



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**Uso de AINES y su repercusión en la regeneración de
tejidos. Una revisión narrativa**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

Autor: Herrera Castillo, César Antonio

Directora: Dra. Díaz Guzmán, Patricia Verónica

LOJA

2024



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2024

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Loja, 07 de junio del 2024

Esp. Med. María Irene Carrillo Mayanquer

Directora de la carrera de medicina utpl

Ciudad. - Loja

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Uso de AINES y su repercusión en la regeneración de tejidos. Una revisión narrativa., realizado por César Antonio Herrera Castillo ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Directora: Díaz Guzmán Patricia Verónica

C.I.: 1102852561

Correo electrónico: pvdiaz@utpl.edu.ec

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo, César Antonio Herrera Castillo, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

- Ser autor(a) del Trabajo de Titulación denominado: Uso de AINES y su repercusión en la regeneración de tejidos. Una revisión narrativa., de la carrera de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Objetivo General, Capítulo 1 Marco Teórico, Capítulo 2 Metodología, Capítulo 3 Resultados, Capítulo 4 Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, siendo la Dra. Patricia Diaz, directora del presente trabajo; y, en tal virtud, eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.
- Que mi obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.
- Autorizo a la Universidad Técnica Particular de Loja para que pueda hacer uso de mi obra con fines netamente académicos, ya sea de forma impresa, digital y/o electrónica o por cualquier medio conocido o por conocerse, sirviendo el presente instrumento como la fe de mi completo consentimiento; y, para que sea ingresada al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su

difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: César Antonio Herrera Castillo

C.I.: 1105686834

Correo electrónico: caherrera15@utpl.edu.ec

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a todos aquellos que me han apoyado en mi camino académico, especialmente a mi familia y amigos. En particular, quiero agradecer a mis padres por creer en mí y por inculcarme una ética de trabajo. A mi abuela, por su incansable afecto y a Iris por apoyarme durante todo este proceso. A mis profesores, por sus enseñanzas y guía. Y a todos aquellos que han tenido un papel activo en mi crecimiento personal y profesional. Esta tesis es una muestra de mi gratitud.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia por el apoyo incondicional durante todo el proceso de mi tesis. Estoy profundamente agradecido de tener a mis padres y abuela quienes siempre me han alentado y animado a seguir adelante, sin su amor y apoyo no hubiera podido llegar a esta meta.

También quiero agradecer a mis amigos, compañeros y a Iris por su apoyo y compañía durante todos los momentos. Su inestimable apoyo ha sido una gran fuente de inspiración para superar muchos de los desafíos que he enfrentado en el camino. Además, quiero agradecer a mis profesores por su dedicación, asesoramiento y enseñanzas. Estoy muy agradecido por su paciencia y entendimiento a lo largo de mi proceso de tesis.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|------------|
| CARÁTULA..... | I |
| APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN | II |
| DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS..... | III |
| DEDICATORIA..... | V |
| AGRADECIMIENTO | VI |
| RESUMEN..... | 1 |
| ABSTRACT | 2 |
| INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| Objetivo General | 5 |
| Objetivos Específicos..... | 5 |
| CAPÍTULO UNO | 6 |
| 1 MARCO TEÓRICO | 6 |
| 1.1. Composición histológica..... | 6 |
| 1.1.1. Cartilaginoso | 6 |
| 1.1.2. Óseo..... | 6 |
| 1.1.3. Muscular | 7 |
| 1.1.4. Tejido nervioso periférico | 8 |
| 1.1.5. Piel | 8 |
| 1.1.6. Tendones y ligamentos | 9 |
| 1.2. Respuesta inflamatoria | 10 |
| 1.2.1. Definición:..... | 10 |
| 1.2.2. Inflamación aguda | 10 |
| 1.2.2.1. Células inflamatorias..... | 10 |
| 1.2.2.2. Fase vascular | 10 |
| 1.2.2.3. Fase celular | 11 |

| | |
|---|----|
| 1.2.2.3.1. Marginación, adhesión y migración | 11 |
| 1.2.2.3.2. Quimiotaxis leucocitaria..... | 11 |
| 1.2.2.3.3. Activación leucocitaria y fagocitosis | 11 |
| 1.2.2.4. Mediadores inflamatorios | 12 |
| 1.2.2.4.1. Histamina..... | 12 |
| 1.2.2.4.2. Prostaglandinas..... | 12 |
| 1.2.2.4.3. Factor activador de plaquetas (FAP) | 13 |
| 1.2.2.4.4. Proteínas del plasma | 14 |
| 1.2.2.4.5. Citocinas y quimiocinas | 14 |
| 1.3. Reparación tisular | 15 |
| 1.3.1. Regeneración tisular | 15 |
| 1.3.1.1. Regulación del proceso de cicatrización..... | 16 |
| 1.3.1.1.1. Mediadores químicos y factores de crecimiento..... | 16 |
| 1.3.1.1.2. Matriz extracelular (MEC)..... | 16 |
| 1.3.2. Reparación de tejido óseo y tendinoso | 17 |
| 1.4. AINES | 18 |
| 1.4.1. Clasificación..... | 19 |
| 1.4.1.1. Inhibidores no selectivos de la COX | 19 |
| 1.4.1.2. Inhibidores selectivos de la COX-2..... | 19 |
| 1.4.2. Mecanismo de acción de los Inhibidores no selectivos de la COX y los inhibidores selectivos de la COX-2 | 20 |
| 1.4.3. Efectos farmacológicos | 21 |
| 1.4.4. Reacciones adversas comunes | 21 |
| 1.4.5. Farmacodinamia | 22 |
| 1.4.6. Farmacocinética | 22 |
| Nota. Tomado de Lorenzo (8). | 23 |
| 1.4.7. Indicaciones..... | 23 |

| | |
|---|-----------|
| CAPÍTULO DOS..... | 25 |
| 2. METODOLOGÍA | 25 |
| 2.1. Estrategia de búsqueda | 25 |
| 2.2. Criterios de inclusión..... | 27 |
| 2.3. Criterios de exclusión | 27 |
| CAPÍTULO TRES..... | 29 |
| 3. RESULTADOS..... | 29 |
| 3.1. Diagrama de flujo de resultados..... | 30 |
| 3.3. Desarrollo de resultados | 35 |
| CAPÍTULO CUATRO | 41 |
| DISCUSIÓN..... | 41 |
| CONCLUSIONES | 48 |
| RECOMENDACIONES..... | 49 |
| REFERENCIAS | 50 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----------|
| TABLA 1 farmacocinética | 22 |
| TABLA 2. Términos de búsqueda en pubmed y bvs. | 30 |
| TABLA 3. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos a través de los motores de búsqueda pubmed y bvs..... | 32 |
| TABLA 4. Tabla de extracción de datos..... | 35 |
| TABLA 5. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual | 40 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|-----------------------|-----------|
| FIGURA 1 | 30 |
|-----------------------|-----------|

RESUMEN

Los AINES son un grupo farmacológico usado para aliviar el dolor, la fiebre y la inflamación. A nivel mundial son usados diariamente por 30 millones de personas, con un promedio de 80 dosis al año. Estos fármacos se consumen sin prescripción y pueden provocar reacciones adversas entre el 0,6% y el 5,7%. Dentro de estos efectos adversos no se consideran el efecto en la regeneración de tejidos, razón por la que el objetivo de esta revisión bibliográfica es la de Analizar la eficacia del uso de AINES en la regeneración del tejido osteomuscular a través de una revisión narrativa de la literatura más reciente, para lo cual se realizó la búsqueda bibliográfica en PubMed, BVS y Cochrane. El uso de estos medicamentos puede tener un impacto positivo o negativo en la regeneración ósea, cicatrización, movilidad muscular y recuperación tras una cirugía. El uso de ASA estimula la regeneración ósea, mientras que la acetaminicina no altera el proceso. Además de diferencias de acción de estos fármacos en la regeneración de lesiones en grupos de estudio del tejido animal versus el humano.

