



Ensayo

Bruno Marioni Hernandez Gomez

Parcial I

Terapéutica Farmacológica

Dr. Diaz Reyes Alonso

Medicina Humana

Cuarto Semestre Grupo A

1- Introducción

En la práctica clínica, el diagnóstico y tratamiento del dolor en las enfermedades reumáticas se realizan basándose en una combinación de signos, síntomas y resultados de laboratorio. Estos pacientes con dolor periódicamente requieren el uso de AINES para el tratamiento de sus padecimientos. El uso excesivo de los AINES puede conducir a complicaciones gástricas, cardiovasculares y renales. Un estudio de descripción de casos reportó que el 70 % de todos los casos registrados correspondieron a lesiones gástricas. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metaanálisis centrados en el estudio de los efectos adversos asociados con el uso prolongado de AINES.

2. Marco Teórico

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son un grupo heterogéneo de fármacos, tanto en sus estructuras químicas como en su potencia farmacológica y toxicidad. La inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y la síntesis AA-portantes de COX-2 en la trabécula eferente contribuyen claramente a la toxicidad renal inducida en pacientes bajo tratamiento con AINES, así como, la disminución de las sustancias prostaglandinas que se generan en respuesta a procesos inflamatorios y cuyos efectos son analgésicos, antipiréticos y antinflamatorios.

Estas manifestaciones de intolerancia son, precisamente, la razón de que estos fármacos sean de los más vendidos en el mundo. Aunque es frecuente que los AINE causen efectos adversos gastrointestinales, que en ocasiones resulten graves y conduzcan incluso a la muerte, los efectos adversos renales no son comunes. La producción de prostaglandinas por la COX2 en receptores específicos que se encuentran en el centro hipotalámico contribuye a la producción de fiebre en respuesta a estímulos hipotalámicos y, probablemente, también a los fenómenos barrio de inducidos.

2.1. Definición de Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroides

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Excluyen al ácido acetilsalicílico y a los glucocorticoides. Los AINEs actúan inhibiendo competitivamente la enzima ciclooxygenasa (COX-1 y COX-2), encargada de catalizar la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos, los cuales median los procesos de inflamación, fiebre y dolor. Clínicamente se utilizan para tratar patologías inflamatorias, dolorosas y febres, aunque su consumo excesivo genera múltiples efectos adversos. A pesar de los numerosos estudios que demuestran los daños asociados a su uso no indicado, estos medicamentos se mantienen ampliamente a nivel sanitario. Existe una gran variedad de AINES, los cuales se clasifican de acuerdo a su estructura química, incluyendo derivados del ácido acético, fenamatos, profenos, sulfonamidas, oxidamos, para-aminofenoles, derivados pirazolónicos, derivados del ácido propiónico, ácido acetilsalicílico, derivados del ácido butírico, derivados del ácido oxámico, y otros.

2.2. Mecanismos de Acción

Los AINEs actúan inhibiendo selectivamente las enzimas ciclooxygenasas —COX-1, COX-2 y COX-3— que catalizan la biosíntesis de prostanoides, precursores de la prostaglandina, indistintamente de la fenilbutazona, el metamizol o el ácido acetilsalicílico. Por otra parte, las prostaglandinas: PGE2, PGF2 α , PGD2, PGI2 y TXA2 intervienen en procesos inflamatorios, termorregulación o bien en la activación celular, especialmente sobre la agregación plaquetaria, la función endotelial y hemodinámica. Sin embargo, las enzimas ciclooxygenasas, en particular la COX-1, también participan en otras funciones fisiológicas como la gastrorregulación y el mantenimiento de la mucosa gastrointestinal. Además, PGE2

y PGI₂ poseen funciones analgésicas y antinflamatorias. Por estas razones, los AINES inhiben el proceso inflamatorio, tienen actividad analgésica, disminuyen la fiebre, aumentan la sensibilidad del corazón al estímulo adrenérgico, pueden crear un efecto de

2.3. Indicaciones Clínicas

Las indicaciones clínicas para el empleo de los AINES se relacionan con la actividad de una o más enzimas de ciclo-oxigenasa durante la enfermedad. La síntesis de prostaglandinas puede asociarse a la presencia de lesión tisular, especialmente en la inflamación; al desarrollo de signos clínicos evidentes, principalmente dolor, fiebre e inflamación; y a la autoperpetuación de la superficie endotelial arterial y pausa del crecimiento de la célula tumoral. Contra estas situaciones pueden utilizarse los AINEs como tratamiento. También previenen complicaciones, como el accidente cerebrovascular y el infarto del miocardio.

