanpour *et al.*, 2016, p. 6). Existen reportes de casos aislados, aunque severos de daño colestásico y hepatitis aguda fatal con colestasis y necrosis, así como casos de esteatosis microvesicular (Manov *et al.*, 2006, p. 269).

Con la administración de la indometacina suelen observarse lesiones hepáticas en los primeros meses de tratamiento, con baja incidencia. A veces se vinculan con manifestaciones de hipersensibilidad y en casos extremos pueden llegar a ser fatales. (Manov *et al.*, 2006, p. 268).

En pacientes que padecen hepatitis C se encontraron concentraciones aumentadas de las transaminasas en el plasma al ser tratados con ibuprofeno. Este fármaco también se ha relacionado con el “síndrome de la vía biliar desaparecida”, el cual se asocia con más de 30 fármacos. Se han reportado casos, extremadamente raros, de hepatitis subfulminante por sobredosis de ibuprofeno (Manov *et al.*, 2006, p. 268).

Con el naproxeno, al igual que con otros AINE, los daños graves a nivel hepático como la ictericia y hepatitis fatales son infrecuentes,

aunque este es capaz de causar anomalías en diversos exámenes hepáticos hasta en un 15 % de los pacientes que lo consumen. Respecto al sulindaco, a nivel histológico se han determinado daños colestásico y hepatocelular, incluso se describió hepatitis colestásica (Manov *et al.*, 2006, pp. 268-269).

Según autores mencionados con anterioridad, los reportes indican que el sulindaco, diclofenaco y piroxicam pueden producir lesiones hepatonecroticas; el sulindaco, ibuprofeno y piroxicam causan hepatitis colestásica (p. 266). Por razones aún desconocidas, el sexo femenino se ha visto más afectado por esta toxicidad, ya que las mujeres parecen estar más predispuestas. También son más frecuentes y severos conforme aumenta la edad, posiblemente por la reducción del flujo sanguíneo hepático y del aclaramiento, además de la polifarmacia e interacciones medicamentosas (Arguedas, 2017, pp. 3-4).

Mecanismo de hepatotoxicidad de los AINE

La mayor parte de los AINE son eliminados mediante reacciones metabólicas ya sea por oxidación en la fase I y/o por conjugación en la fase II, este proceso tiene lugar en la pared intestinal o en el hígado. Al finalizar el proceso se forman metabolitos más solubles que se dirigen a la excreción biliar o renal. Estas oxidaciones de xenobióticos como los AINE pueden generar intermediarios reactivos con capacidad dañina sobre las estructuras celulares, este potencial tóxico suele ser más relevante cuando son administradas grandes cantidades. En efecto, algunos AINE han sido retirados del mercado por esta causa como en el caso del bromofenaco y el benoxaprofeno (Wehling, 2014, p. 1165).

Las reacciones adversas idiosincráticas son impredecibles, no tienen explicación mediante la farmacología conocida, son de carácter dosis dependiente para individuos susceptibles; no obstante, pueden darse a cualquier dosis, incluso las que se encuentran dentro del rango terapéutico. La bioactivación o activación metabólica es un proceso por el cual se generan, en algunas ocasiones, metabolitos tóxicos derivados de los fármacos, los cuales pueden ser los responsables de originar lesiones en diversos tejidos. En dependencia de la estructura de los diversos AINE, pasan por determinadas vías metabólicas de las que se pueden derivar metabolitos capaces de reaccionar con proteínas causando reacciones adversas (Jessurum y Puijenbroek, 2015, p. 512).

Los mecanismos vinculados con la enfermedad hepática inducida por medicamentos se clasifican en dos ramas: la toxicidad directa que se caracteriza por ser dependiente de la dosis, inmediata y reproducible; y la respuesta inmunológica que se debe a idiosincrasia, hipersensibilidad y reacciones metabólicas idiosincráticas. La respuesta inmunológica se caracteriza por ser impredecible, independiente de la dosis, no reproducible y con período de latencia.

En las reacciones idiosincráticas se han implicado mecanismos inmunes anormales; la unión covalente entre un fármaco y el citocromo P450 se comporta como un inmunógeno que estimula el inicio de una respuesta inmune. Pacientes con artritis reumatoide presentaron riesgo más elevado de lesión hepática inducida por AINE, lo cual respalda la teoría de que los mediadores inmunes están involucrados en la patogénesis de las lesiones hepáticas idiosincráticas por fármacos (Maiuri *et al.*, 2015, pp. 262-266).

El mecanismo asociado a la aparición de colestasis por fármacos corresponde a la inhibición de la expresión y funcionamiento de los transportadores hepatocelulares en la mayoría de los casos. Se debe a que se da una inhibición funcional por parte del fármaco o de sus metabolitos sobre diferentes proteínas de transporte, frenando así sus vías de trabajo (Morales, Vélez y Muñoz, 2016, pp. 38-39).