Palabras clave: AINES, Regeneración, Tejidos

ABSTRACT

NSAIDs are a pharmaceutical group used to relieve pain, fever, and inflammation. Worldwide, they are used daily by 30 million people, with an average of 80 doses per year. These drugs are consumed without prescription and can cause adverse reactions ranging from 0.6% to 5.7%. The effect on tissue regeneration is not considered among these adverse effects, which is why the objective of this bibliographic review is to analyze the efficacy of the use of NSAIDs in the regeneration of the musculoskeletal tissue through a narrative review of the most recent literature, for which the bibliographic search was carried out in PubMed, BVS and Cochrane. The use of these medications can have a positive or negative impact on bone regeneration, scarring, muscle mobility and recovery after surgery. The use of ASA stimulates bone regeneration, while the use of acetaminophen does not alter the process. In addition, there are differences in the action of these drugs on the regeneration of lesions in animal tissue study groups versus human.

Keywords: NSAIDs, Regeneration, Tissues

INTRODUCCIÓN

Los AINES representan un grupo heterogéneo de fármacos que por lo general no se relacionan entre sí, no obstante, comparten algunas propiedades por lo que se engloban dentro del mismo grupo farmacológico y son usados principalmente por su acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria. (1). En los estados Unidos las prescripciones de estos fármacos son de 70 millones al año, lo que representa 30 millones de estas tabletas (2) y a nivel mundial se estima que diariamente son utilizados por 30 millones de pacientes (3). Según (4) se estima en 80 la dosis por persona al año a nivel mundial, esto puede ser a que se suelen consumir sin prescripción médica. También es muy importante saber que es uno de los principales grupos farmacológicos en presentar reacciones adversas, entre el 0,6 % al 5,7 % de quienes los consumen las padecen.

Entre los efectos adversos tenemos: gastrointestinales: Hay una gran diversidad de alteraciones a este nivel, de los cuales la prevalencia que se reporta de ellos suele ser muy variable por factores como la dosis, tiempo de uso, distintos medicamentos, poblaciones diferentes, etc., pero de manera general se puede decir que al menos 10 – 20% de quienes toman AINES presentan dispepsia (5), además, el 20% no tolera el tratamiento con AINES, y la presencia de una o más úlceras se da en el 15 al 30% de pacientes (2); hay efectos antiplaquetarios con AINES, como lo es con el ibuprofeno y diclofenaco en un 6% (6); tienen efectos renales, siendo la prevalencia de edema sintomático del 3% al 5% (6); incrementa el riesgo a moderado de síndrome coronario agudo luego de consumir ibuprofeno por 5 años y el ketorolaco tiene mayor riesgo de nuevo infarto agudo de miocardio (7), además incrementa la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión (8) y son el 13% de todos los casos de reacciones alérgicas medicamentosas (9).

Los AINES tienen distintas indicaciones terapéuticas, además de que, para la elección de uno de ellos, el médico se basa en la tolerancia a sus efectos adversos ya descritos. Son prescritos en estados febriles; en el dolor llegando algunos de ellos a potencias similares a la otorgada por los opioides, usados en mialgias, artralgias, cefaleas, neuralgias, dolores radicales, dolores postoperatorios, etc.; son usados en procesos reumatológicos como la artritis reumatoidea, gotosa, espondilitis anquilopoyética, tendinitis, bursitis, etc.; usados como profilaxis tromboembólica; en enfermedades inflamatorias intestinales como las colitis crónicas; indicados en procesos dermatológicos, en específico los salicilatos son usados en el tratamiento de verrugas vulgares; La indometacina y el ibuprofeno son indicados en casos de cierre del conducto arterioso; indicados en procesos oculares, por ejemplo luego de una cirugía, en casos de edema macular cistoide o en la conjuntivitis alérgica (8).

A nivel osteomuscular su uso es muy amplio, Según la Organización Mundial de la Salud cerca de 1710 millones de personas en el mundo sufren de algún trastorno musculoesquelético como: artrosis, gota, osteopenia, dolor de espalda, dolor de cuello, enfermedades inflamatorias, etc., pero, también su uso es extenso en el tratamiento del dolor por fracturas, las cuales se producen en aproximadamente 436 millones de personas en todo el mundo, otros traumatismos como lesiones musculares provocan 305 millones aproximadamente. Los médicos no siempre suelen considerar todas sus reacciones adversas al momento de prescribirlos, además de que también suelen ser consumidos sin necesidad de receta médica. Es importante considerar el efecto de los AINES ya que algunos estudios han encontrado ciertas controversias en cuanto a sus beneficios en el proceso de cicatrización y regeneración de los tejidos óseos, musculares y tendinosos, gracias al gran efecto que tiene el

mecanismo de acción de los AINES dentro de las células, como lo es la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) o ciclooxigenasa 2 (COX-2) (10).

Esta revisión bibliográfica se justifica debido a la necesidad de entender los efectos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en la restauración de los tejidos osteomusculares, ya que se ha visto que en la comunidad médica se suele pasar por alto los efectos negativos que pueden tener a este nivel. Esto nos ayudará a tomar mejores decisiones al elegir un tratamiento antiinflamatorio y analgésico para las lesiones osteomusculares sin interferir en el proceso de regeneración, al tiempo que se tienen en cuenta los posibles efectos de estos, ya que son la primera opción para el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos.

Objetivo General

Analizar el efecto de los AINES y su repercusión en la regeneración del tejido osteomuscular a través de una revisión narrativa de la literatura más reciente.

Objetivos Específicos

- Determinar si el uso de AINES afecta al proceso de regeneración de tejido osteomuscular.
- Establecer el tratamiento de elección en lesiones osteomusculares según la información recopilada

CAPÍTULO UNO

1 MARCO TEÓRICO

1.1. Composición histológica

1.1.1. Cartilaginoso

El tejido cartilaginoso, también conocido como cartílago, es un tipo de tejido conjuntivo que está compuesto por condrocitos y una matriz extracelular altamente especializada. Esta matriz es la responsable de casi el 95% del volumen del cartílago, y es la encargada de proporcionarle la flexibilidad y la estabilidad necesarias. Por otra parte, los condrocitos son la fuerza vital detrás de la producción y el mantenimiento de la matriz extracelular, a pesar de ser relativamente escasos. Dado que el cartílago carece de una red vascular, la composición de la matriz extracelular es fundamental para que los condrocitos sobrevivan (11).

1.1.2. Óseo

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conjuntivo que se caracteriza por tener una matriz extracelular mineralizada, lo que le otorga una estructura dura y resistente. Está compuesto por células y una matriz extracelular que contiene fosfato de calcio en la forma de cristales de hidroxiapatita. Esta mineralización le permite proporcionar sostén y protección al organismo, así como tener un papel clave en la regulación homeostática de las concentraciones de calcio en la sangre, al ser un sitio de almacenamiento para este mineral (11).

El tejido óseo está compuesto principalmente por colágeno tipo I, junto con cantidades menores de colágeno tipo V. Los demás tipos de colágeno (III, XI y XIII) se han encontrado presentes en niveles muy bajos, representando aproximadamente el 90% del peso total de las proteínas de la matriz ósea. Además, la matriz contiene

otras proteínas, que, aunque solo representan el 10% del peso total de las proteínas, son clave para el desarrollo, crecimiento, remodelado y reparación ósea. Estas proteínas, junto con el colágeno, se mineralizan para formar el tejido óseo (11).

1.1.3. Muscular

El tejido muscular se encarga del movimiento del cuerpo, así como de los cambios en tamaño y forma de los órganos internos. Está compuesto por una acumulación de células alargadas especializadas dispuestas en haces paralelos con la función principal de contracción. La interacción de los miofilamentos es la causa de la contracción de las células musculares. Estos miofilamentos están compuestos por dos tipos: filamentos delgados (6-8 nm de diámetro, 1.0 μm de largo) compuestos por principalmente por la proteína actina, y filamentos gruesos (15 nm de diámetro, 1.5 μm de largo) compuestos por principalmente por la proteína miosina II. Estos filamentos están compuestos por largas porciones de cola con forma de bastón de cada molécula, aglomeradas de manera regular y paralela, con cabezas que sobresalen según un patrón helicoidal. Los miocitos de las células musculares tienen una gran cantidad de filamentos contráctiles alineados en su sarcoplasma, los cuales sirven únicamente para producir trabajo mecánico. Casi todo el citoplasma de estas células está ocupado por estos 2 dos tipos de miofilamentos (11).