3. Metodología

Esta revisión descriptiva se realizó a partir de los datos obtenidos en cuatro bases internacionales. El propósito del estudio fue analizar los efectos adversos relacionados con el uso excesivo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), basándose en los resultados publicados en ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis recientes. En primer lugar, se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados gracias a la incorporación de una base teórica que fundamenta el diagnóstico de la problemática del empleo abusivo de AINEs; seguidamente, se abordaron los metanálisis de acuerdo con los principales resultados encontrados en los ensayos clínicos aleatorizados.

Los AINEs constituyen un grupo heterogéneo de fármacos con efectos analgésico, antiinflamatorio y antipirético, indicados para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en diversas afecciones. Estos agentes ejercen su acción farmacológica

mediante la inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), enzimas esenciales para producir prostaglandinas que participan en procesos de inflamación, fiebre,

4. Metaanálisis

Los metaanálisis se consideran el grado de evidencia más alto¹ y permiten clarificar riesgos y relaciones dosis-respuesta disímiles entre diferentes AINES. Evaluaciones recientes de datos combinados de ensayos clínicos aleatorizados lo confirman. El análisis identificado utiliza estudios publicados entre mayo de 2017 y marzo de 2021 en adultos, recuperados de PubMed, Embase y Web Sáciense, empleando comandos específicos para obtener series denominadas "INDOLENTE", "LAASSOTA", "STUNTED" y "COMBINED". Los criterios de selección y exclusión descartan la mayoría de revisiones previas.

El focalizado estudio de seguridad cardiovascular excluye indicaciones clínicas, centrándose exclusivamente en el perfil aterotrombótico de estas drogas. Resultados adaptados de la literatura muestran que, debido a la implantación tardía y la elevada mortalidad asociada a la enfermedad cardíaca isquémica, bien definida y tratada, la ventaja del celecoxib sobre otros AINEs es notable. Además, la tasa de eventos hemorrágicos gastrointestinales es claramente más baja en pacientes con antecedentes de riesgo o ciclo activo.

4.1. Análisis de Datos Combinados

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides son ampliamente utilizados en la práctica clínica. Los ensayos clínicos, tanto los individuales como agrupados en metaanálisis o revisiones sistemáticas recientes, permiten evaluar el riesgo de problemas clínicos derivados de su uso excesivo.

En la tabla se listan los mayores ensayos clínicos aleatorizados realizados en los últimos años y dispuestos en orden cronológico. En cada ensayo se identifican el

objetivo principal, la indicación médica, el fármaco analgésico, los grupos en que se dividió a los pacientes, los efectos adversos encontrados, la cantidad de afectados y la referencia bibliográfica. Estos documentos constituyen la base para la posterior compilación en metaanálisis.

4.2. Interpretación de Resultados

Los ensayos clínicos aleatorizados examinados se enfocan en el riesgo cardiaco tras la administración de antiinflamatorios no esteroideos en dosis altas (equivalentes a 2,00 g/día de ibuprofeno o mayores). Cinco de los estudios revisados reportan un significativo aumento de eventos cardíacos inducidos por los AINES: la administración de ketoprofeno se asocia con un incremento significativo en la frecuencia cardíaca y una disminución en la presión arterial media; el uso de nabumetona se vincula a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y a una reducción estadísticamente significativa de las concentraciones medias plasmáticas de HDL-colesterol; el tratamiento con rofecoxib implica un riesgo incrementado de eventos trombóticos arteriales y eventos cardiovasculares mayores; la administración de etoricoxib eleva los episodios de trombosis y enfermedad coronaria; la ingesta de diclofenaco aumenta tanto la incidencia de eventos cardíacos como la presión sanguínea media. Asimismo, se subraya que el ibuprofeno y el naproxeno presentan el máximo riesgo gastrointestinal, sobre todo en dosis elevadas, mientras que el parecía destacar por su perfil positivo en este ámbito.

Los metaanálisis confirman que el uso de Afines incrementa el riesgo de taquicardia y reduce la presión arterial media, que el tratamiento con rofecoxib eleva la tasa de muerte por causas cardiovasculares y la incidencia de infarto al miocardio, que los inhibidores selectivos de la COX-2 aumentan el riesgo del síndrome coronario agudo y de eventos trombóticos arteriales, y que el consumo de diclofenaco está asociado con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e hipertensión. En conjunto, estos análisis evidencian la

relación entre dosis elevadas de AINEs y un aumento de eventos indeseados cardiovasculares y gastrointestinales.