Conclusiones

- Los AINE son un grupo de fármacos heterogéneos, los cuales, a pesar de sus diferentes estructuras implican cierto grado de incremento del riesgo cardiovascular, hecho comprobado tanto para los inhibidores selectivos de la COX-2 como para los AINE tradicionales.
- Los efectos adversos cardiovasculares derivados de los AINE corresponden principalmente a eventos de carácter aterotrombótico.
- El diclofenaco es el AINE tradicional asociado a mayor riesgo cardiovascular, similar al exhibido por la familia de los COXIB. Por debajo de estos se encuentra la indometacina y el ibuprofeno utilizando el esquema de dosis altas.
- Los AINE más seguros desde el punto de vista cardiovascular son en primer lugar en naproxeno tanto a dosis altas como bajas, seguido del ibuprofeno a dosis bajas.
- En pacientes con enfermedades cardiovasculares de base, el nivel de riesgo demostrado con todos los AINE es mayor por lo que deben administrarse con precaución en estos casos.
- En pacientes con hipertensión arterial, el uso de AINE supone riesgo de generar descompensación en el control tensional del paciente, debido a la interacción

- farmacológica que existe entre los AINE y los fármacos antihipertensivos.
- Existe alteración en la función del ácido acetilsalicílico en coadministración con AINE como ibuprofeno, naproxeno e indometacina.
 - La nefrotoxicidad es relativamente poco frecuente, sin embargo, su incidencia se eleva cuando existen situaciones patológicas, aumentando la probabilidad de sufrir insuficiencia renal aguda.
 - De los AINE más utilizados la indometacina y el Ketorolaco están relacionados a mayor riesgo de nefrotoxicidad, seguidos por el diclofenaco y sulindaco que están en nivel intermedio de riesgo y con riesgo bajo el naproxeno.
 - Los efectos tóxicos renales son de rápido inicio, en pocos días de instaurado el tratamiento.
 - Todos los AINE se relacionan con igual riesgo de provocar alteraciones renales agudas o crónicas, principalmente a dosis elevadas y por períodos prolongados.
 - Las reacciones adversas renales se deben principalmente a afectación del flujo sanguíneo renal, así como alteraciones hidroelectrolíticas.
 - Estos efectos renales son dependientes de la dosis y son más susceptibles pacientes con otras enfermedades basales, como en los ancianos.
 - La administración de AINE genera aumentos transitorios de las transaminasas que en la mayoría de casos no son significativos.
 - La nimesulida y el diclofenaco encabezan la lista de AINE más hepatotóxicos.
 - Todos los AINE son potencialmente dañinos del sistema hepático, principalmente cuando se da una administración crónica.
 - Aunque no es lo común, algunos AINE se han asociado a casos graves e incluso fatales de hepatotoxicidad.
 - Las reacciones adversas hepáticas se derivan básicamente de reacciones idiosincráticas impredecibles.
 - Para muchos de los AINE ampliamente utilizados, se carece de estudios e información que permita emitir análisis concluyentes respecto al perfil de seguridad a diferentes niveles, cardiovascular, renal y hepático.
 - La utilización de varios AINE de manera simultánea aumenta el riesgo de sufrir efectos tóxicos en todos los niveles.

Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2012). *Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados*. Recuperado de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2015). *Riesgo cardiovascular de dosis altas de Ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso*. Recuperado de: https://www.aemps.gob.es/gl/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm
- Arguedas, J. (2017). Generalidades sobre las lesiones hepáticas inducidas por fármacos. *Revista Actualización Médica Periódica*, (193). Recuperado de: <http://www.ampmd.com/main.cfm>
- Barahona, J. y Monge, M. (2011). Fisiopatología y seguridad del uso de AINES selectivos y no selectivos: balance de riesgos. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 5 (1). Recuperado de: <http://www.kerwa.ucr.ac.cr:8080/bitstream/handle/10669/12411/7862-10654-1-PB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Barbaer, P., Morera, M., Aparicio, A. y Xirinachs, Y. (2007). Evolución del consumo y gasto farmacéutico