La actina y la miosina están presentes en cantidades menores en la mayoría de otras células, donde juegan un papel en procesos celulares como la citocinesis, la exocitosis y la migración celular. El músculo se clasifica según el aspecto de sus células contráctiles. Existen dos tipos: el músculo estriado, que presenta estriaciones transversales visibles con un microscopio electrónico, y el músculo liso, que no las tiene (11).

1.1.4. Tejido nervioso periférico

El SNP se compone de numerosos nervios periféricos formados por fibras nerviosas que transportan información sensitiva y motora (efectora) entre los órganos y tejidos del cuerpo, así como entre el encéfalo y la médula espinal. Estas fibras nerviosas están encerradas por una cubierta de tejido conjuntivo y contienen varias terminaciones nerviosas especializadas, así como ganglios con somas neuronales. La mayoría de los nervios periféricos están compuestos por fibras nerviosas y sus células de sostén (de Schwann). Estas fibras y células de Schwann se mantienen unidas mediante tejido conjuntivo, que se divide en tres componentes diferentes con características propias. Estos componentes son el endoneuro, el perineuro y el epineuro, que respectivamente consisten en tejido conjuntivo laxo alrededor de cada fibra nerviosa individual, tejido conjuntivo específico alrededor de cada fascículo nervioso, y el tejido conjuntivo denso irregular que rodea al nervio periférico y llena los espacios entre los fascículos nerviosos (11).

1.1.5. Piel

El sistema tegumentario, formado por la piel, sus derivados y la hipodermis, es el órgano más extenso del cuerpo, representando alrededor del 15-20% de la masa corporal. La piel se compone de dos estratos principales: la epidermis y la dermis. La epidermis está formada por un epitelio plano estratificado queratinizado que se va regenerando constantemente, aunque su grosor permanece estable gracias al proceso de descamación. Esta capa proviene del ectodermo, mientras que la dermis procede del mesodermo y contiene un tejido conjuntivo denso que proporciona soporte, resistencia y espesor a la piel. La hipodermis se ubica a mayor profundidad que la dermis y consiste en una cantidad variable de tejido adiposo organizado en

lobulillos separados por tabiques de tejido conjuntivo, que puede ser más grueso en personas bien nutridas y en aquellas que viven en climas fríos (11).

1.1.6. Tendones y ligamentos

Los tendones son estructuras de tejido conjuntivo denso, formadas por haces de fibras de colágeno paralelas y rodeadas de matriz extracelular. Esta formación permite la inserción del músculo esquelético al hueso y, en consecuencia, la transmisión de fuerza para que se genere locomoción. Estos tendones están recubiertos por una capa fina de tejido conectivo, llamada epitendón, y separados por el endotendón que contiene pequeños vasos sanguíneos y nervios. Además, están compuestos por células denominadas tendinocitos, que son fibroblastos rodeados de matriz extracelular especializada (12).

Los tendones están compuestos principalmente por colágeno tipo I, que conforma entre el 65 y el 80 % de su contenido. La matriz extracelular está formada por tenoblastos, tendinocitos (90-95 % de los componentes celulares), condrocitos, células vasculares, células sinoviales y células de músculo liso (5-10%) (12).

Los ligamentos por otra parte se encargan de conectar una estructura ósea con otra, se componen de tejido conectivo denso, con una alta concentración de colágeno tipo I (90% del peso seco). Su estructura es similar a los tendones, con tropocolágeno, microfibrillas, subfibrillas, fibrillas, fascículos y el ligamento. Sin embargo, hay algunas diferencias estructurales significativas entre ligamentos y tendones: los primeros son más cortos y anchos, tienen menos colágeno, más elastina, proteoglicanos y agua, y sus fibras de colágeno están menos organizadas. Además, ambos tienen baja vascularización y celularidad, con predominio de los fibroblastos (12).

1.2. Respuesta inflamatoria

1.2.1. Definición:

Respuesta protectora ante un estímulo perjudicial por parte del sistema inmunitario, este estímulo puede ser por agentes nocivos, lesiones físicas o infecciones que liberan ciertas sustancias relacionadas al daño tisular o patógenos que son reconocidas por células del sistema inmune. Esta respuesta consta de: vasodilatación temporal con lo que favorece la permeabilidad capilar, infiltración de glóbulos blancos y demás células fagocíticas con lo que finalmente se da la resolución del daño inicial, no obstante, puede desencadenar la degeneración tisular y fibrosis en la zona afectada (13).

1.2.2. Inflamación aguda

Es el inicio de la reacción de los tejidos locales y vasos sanguíneos, para eliminar el agente que está lesionándolos, por lo general se desarrolla antes de que empiece la respuesta inmune adaptativa (14).

1.2.2.1. Células inflamatorias

Dentro del proceso de la inflamación intervienen varios tipos de células y tejidos, entre ellos tenemos a células del endotelio vascular, leucocitos, células que podemos encontrar en el tejido conectivo como: células cebadas, linfocitos, macrófagos, fibroblastos. Además de encontrar componentes de la matriz extracelular como: elastina y colágeno. (14)

1.2.2.2. Fase vascular

Aquí se dan cambios a nivel de la microvasculatura, principalmente empieza con una vasodilatación con lo que se altera el flujo de la sangre, facilitando una mayor permeabilidad, provocando extravasación del contenido intravascular hacia el área o

espacio extravascular. Este mecanismo se da gracias a la acción de: la bradicinina, leucotrienos y demás mediadores químicos. (14)

1.2.2.3. Fase celular

En esta fase se altera el recubrimiento de las células del endotelio vascular, en esta hay un traslado de leucocitos fagocíticos hacia el área de origen de la lesión. (14)

1.2.2.3.1. Marginación, adhesión y migración

Los leucocitos se ubican a lo largo de la pared endotelial en la fase inicial de la respuesta inflamatoria, a continuación, se da su traslado e interacción con las células del endotelio vascular, que por medio de la liberación de citocinas, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión celular (selectinas), con esto inicia su adhesión a lo largo de la pared vascular, por lo que empiezan a migrar a lo largo de la periferia de los vasos sanguíneos y finalmente mediante mecanismos de quimiotaxis migran hacia el tejido afectado. (14)

1.2.2.3.2. Quimiotaxis leucocitaria

Gracias a la acción de detritos bacterianos y celulares, quimiocinas, C3a, C5a u otros fragmentos resultados de la activación de la vía del complemento, se genera un gradiente quimioatrayente, con esto inicia el movimiento de los leucocitos atraídos por este gradiente de concentración hacia el sitio de la lesión. (14)

1.2.2.3.3. Activación leucocitaria y fagocitosis

Los fagocitos reconocen el agente agresor, mediante la unión de partículas hacia los receptores específicos en su superficie, con lo que desencadena su endocitosis; esta se encuentra mediada por receptores, que por medio del proceso de opsonización se termina de unir el agente agresor a los receptores de superficie

del fagocito, desencadenando así por medio de enzimas o moléculas antibacterianas la eliminación del microorganismo agresor (14).

1.2.2.4. Mediadores inflamatorios

Estas pueden originarse tanto en el plasma como en las células, deben pasar por una serie de pasos para poder activarse biológicamente y así ejecutar su función mediadora del proceso inflamatorio. Estos mediadores actúan sobre una o varias células diana, con lo que pueden ejercer distintas funciones en cada una de ellas, no obstante, la mayoría de estas tienen una vida corta. (14).