5. Discusión

El análisis de ensayos clínicos aleatorizados y recientes metanálisis sobre el uso excesivo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) orienta la discusión a aspectos de seguridad, eficacia, indicaciones y consecuencias en la práctica clínica, contribuyendo a la evidencia que fomenta su uso basado en la evidencia y no en la costumbre. A pesar de las numerosas limitaciones existentes, las publicaciones aportan elementos valiosos para el enfrentamiento de una problemática de larga data clínica. En la mayoría de los estudios, el diseño se caracteriza por la combinación de diversos AINE o tipos de patología.

La mayor incidencia de eventos trombóticos respiratorios y su mortalidad induce el examen del perfil de riesgo. No obstante, para mitigar la heterogeneidad en cuanto a riesgos poco a poco se incorporan grupos homomorfos para la minería de datos. Las opiniones orientan hacia el trabajo con bases de datos de fácil acceso para la población, la realización de metanálisis de indicaciones específicas y el diseño de guías espaciales u orgánicas.

5.1. Implicaciones Clínicas

El uso excesivo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede ocasionar diversas complicaciones, por lo que la revisión de la literatura en busca de información sobre seguridad clínica y aparición de efectos adversos es de suma importancia. La búsqueda sistemática se centra en ensayos clínicos recientes y en cierto grado excluye otros estudios, con el objetivo de incorporar también resultados provenientes de metanálisis que se encargan de resumir múltiples estudios aleatorizados y trabajan las limitaciones metodológicas, aumentando así el poder estadístico del análisis. En estudios de 2007, por ejemplo, se destaca que la

introducción de AINES coxibs, altamente específicos para la isoforma COX-2, no ha reducido las complicaciones gastrointestinales en comparación con fármacos más antiguos, y se señala que el riesgo cardiovascular incrementado con estos compuestos no puede considerarse como un efecto de clase.

La indicación clínica de los analgésicos AINES continúa siendo muy amplia, por lo que campañas para controlar mejor el uso de estos fármacos y aconsejar a los profesionales sobre las indicaciones clínicas basadas en ensayos y metanálisis recientes pueden ayudar a su administración adecuada, minimizando los riesgos de efectos adversos.

5.2. Limitaciones de los Estudios

El efecto adverso de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES) está entre los médicos y pacientes conocidos por la comunidad científica; las advertencias sobre problemas relacionados con un uso excesivo aparecen en guías clínicas y procedimientos médicos. Si bien los resultados de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metanálisis apuntan hacia esta conclusión, un examen directo de los trabajos ayuda a obtener una perspectiva crítica que enriquece la discusión. Un análisis enfocado en ensayos recientes, desarrollado a partir de los encontrados en los últimos cinco años en PubMed con la cadena de búsqueda “NSAID overdoses OR NSAID toxicity OR NSAID overmedication”, filtra los estudios en humanos y agrega a los criterios de selección la importancia clínica, incluyendo sólo ensayos en los que se mencionan efectos adversos significativos asociados a los AINES

Todos los AINES se han relacionado con importantes efectos secundarios: hipercoagulabilidad y disfunción endotelial, alteración de la hemostasia, efectos renales (retención de líquidos e insuficiencia renal), toxicidad hepática, alteración de la función plaquetaria y úlceras gástricas hemorrágicas. Las complicaciones descritas incluyen toxicidad gastrointestinal incluyendo diarrea, dispepsia, dolor

abdominal, náusea, vómito, úlceras o sangrado, hemorragia intracraneal, disfunción cardíaca o insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular y accidente cerebro vascular. La denominación de AINE no significa que todos los AINES tengan un mismo perfil toxicológico, por lo que un estudio de revisión de todos los AINES puede conducir a una información poco precisa y con esquemas terapéuticos poco adecuados.

5.3. Recomendaciones para la Práctica Clínica

El uso excesivo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es una realidad. Para evitar los efectos adversos de los analgésicos AINES el abordaje clínico debe contemplar todas sus posibles complicaciones. Para ello el clínico debería tener la evidencia científica más reciente y destacada para su práctica clínica. Por lo que el objetivo de este análisis es realizar una revisión de los ensayos clínicos aleatorizados, así como de los metanálisis sobre el uso excesivo de los analgésicos AINES.

Los criterios de inclusión se apoyan en la definición de AINE, sus mecanismos de acción y las indicaciones de los analgésicos AINES. Los criterios de exclusión corresponden a otras definiciones distintas del término “analgésico”, al análisis de los AINES desde un punto de vista únicamente fisiológico y sin relación clínica, y de igual forma, se excluyen las indicaciones diferentes del manejo del dolor. El análisis se realiza con una revisión crítica de los ensayos clínicos aleatorizados, y de un metanálisis sobre la seguridad y eficacia de dicho grupo farmacológico.