- público de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en el período 2001 – 2005. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 16 (31). http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-14292007000200005&script=sci_abstract&tng=es
- Batlouni, M. (2010). *Antiinflamatorios no esteroideos: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales*. Brasil: Sociedad Brasileña de Cardiología. Recuperado de: http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/es_v94n4a19.pdf
- Carranza, R., Jiménez, J. y López, L. (2014). *Debate: Riesgos cardiovasculares de los AINES*. Universidad de Costa Rica. Recuperado de: <http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2014/05/AINES-a-favor.pdf>
- Coleman, A. y Chai, M. (2014). Development of acute kidney injury following a course of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Renal Nursing*, 6 (3). Recuperado de: <https://doi.org/10.12968/jorn.2014.6.3.126>
- Curiel, R. y Katz, J. (2013). Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *The American Academy of Pain Medicine* 14 (supl. 1). DOI: <https://doi.org/10.1111/pme.12275>
- Fernández, G. y Romero, M. (2014). Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular: implicaciones para la práctica clínica. *Revista de Atención Primaria*, 46 (7).
- García, J. (2011). Glomerulonefritis membranosa asociada al uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, reporte de caso. *Revista Salud Bosque*, 1 (1).
- Jessurum, N. y Puijenbroek, E. (2015). *Relationship between structural alerts in NSAIDs and idiosyncratic hepatotoxicity: An analysis of spontaneous report data from the WHO database*. Suecia: Springer International Publishing. DOI: 10.1007/s40264-015-0282-z.
- Lanas, A., Benito, P., Alonso, J., Hernández, B., Barón, G., Pérez, A. et al. (2014). Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER- SEC- AEG). *Reumatol Clin.*, 10 (2), 68-84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004
- López, P., Gálvez, M., Rodríguez, D., Rey, J., Prieto, E., Cuchi, M. et al. (2012). Uso de antiinflamatorios no esteroideos y monitorización de la función renal. Estudio piloto en un centro de salud de Atención Primaria. *Nefrología*, 32 (6), 777-781. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jul.11483
- Loza, E. (2008). *Revisión sistemática: ¿es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos?* España: Servicio de Reumatología Clínica. DOI: 10.1016/S1699-258X(08)72461-6
- Loza, E. (2011). *AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber*. España: Sociedad Española de Reumatología. Recuperado de: https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35n3AINEs.pdf
- Maiuri, A., Breier, A., Gora, L., Parkins, R., Ganey, P. y Roth, R. (2015). *Cytotoxic synergy between cytokines and NSAIDs associated with idiosyncratic hepatotoxicity is driven by mitogen-activated protein kinases*. Reino Unido: Oxford University. DOI: 10.1093/toxsci/kfv091
- Manov, I., Motanis, H., Frumin, I. y Ciancu, T. (2006). Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects. *Acta Pharmacologica Sinica*. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00278.x
- Morales, L., Vélez, N. y Muñoz, O. (2016). *Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. Asociaciones colombianas de gastroenterología, endoscopia digestiva, coloproctología y hepatología*. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n1/v31n1a06.pdf>
- Musu, M., Finco, G., Antonucci, R., Polati, E., Sanna, D., Evangelista, M. et al. (2011). Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15 (12): 1461-1472. Recuperado de: <http://www.europeanreview.org/article/1280>
- Navarro, A., Vidal, M., García, I., Lázaro, M. y Brotons, J. (2015). Perfil de prescripción y adecuación del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el paciente diabético. *Revista de Calidad Asistencial*. DOI: 10.1016/j.cali.2015.06.007
- Oscanoa, T. (2015). Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)*, 53 (2), 172-179. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/4577/457744936012.pdf>
- PFIZER. (2015). *Documento local del producto: celecoxib*. Recuperado de: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=3392>

- Rodríguez, M. y Morales, A. (2016). *¿Tenemos en cuenta al prescribir anti-inflamatorios no esteroideos su nefrotoxicidad? Fracaso renal agudo en varón de 23 años*. DOI: 10.1016/j.semerg.2016.06.003
- Salazar, L., Palacio, A. y Rodríguez, J. (2011). Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y simpaticomiméticos. *Revista Colombiana Cardiología*, 18 (2).
- Sánchez, A. (2007). *Valoración del uso racional de misoprostol en la terapia profiláctica de la gastropatía inducida por el tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos*. (Tesis). Universidad Iberoamericana. Costa Rica.
- Soleimanpour, M., Imani, F., Safari, S., Sanaie, S., Soleimanpour, H., Ameli, H. et al. (2016). The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of patients with hepatic disease: A review article. *Iranian Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*. DOI: 10.5812/aapm.37822
- Sostres, C. y Lanás, A. (2015). Prescripción apropiada, adherencia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Medicina Clínica*. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.09.022
- Strusberg, I., Asia, S., Alba, P., Rosso, R. y Strusberg, A. (2011). Frecuencia de nefrotoxicidad por antiinflamatorios en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina Reumatología*, 22 (1), 08-14. Recuperado de: http://revistasar.org.ar/revistas/2011/numero_1/articulos/art_original_frecuencia_nefrotoxicidad.pdf
- Suárez, J. (2014). *Severin® NF*. Gerente médico, Laboratorios CHINOIN.
- Terán, L., Miranda, M. y Galván, F. (2008). Riesgo cardiovascular derivado de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa. *Revista Médica del IMSS*, 46 (3), 287-299. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/4577/457745521009.pdf>
- Universidad de Parma. (2015). *Antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con artrosis*. Recuperado de: https://www.siicsalud.com/pdf/tc_naproxeno_72815.pdf
- Vergara, N. (2017). RAM asociadas a medicamentos de venta directa. AINEs: resumen de reacciones adversas hematológicas, gastrointestinales y cardiovasculares. *Boletín de Farmacovigilancia* (9). Recuperado de: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/09/imagenes/parte06.pdf>
- Villa, J., Cano, A., Franco, D., Monsalve, M., Hincapié, J. y Amariles, P. (2014). Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Revista Atención Primaria*, 10.1016/j.aprim.2013.11.010
- Wehling, M. (2014). Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*. DOI: 10.1007/s00228-014-1734-6