1.2.2.4.1. Histamina

Los estímulos como lesiones o reacciones inmunitarias desencadenan la liberación de histamina, misma que se encuentra preformada dentro de las células, principalmente en aquellas zonas cercanas a los vasos sanguíneos. Considerado el principal mediador dentro de la fase transitoria inmediata, la cual permite incrementar la dilatación de arteriolas, permeabilidad de vénulas y actúa en la microcirculación mediante la unión a los receptores de histamina tipo 1 (H1). (14).

1.2.2.4.2. Prostaglandinas

Los lípidos bioactivos conocidos como prostaglandinas (PG) tienen una variedad de efectos en el cuerpo, entre ellos la dilatación de los vasos sanguíneos, la curación de los tejidos y la regulación de la homeostasis, así como la inflamación. (15)

La síntesis de prostaglandinas se genera a partir de la escisión de fosfolípidos derivados de la membrana plasmática por la acción de la fosfolipasa A2 (PLA2). Esto permite la liberación de ácidos grasos en el citosol, con el ácido araquidónico (AA) siendo el predominante. Estos ácidos grasos son convertidos en prostaglandina G2 (PGG2) y PGH2 a través de una reacción en dos pasos, que involucra la enzima ciclooxigenasa (COX) que incluye la isoforma constitutivamente activa, COX-1 y la

isoforma inducible a la inflamación, COX-2. Luego de su síntesis, la prostaglandina H2 (PGH2) entra en acción sobre las distintas isoformas de enzimas sintasas de PGE: la sintasa de PGE microsomal-1 (mPGES-1), la mPGES-2 y la sintasa de PGE citosólica (cPGES). Estas enzimas catalizan la conversión de PGH2 en PGE2 que, a su vez, es liberada por la mayoría de las células del cuerpo. Aunque algunas prostaglandinas son preferentemente producidas a partir de productos específicos de COX-1 o COX-2, la PGE2 puede ser generada tanto de la PGH2 derivada de COX-1 como de COX-2. (15)

Las acciones de PGE2 varían según la concentración, el tejido y la isoforma de receptor EP (1-4) con los que se interactúa. Esto hace que la señalización por estos receptores sea altamente compleja y esencialmente importante para una respuesta inflamatoria apropiada. Los receptores EP son GPCR específicos de PGE2 que se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo y que activan diferentes rutas de señalización intracelular al unirse con sus respectivas proteínas G: EP1 usa Gq, EP3 usa Gi, y EP2 y EP4 usan Gs. Estas proteínas G activan rutas de señalización descendentes que conducen a respuestas inflamatorias pro o antiinflamatorias. En general, se cree que EP1 y EP3 estimulan una señalización antiinflamatoria, mientras que EP2 y EP4 promueven una señalización proinflamatoria. (15)

La señalización del receptor PGE2-EP influye positivamente en la curación de heridas modificando la migración inmune, aumentando la proliferación y promoviendo la supervivencia. (15)

1.2.2.4.3. Factor activador de plaquetas (FAP)

Tiene varias funciones, entre ellas está: como inductor para la agregación plaquetaria, genera quimiotaxis para los eosinófilos y activa a los neutrófilos. Este se

encuentra almacenado en las membranas celulares ejerciendo acción en distintos tipos de células. (14)

1.2.2.4.4. Proteínas del plasma

Estas proteínas tienen una amplia función dentro del mecanismo de la inflamación, entre ellas está que conforman parte del sistema de la coagulación por medio de fibrinopéptidos; la proteasa-trombina se une a receptores activados por proteasa (RAP), estos son protagónicos al constituir el último enlace para formar el sistema de la coagulación y de la inflamación. Estas proteínas forman cininógenos mediante la acción de las calicreínas que son proteasas, las cuales tienen funciones vasoactivas. (14)

El sistema del complemento está formado por más de 20 de estas proteínas en su forma inactiva, se encargan de incrementar la permeabilidad vascular, mejorar la fagocitosis y la vasodilatación. (14)

1.2.2.4.5. Citocinas y quimiocinas

Las citocinas se encargan de modular la función de otras células, como actuar frente a la inflamación. Entre las principales tenemos al FNT- α y la IL-1, los cuales son principalmente formados por macrófagos activados, además, éstas ayudan a la emisión de moléculas de adhesión, citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno.

Las quimiocinas son proteínas pequeñas quimioatrayentes, estas reclutan y dirigen la migración de las células inmunitarias e inflamatorias hacia el sitio de origen mediante la formación de un gradiente quimiotáctico mediante la unión a proteoglicanos de superficie endotelial. (14)

1.3. Reparación tisular

Se da luego del proceso inflamatorio como mecanismo de respuesta para mantener la estructura y funciones normales del cuerpo tras una lesión tisular. Esto se da mediante el proceso de regeneración, en la que se sustituyen las células lesionadas por nuevas células del mismo tipo o caso contrario, por tejido conectivo, generando así cicatrices. En este proceso se incluyen los mecanismos de: migración, proliferación y diferenciación celular, además de estimular la actividad de la matriz extracelular. (14)

1.3.1. Regeneración tisular

Cuando se da una lesión del tejido, este es reemplazado por células del mismo tipo, no obstante, no todas estas tienen la misma capacidad para regenerarse, con lo que se puede dividir en 3 grupos según dicha capacidad (14).

Las células lábiles, tienen una gran capacidad regenerativa, se encuentran en lugares donde el tejido está en constante regeneración, como lo son en la piel, cavidad oral, vaginal, cuello uterino, etc. (14).

Las células estables, las cuales tienen una gran actividad proliferativa durante la etapa de crecimiento, no obstante, cuando esta termina, solo empiezan a dividirse cuando existe un estímulo adecuado, por ejemplo: lesiones en el hígado, riñón, del músculo liso y endotelio vascular (14).

Las Células fijas o permanentes, tienen cero actividades regenerativas ya que no tienen función mitótica. Entre ellas tenemos: las células del músculo esquelético, cardíaco o de las neuronas; cuando estas se destruyen son reemplazadas por tejido conectivo, lo que genera cicatrices (14).

1.3.1.1. Regulación del proceso de cicatrización

1.3.1.1.1. Mediadores químicos y factores de crecimiento

Estos mediadores y factores de crecimiento se liberan de manera secuencial y ordenada durante el proceso de cicatrización; estos incluyen: FNT- α , interferones, derivados del ácido araquidónico (implicados en el proceso de inflamación) y las interleucinas. Los factores de crecimiento se encargan de regular los procesos de reparación celular, estos son moléculas similares a hormonas, se unen de manera específica a la superficie celular desde donde ejercen su función reguladora de la proliferación, diferenciación y metabolismo de las células (14).

Los factores de crecimiento se denominan de acuerdo con las células sobre las que actúan, por ejemplo: Factor de crecimiento del tejido conectivo tipo β (FCT (Factor de Crecimiento Transformador)- β) o VEGF; de acuerdo con su actividad biológica como el factor de crecimiento transformador (FCT); y finalmente se designan de acuerdo con su tejido de origen, por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) o el factor de crecimiento de fibroblastos o (FCF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos) (14).

1.3.1.1.2. Matriz extracelular (MEC)

Esta trata de una red de espacios alrededor de la zona de donde es excretada por las células tisulares. Está compuesta por: geles hidratados (proteoglucano y ácido hialurónico), proteínas fibrosas estructurales (fibras de colágeno o de elastina) y también de glucoproteínas adhesivas (fibronectina y laminina) (14).

La MEC tiene distintas funciones, como lo son: conferir un medio de soporte o andamiaje para la renovación tisular, dar rigidez al hueso, turgencia a los tejidos blandos, regular el proceso de crecimiento, ser el sustrato para la adhesión de células, regular el movimiento y diferenciación de las células a su alrededor (14).