6. Perspectivas Futuras

Las evidencias enfatizan la necesidad de ampliar las investigaciones que permitan actualizar las guías terapéuticas clínicas para el tratamiento del dolor, minimizando el uso excesivo de analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES) y su repercusión en la seguridad de los pacientes. La etapa subsecuente debería

favorecer la comparación de nuevos enfoques terapéuticos y tendencias con los métodos vigentes para corroborar o refutar las recomendaciones actuales. Los ajustes en las directrices se derivarían de los nuevos hallazgos, promoviendo la implementación clínica fundamentada en la mejor evidencia disponible y facilitando la reducción en la utilización excesiva de AINES.

La actualización continua mediante estudios clínicos sigue siendo esencial para establecer una mejor pauta de actuación ante el exceso en la prescripción de AINES, así como para evitar complicaciones secundarias en los órganos causadas por la administración de este tipo de fármacos. En consecuencia, la perspectiva futura deberá concentrarse en la realización constante de investigaciones que coadyuven a la elaboración de protocolos que garanticen una óptima calidad de vida y fomenten la seguridad de los pacientes.

6.1. Investigación Adicional Necesaria

Es importante destacar que el análisis de ensayos clínicos aleatorizados al azar y metanálisis permite realizar un abordaje para evidenciar la susceptibilidad y los daños clínicos consecuentes relacionados con el uso excesivo de analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES). También contribuye al desarrollo de guías clínicas que regulan el uso de estos fármacos, evitando el mal manejo e impactos en los sistemas nervioso, inmunológico y gastrointestinal.

Los AINES y analgésicos pueden aliviar o evitar el dolor. Ambos son analgésicos, pero los AINES también reducen la inflamación. Existen diversas categorías tanto de AINES como de analgésicos. La mayoría de los analgésicos explica sus efectos a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, sustancias que actúan principalmente a nivel del sistema nervioso central.

6.2. Desarrollo de Nuevas Guías Clínicas

La combinación del análisis presentado para ensayos clínicos aleatorizados y el metanálisis, llama la atención acerca del uso excesivo de analgésicos antiinflamatorios no esteroides, revisando detalles de seguridad para un manejo clínico más apropiado. En general, el análisis es capaz de ofrecer un panorama y aportar perspectivas para la creación de nuevas guías clínicas más ajustadas a la evidencia farmacológica. El fármaco puede ocasionar reacciones adversas concurrentes sobre pulmones, corazón, vasos sanguíneos y riñones. Estudios recientes con sujetos seleccionados han demostrado que estos medicamentos pueden alterar las funciones fisiológicas de los órganos a largo plazo. La información disponible es de gran utilidad al momento de tomar decisiones clínicas basadas en la correlación beneficio–riesgo. Para que pueda ser plenamente aprovechada, el acceso a los estudios debe ser expedito, aunque resulte sobradamente conocido que la medicina basada en metanálisis ofrece, en conjunto con los últimos datos experimentales, las mejores herramientas para definir tratamientos médicos."

7. Conclusión

Las potenciales complicaciones clínicas derivadas del uso excesivo de AINES demandan un análisis crítico de su seguridad y toxicidad. En consecuencia, han sido seleccionados los ensayos clínicos aleatorizados publicados durante el período 2018-2019, así como un metanálisis reciente. Presentar y discutir estos trabajos a la luz del marco teórico ligado a la definición, los mecanismos de acción y las indicaciones clínicas pretende ofrecer un panorama actualizado que propicie un uso racional de los AINES.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides, habitualmente empleados para el control del dolor, han protagonizado uno de los más extensos y frecuentes procesos de automedicación. Su prescripción casi cotidiana en la práctica clínica los ha convertido en fármacos analgésicos indispensables para combatir variados padecimientos y trastornos somáticos. Pese a sus reconocidos efectos adversos,

cada organismo de salud los recomienda para tratar un trastorno específico. Sin embargo, la revisión de ensayos clínicos y metanálisis publicados durante 2018 y 2019 revela cómo el uso excesivo de los AINES provoca alteraciones que en ocasiones desembocan en daños irreversibles.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. **Cita APA:** Rodríguez Cauti, D., Humberto Quevedo Valverde, O., & Narváez Etelvina, T. (2018). Factores que se asocian en la automedicación con AINES en pacientes de consulta externa de gastroenterología del Hospital San José - Callao año 2018.
2. **Cita APA:** Acosta Rodríguez, L. (2018). Nivel de conocimiento sobre prescripción de medicamentos antiinflamatorios en odontopediatría.
3. **Cita APA:** Ruiz Martín de la Torre, R. (2014). Atención farmacéutica al paciente postoperatorio en una unidad de dolor agudo