1.3.2. Reparación de tejido óseo y tendinoso

Luego de una fractura inicia el proceso de reparación del tejido óseo, inmediatamente se forma un hematoma que rodea el lugar de la lesión, esto crea una red de fibrina que sirve a modo de entramado para la llegada de las células inflamatorias, permite la penetración de fibroblastos y favorece la angiogénesis. Con la llegada de las células inflamatorias y las plaquetas degranuladas, se liberan factores que activan a las células osteoprogenitoras del periostio, partes blandas y cavidad medular. Entre estos factores tenemos: TGF- β , PDGF, FGF, etc.; todo esto estimula la actividad de osteoclastos y osteoblastos (16).

Durante la primera semana, los cambios principalmente son en la organización del hematoma, se produce la matriz en los tejidos aledaños y aquí inicia la remodelación de los extremos óseos de la fractura; en esta semana aún contamos con un tejido principalmente no calcificado (callo blando), este proporciona cierto nivel de unión entre ambos extremos, no obstante, no aporta ningún grado de rigidez para el soporte de carga del hueso (16).

Aproximadamente 2 semanas después, este callo blando se transforma en callo óseo que le aporta un mayor grado de rigidez, con lo que ayuda a estabilizar el foco de la fractura, esto gracias a que las células osteoprogenitoras han depositado trabéculas subperiósticas de hueso reticular y al interior de la cavidad medular. A nivel de las partes blandas, las células mesenquimatosas activadas se transforman en condrocitos, aportando fibrocartílago y cartílago hialino a lo largo de la fractura, lo que aporta un puente para la unión de ambos extremos de la fractura y que al mineralizarse da mayor rigidez y solidez al callo (16).

Cuando el callo ha madurado disminuye su tamaño y forma, esto permite fuerzas de apoyo con carga. El exceso de tejido fibroso, cartílago y hueso reticular es

reabsorbido en las zonas donde no hay soporte de carga; al final se reestablece el contorno del hueso lesionado como hueso laminar y el proceso de reparación o consolidación ósea finaliza con la restauración de la cavidad medular (16).

La reparación del tejido tendinoso comprende los mismos pasos de los otros tejidos del cuerpo, que son la inflamación, proliferación y remodelación. La matriz extracelular (MEC) es regulada por los tendinocitos que mantienen el equilibrio del tendón. Durante la inflamación, determinadas sustancias vasomotoras estimulan la permeabilidad vascular, angiogénesis y el reclutamiento de células, lo cual genera la liberación de factores de crecimiento y citoquinas. El TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 tienen efectos proinflamatorios, mientras que la IL-6, IL-8, IL-10 tienen propiedades antiinflamatorias. La IL-6 tiene una función dual, con efectos inflamatorios y genera colágeno. Esta fase tiene una duración de 7 días. En la fase proliferativa hay un aumento en el número de fibroblastos en el MEC, y la presencia de factores de crecimiento que conducen a la neovascularización y a una mayor actividad quimiotáctica de los fibroblastos, resulta en la proliferación de estas células y la síntesis de colágeno tipo III. Esta etapa dura aproximadamente 6 semanas. Posteriormente, comienza la etapa de remodelación, en la que hay una reorganización de las fibras colágenas, y un cambio del colágeno tipo III por el colágeno tipo I. La maduración y remodelación del colágeno comienza desde la tercera semana y puede extenderse hasta un año después de la lesión (12).

1.4. AINES

Los antiinflamatorios no esteroideos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa, entre ellas hay 2 isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se piensa que cuando se inhibe la COX-2 se genera la mayor parte de acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias, que son las principales atribuciones que se le da a este grupo de medicamentos. Las

reacciones adversas se dan principalmente por la inhibición de la COX-1 y COX-2 en los tejidos que están cumpliendo su función fisiológica (13).

1.4.1. Clasificación

1.4.1.1. Inhibidores no selectivos de la COX

Derivados del ácido salicílico: aspirina, salicilato de sodio, acetilsalicilato de lisina, salsalato, trisalicilato de magnesio y colina, diflunisal, sulfasalazina, benorilato, ácido salicílico, salicilato de metilo, olsalazina, eterilato, fosfosal, salicilamida. (8)

Derivados del paraaminofenol: paracetamol, propacetamol, fenazopiridina (8).

Derivados de las pirazolonas: metamizol, propifenazona, fenilbutazona, oxifenbutazona (8).

Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, oxaprozina, ketoprofeno, flurbiprofeno, piquetoprofeno, ácido tiaprofénico, fenbufeno, carprofeno, pirprofeno, indobufeno. (8)

Derivados del ácido acético. - Indolacéticos: indometacina, oximetacina, acemetacina, glucametacina; Pirrolacéticos: tolmetina, ketorolaco, sulindaco. Fenilacéticos: diclofenaco, alclofenaco, fentiazaco, nepafenaco. Naftilacético: nabumetona (8).

Derivados del ácido enólico (oxicams): piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, pivoxicam, lornoxicam, cinnoxiam (8).

Derivados del ácido antranílico (fenamatos): ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, floctafenina, glafenina (8).

1.4.1.2. Inhibidores selectivos de la COX-2

Oxicams: meloxicam; Sulfoanilida: nimesulida; indolacéticos: etodolaco; Coxibs: celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib, parecoxib. (8)

1.4.2. Mecanismo de acción de los Inhibidores no selectivos de la COX y los inhibidores selectivos de la COX-2

Estos actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, ejerciendo acción sobre las isoformas de la ciclooxigenasa. Para la COX-1 existen 3 formas de unión de los AINES a la COX-1. La primera es una unión rápida y reversible como en el caso del ibuprofeno; la segunda es una unión rápida, pero, de baja afinidad, esta es reversible y es seguida de una unión más lenta que depende de la afinidad, tiempo y es lentamente reversible, como lo es el caso del flurbiprofeno; y la tercera es una unión rápida, reversible, que luego es modificada irreversiblemente, como lo es el caso de la aspirina. Para la COX-2 en cambio los agentes que la inhiben lo hacen de manera reversible y dependiente del tiempo. (8)

Las prostaglandinas, productos de las isoenzimas de la ciclooxigenasa, son similares, ya que tienen similar peso y estructura molecular, su mayor diferencia está en el sitio activo y en la entrada al canal de la COX-1 ya que son más pequeños que en la COX-2, esto explica porque hay una menor cantidad de sustratos aceptados, es decir que los AINES que inhiben a la COX-1 en su mayoría pueden inhibir a la COX-2, no obstante, los fármacos que inhiben a la COX-2 tienen un pobre efecto sobre la COX-1 (8).

El sitio de unión de los AINES se encuentra en el “cuello” formado entre Arg120 y Tir385, bloqueando así a la unión del ácido araquidónico, con lo que se inhibe la formación de prostaglandinas derivadas del mismo (8).

El efecto antiinflamatorio se da principalmente por la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión. Al inicio de la inflamación se da la migración de células hacia el origen de la lesión o infección, entre estas células tenemos: leucocitos, células endoteliales, plaquetas y moléculas que se expresan por todas ellas. Estas

moléculas son las inhibidas por los AINES, entre ellas están la selectina E, P y L, moléculas de adhesión celular como la ICAM-1 y vascular como la VCAM-1, además de las integrinas de adhesión leucocitaria. Los AINES también afectan al proceso de reclutamiento posterior a la de adherencia, esto mediante la inhibición de algunos factores como: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), leucotrieno B (LTB), factor activador de las plaquetas (PAF), interleucina 8 (IL-8) y C5a. (8).

1.4.3. Efectos farmacológicos

Efecto antipirético: Los AINES se encargan de disminuir la temperatura en pacientes con estado febril, no obstante, no baja la temperatura en pacientes afebriles (8).

Efecto analgésico: Considerados dentro de la escala analgésica como analgésicos menores, dentro de la intensidad leve a moderada. (8).

Efecto antiinflamatorio: principalmente usado en tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas, no obstante, su principal efecto es sintomático. (8).

Efecto antiplaquetario: es muy importante ya que inhibe la formación del tromboxano A₂ (TXA₂). (8).

1.4.4. Reacciones adversas comunes

Aumento del riesgo de fenómenos trombóticos ya que, por su acción antiplaquetaria, prolonga el tiempo de hemorragia. (8).

Riesgo gastrointestinal. – Las gastropatías por AINES son comunes y esto se debe al efecto sobre las prostaglandinas gastro protectoras, principalmente PG1 Y PG2, por acción principal de la COX-1. (8).

Riesgo cardiovascular. – La inhibición de la COX-2 genera un efecto protrombótico, incremento de sodio y retención hídrica. (8).

Efecto sobre la función renal. – Gracias a la disminución de la formación de prostaglandinas vasodilatadoras por la acción inhibitoria de los AINES, se genera un incremento del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. Aquí las 2 isoformas de la ciclooxigenasa tienen igual grado de afectación. También hay una mayor retención de sodio y agua ya que se disminuye la reabsorción de cloro por la inhibición de las prostaglandinas y de la hormona antidiurética. (8).

Otra reacción adversa es la hipersensibilidad a sus componentes. (8).

1.4.5. Farmacodinamia

Absorción. – el efecto analgésico depende de la tasa de absorción, por lo que, dependiendo de las necesidades del paciente, el médico busca medicamentos que se adapte a ellos, por ejemplo: en el caso de dolor severo o agudo se buscan AINES con una tasa de absorción rápida, mientras que para pacientes con dolor crónico se buscan AINES con una tasa de absorción más lenta. (17)

Distribución. – La acidez de los AINES alteran su distribución, por ejemplo: aquellos con grupos funcionales ácidos como el diclofenaco o ibuprofeno, tienen un mayor grado de unión a las proteínas con lo que persisten mayormente en el sitio de la inflamación. En el caso de los AINES no ácidos como el acetaminofeno, se suele distribuir de manera pareja en todo el cuerpo. (17).

Metabolismo y excreción: El hígado y el riñón son las principales vías del metabolismo y de la excreción para la mayoría de los AINES (13).

Tabla 1. farmacocinética

| Fármaco | Biodisponibilidad (%) | Unión a proteínas plasmáticas (%) | T _{1/2} (horas) | V _D (l/kg) | Metabolismo presistémico | Aclaramiento (ml/kg/min) |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Derivados del ácido acético | | | | | | |
| Indolacéticos | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--------|-----|-------|------|---------|-------|
| Indometacina | 90-100 | 90 | 1-6 | 0,3 | Escaso | 1,4 |
| Pirrolacéticos | | | | | | |
| Tolmetina | > 90 | >99 | 5 | 0,5 | Escaso | 1,3 |
| Ketorolaco | 80-100 | >99 | 4-6 | 0,2 | Escaso | 0,5 |
| Sunlindaco90 | 94 | 94 | 7-8 | 2 | - | 1,5 |
| Fenilacéticos | | | | | | |
| Diclofenaco | 54 | >99 | 1-2 | 0,2 | 40% | 4,2 |
| Naftilacéticos | | | | | | |
| Nabumetona (6-MNA) | 35 | 9 | 23 | 0,8 | Elevado | 0,4 |
| Derivados del ácido enólico | | | | | | |
| Piroxicam | 100 | 99 | 30-60 | 0,15 | - | 0,04 |
| Tenoxicam | 10 | 99 | 60-75 | 0,15 | - | 0,025 |
| Derivados del ácido antranílico | | | | | | |
| Ácido mefanámico | >90 | 99 | 2 | 1,3 | 0 | - |
| Ácido meclofenámico | <90 | 99 | 2-3 | - | - | - |
| Inhibidores selectivos de La COX-2 | | | | | | |
| Celecoxib | 40-80 | 97 | 11 | 7 | - | - |
| Etodolaco | 73 | 99 | 6 | 0,4 | - | 0,78 |
| Meloxicam | 89 | >99 | 20 | - | 11 % | 0,11 |
| Nimesulina | 95 | 99 | 1,5-5 | 0,3 | Escaso | 1 |
| t1/2: semivida del fármaco; V0: volumen de distribución. | | | | | | |

Nota. Tomado de Lorenzo (8).

Indicaciones

Los analgésicos antiinflamatorios tienen una gran variedad de indicaciones, entre las cuales está: proporcionar un alivio sintomático para la inflamación, en enfermedades como, por ejemplo: artritis reumatoide, trastornos musculoesqueléticos, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota, etc. (13)

El alivio del dolor es una de sus principales indicaciones para cuando es de intensidad baja a moderada, no obstante, no tienen eficacia frente al dolor neuropático. La ventaja de este grupo farmacológico es que tiene poco o ningún efecto adverso en comparación con los opiáceos y sus complicaciones, no obstante,

sí su administración no es suficiente para calmar el dolor, es necesario ir a la segunda línea de medicamentos para cumplir con este fin. (13)

El control de la fiebre es otra de sus indicaciones, principalmente en aquellos pacientes que supone riesgo alguno, reduciéndola en la mayoría de las ocasiones. La única excepción es cuando este incremento de temperatura corporal es por variaciones circadianas, ejercicio físico o la temperatura ambiente. (13)

Otras de sus indicaciones es el cierre de conductos arteriales que no tienen la permeabilidad adecuada en el sistema de circulación fetal, esto es gracias a la inhibición de las prostaglandinas que se encargan de mantener la permeabilidad de dichos conductos.} (13).

Indicados para generar cardio protección, principalmente por acción del ácido acetilsalicílico reduciendo hasta un 25% el riesgo de episodios vasculares graves en aquellos pacientes de alto riesgo (13).

Indicados en la mastocitosis sistémica ya que disminuye la presencia de mastocitos en la médula ósea. Usados en la tolerabilidad a la niacina por la inhibición de liberación de PGD_2 de la piel por medio del uso de ácido acetilsalicílico. Indicados también para el control de la sintomatología del síndrome de Bartter. (13)

CAPÍTULO DOS

2. METODOLOGÍA

2.1. Estrategia de búsqueda

Esta revisión narrativa inició con la idea de estudio, siendo esta sobre los “Efecto de los AINES en la regeneración tisular”, se identificó el problema de estudio mediante la estrategia “PICO”:

P (población): Lesiones osteomusculares en personas de todo el rango de edad y género, además de estudios que involucren pruebas en animales.

I (intervención): Uso de AINES.

C (comparación): Otros analgésicos.

O (resultados): Mejora en la elección del tratamiento analgésico y antiinflamatorio en lesiones osteomusculares.

Luego de aplicada esta estrategia se pudo Identificar los términos **DeCS** como:

Lesiones: “Wounds and Injuries”; **Otros analgésicos:** "Analgesics"; **AINES:** “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”; **Regeneración tisular:** “Regeneration”

A continuación, se buscó similitudes con los términos **MeSH** en PubMed obteniendo los siguientes datos:

Wounds and Injuries: Injuries and Wounds; Wounds and Injury; Injury and Wounds.

Analgesics: Analgesic Drugs; Analgesic; Analgesic Agents.

Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal: NSAID; Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent; Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent; NSAIDs; Nonsteroidal Antiinflammatory Agents; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents; Non Steroidal Anti Inflammatory Agents; Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents; Nonsteroidal Anti

Inflammatory Agents; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent; Non Steroidal Anti Inflammatory Agent; Anti-Inflammatory Analgesics.

Regeneration: Regenerations; Endogenous Regeneration; Healing, Wound; Wound Healings.

A continuación, se dio el planteamiento de búsqueda por variables utilizando las siguientes ecuaciones:

Analgesics: "Analgesics" OR "Analgesics Drugs" OR "Analgesic" OR "Analgesic Agents"

Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal: "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" OR "NSAID" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent" OR "NSAIDs" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agent" OR "Anti-Inflammatory Analgesics"

Regeneration: "Regeneration" OR "Regenerations" OR "Endogenous Regeneration" OR "Healing, Wound" OR "Wound Healings"

Con esto se logró plantear la búsqueda uniendo las variables y usando operadores lógicos o conocidos como "booleanos": NOT, OR y AND; se dio inicio a la búsqueda bibliográfica mediante el uso de las bases de datos de información médica y científica PubMed y de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) con la siguiente ecuación de búsqueda: (("Analgesics" OR "Analgesics Drugs" OR "Analgesic" OR "Analgesic Agents") AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" OR "NSAID" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent" OR "NSAIDs" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti-

Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agent" OR "Anti-Inflammatory Analgesics")) AND ("Regeneration" OR "Regenerations" OR "Endogenous Regeneration" OR "Healing, Wound" OR "Wound Healings").

Se amplió la búsqueda bibliográfica mediante la búsqueda avanzada de la base de datos de Cochrane Library aplicando los mismos filtros ya descritos. En esta se aplicó los siguientes términos MeSH: “Wounds and injuries” y “Cicloxygenase inhibitors”, obteniendo un total de 2 resultados, de los cuales 1 cumple con los criterios de inclusión para esta revisión bibliográfica

2.2. Criterios de inclusión

- Artículos referentes a regeneración de tejido osteo-articular
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis
- Artículos originales: estudios observacionales o experimentales
- Artículos publicados en los últimos 5 años
- Artículos redactados tanto en idioma inglés y español
- Artículos que respondan a la temática y objetivo planteado
- Artículos que se encuentren con texto completo
- Artículos relacionados

2.3. Criterios de exclusión

- Tesis.
- Revisiones bibliográficas.
- Artículos de paga.
- Modelos exclusivamente predictivos.
- Artículos de texto incompleto.

- Artículos repetidos en otras bases de datos.
- Artículos que no respondan a la temática y objetivo planteado.
- Cartas al editor.

CAPÍTULO TRES

3. RESULTADOS

Con la búsqueda inicial por título se obtuvo un total de 599 artículos, de los cuales 375 se encontraron en PubMed, 207 en BVS (Biblioteca Virtual en Salud) y 2 en Cochrane.

582 fueron excluidos por no cumplir con el objetivo de la investigación, 17 artículos fueron revisados por texto completo, de los cuales 3 se excluyeron por ser revisiones bibliográficas, con lo que se aceptaron 14 artículos por cumplir con todos los criterios de inclusión y exclusión para que sean integrados dentro de esta revisión bibliográfica.

3.1. Diagrama de flujo de resultados.

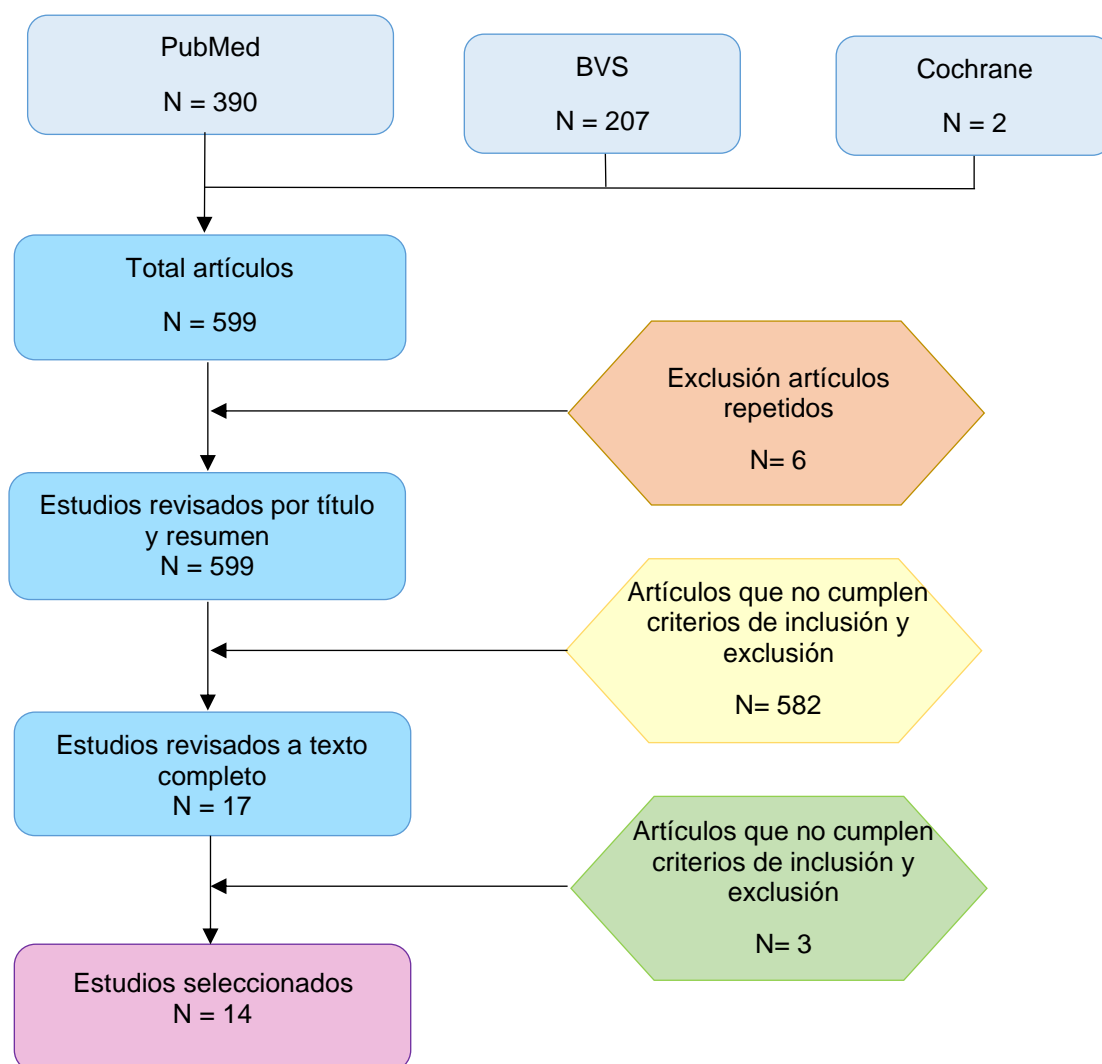


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de estudios

3.2. Resultados obtenidos

Tabla 2. Términos de búsqueda en pubmed y bvs.

| Motor de Búsqueda: PubMed | | | |
|---------------------------|-------------------|--|---------------------|
| Variable | Termino en Ingles | MeSH | Sinónimos en ingles |
| 1.- Otros analgésicos | Analgesics | Analgesic Drugs Analgesic Analgesic Agents | - |

| | | | |
|--------------------------|---|--|---|
| 2. AINES | Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal | NSAID Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent NSAIDs Nonsteroidal Antiinflammatory Agents Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents Non Steroidal Anti Inflammatory Agents Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent Non Steroidal Anti Inflammatory Agent Anti-Inflammatory Analgesics | - |
| 3. Regeneración tisular | Regeneration | Regenerations Endogenous Regeneration Healing, Wound Wound Healings | - |
| 4. Prostaglandinas | Prostaglandins | Prostaglandin, Prostanoid, Prostanoids | - |
| 5. Regeneración Nerviosa | Nerve Regeneration | Nerve Tissue Regeneration Nerve Tissue Regenerations Nervous Tissue Regeneration Nervous Tissue Regenerations Neural Tissue Regeneration Neural Tissue Regenerations Regeneration, Nerve Regeneration, Nerve Tissue Regeneration, Nervous Tissue Regeneration, Neural Tissue Tissue Regeneration, Nerve Tissue Regeneration, Nervous Tissue Regeneration, Neural | - |
| Motor de Búsqueda: BVS | | | |

| Variable | Termino en español | DeCS | Sinónimos en español |
|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------|
| 1. Analgésicos | Analgésicos | Analgésico Anodinos Antinociceptivos | - |
| 2. AINES | Antiinflamatorios no Esteroideos | AINE (Antiinflamatorios no esteroideos) Agente Antiinflamatorio no Esteroideo Agente Similar a la Aspirina Agentes Antiinflamatorios no Esteroideos Agentes Semejantes a la Aspirina Analgésicos Antiinflamatorios Fármacos Antiinflamatorios no Esteroideos Fármacos Semejantes a la Aspirina Sustancias Semejantes a la Aspirina | - |
| 3. Regeneración tisular | Regeneración | Regeneración endógena | - |
| Motor de Búsqueda: Cochrane | | | |
| Variable | Termino en Ingles | MeSH | Sinónimos en ingles |
| Lesiones | Injuries | Wounds and injuries | - |
| Inhibidores de la ciclooxigenasa | Cyclooxygenase Inhibitors | Cyclooxygenase Inhibitors | - |

Nota. Elaboración propia.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos a través de los motores de búsqueda pubmed y bvs.

| Motor de búsqueda | Ecuación | Filtros o limitadores | Artículos encontrados |
|-------------------|---|----------------------------------|-----------------------|
| PubMed | | | |
| Ecuación 1 | ((("Analgesics" OR "Analgesics Drugs" OR "Analgesic" OR "Analgesic Agents") AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" OR | Artículos en español y en inglés | 375 |

| | | | |
|---------------|---|---|-----|
| | "NSAID" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent" OR "NSAIDs" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agent" OR "Anti-Inflammatory Analgesics")) AND ("Regeneration" OR "Regenerations" OR "Endogenous Regeneration" OR "Healing, Wound" OR "Wound Healings") | Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de acceso a través de la biblioteca de la UTPL | |
| Ecuación 2 | ("Nerve Tissue Regeneration" OR "Nerve Tissue Regenerations" OR "Nervous Tissue Regeneration" OR "Nervous Tissue Regenerations" OR "Neural Tissue Regeneration" OR "Neural Tissue Regenerations" OR "Regeneration, Nerve" OR "Regeneration, Nerve Tissue" OR "Regeneration, Nervous Tissue" OR "Regeneration, Neural Tissue" OR "Tissue Regeneration, Nerve" OR "Tissue Regeneration, Nervous" OR "Tissue Regeneration, Neural") AND ("Prostaglandin" OR "Prostanoid" OR "Prostanoids") | Artículos en español y en inglés Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de acceso a través de la biblioteca de la UTPL | 15 |
| Total, PubMed | | | 390 |
| BVS | | | |
| Ecuación 1 | ((("Analgésicos" OR "Analgésico" OR "Anodinos" OR "Antinociceptivos")) AND (("Antiinflamatorios no Esteroides" OR "AINE" OR "Agente Antiinflamatorio no Esteroideo" OR "Agente Similar a la Aspirina" OR "Agentes Antiinflamatorios no Esteroides" OR "Agentes Semejantes a la Aspirina" OR "Analgésicos Antiinflamatorios" OR "Fármacos Antiinflamatorios no Esteroides" OR "Fármacos Semejantes a la Aspirina" OR "Sustancias | Artículos en español y en inglés Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de acceso a través de la biblioteca de la UTPL | 35 |

| | | | |
|--------------------|---|--|-----|
| | Semejantes a la Aspirina")) AND (("Regeneración tisular" OR "Regeneración" OR "Regeneración endógena")) | | |
| Ecuación 2 | ((("Analgesics" OR "Analgesics Drugs" OR "Analgesic" OR "Analgesic Agents") AND ("Anti- Inflammatory Agents, Non-Steroidal" OR "NSAID" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent" OR "NSAIDs" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory" OR "Nonsteroidal Anti- Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Non-Steroidal Anti- Inflammatory Agent" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agent" OR "Anti-Inflammatory Analgesics")) AND ("Regeneration" OR "Regenerations" OR "Endogenous Regeneration" OR "Healing, Wound" OR "Wound Healings")) | Artículos en español y en inglés Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de acceso a través de la biblioteca de la UTPL | 172 |
| Total, BVS | | | 207 |
| Cochrane | | | |
| Ecuación 1 | (MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees) y (MeSH descriptor: [Cyclooxygenase Inhibitors] explode all trees) | Artículos en español y en inglés Artículos de los últimos 5 años Artículos de acceso libre o de acceso a través de la biblioteca de la UTPL | 2 |
| Total, Cochrane | | | 2 |

Nota. Elaboración propia.

3.3. Desarrollo de resultados

Tabla 4. Tabla de extracción de datos.

| Autor | Título | País/ año | Tipo de estudio | Nivel de evidencia/ Grado de recomendación | Conclusiones |
|-----------------------------|---|----------------------|----------------------------|---|---|
| Fidan Alakus Sabuncuoglu | Comparison of the Effects of Two Different Analgesics on Bone Regeneration During Mandibular Distraction Osteogenesis | Turquía/ 2019 | Estudio comparativo | Nivel 1b/ Grado A | La medida promedio del hueso recién formado fue mayor en el grupo que recibió paracetamol que en el que tomó acetaminofén; sin embargo, esta variación no fue considerada estadísticamente relevante. Los conteos medios de osteoblastos también resultaron similares entre los grupos de paracetamol y acetaminofén. |
| Sebastiaan Dalle | Ibuprofen does not Impair Skeletal Muscle Regeneration Upon Cardiotoxin-Induced Injury | Belgica/ 2020 | Estudio experimental | Nivel 1b/ Grado A | Las dosis leves de ibuprofeno no impidieron la recuperación muscular, y en realidad hay evidencias de una mejora temporal en la señalización anabólica y reducción de la señalización inflamatoria. |
| Jose L. | Defective bone repair in diclofenac treated C57Bl6 mice with and without lipopolysaccharide induced systemic | Canada/ 2018 | Estudio experimental | Nivel 1b/ Grado A | Este estudio ofrece evidencia sólida para respaldar la suposición de que el uso de AINE durante los primeros 14 días después de una operación ortopédica interrumpe el curso de la curación y agrava los efectos perjudiciales de la inflamación sistémica en el proceso de reparación. |

| | | | | | |
|--------------------|--|------------------------|---------------------------|-------------------|--|
| | inflammation | | | | |
| Heng'an Ge | Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Tissue Healing After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction? | China/ 2018 | Investigación clínica | Nivel 1b/ Grado A | Los AINE pueden ser seguros de usar luego de la reconstrucción del LCA y podrían contribuir a reducir los efectos colaterales negativos asociados con los medicamentos opioides. |
| L. Henry Goodnough | Cross-species comparisons reveal resistance of human skeletal stem cells to inhibition by non-steroidal antiinflammatory drugs | Republi ca Checa/ 2022 | Artículo de investigación | Nivel 1b/ Grado A | Los resultados sugieren que el tratamiento con AINE afecta la diferenciación osteocondrogénica de las células estromales sinoviales (SSC) de ratón que Nivel / Grado expresan ciclooxigenasa-2 (COX2). En contraste, la regulación a la baja de la expresión de COX2 durante la diferenciación de las células estromales sinoviales humanas (hSSC) se ha asociado a una capacidad osteogénica reducida cuando la COX2 se sobre expresa muy lentamente. |
| Humo, Elif | The effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs on tracheal wound healing in an experimental rat model | Turquía/ 2020 | Estudio observacional | Nivel 1b/ Grado A | Los esteroides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden tener efectos no deseados en la curación de lesiones traqueales, posiblemente debido a su capacidad para suprimir la inflamación y la producción de fibroblastos. Por esta razón, los AINE se recomiendan principalmente para el alivio del dolor postoperatorio y deben evitarse para mejorar la cicatrización. |

| | | | | | |
|--------------------|---|-------------|--------------------------------|-------------------|--|
| Katherine A. Burns | Healing rates after rotator cuff repair for patients taking either celecoxib or placebo: Nivel / Grado a double-blind randomized controlled trial | USA/ 2020 | Ensayo controlado aleatorizado | Nivel 1b/ Grado A | Los pacientes que tomaron celecoxib durante el tiempo previo a la cirugía mostraron un nivel inferior de recuperación un año después de la operación. |
| Niloy Ghosh | Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Their Effect on Musculoskeletal Soft-Tissue Healing | USA/ 2019 | Metaanálisis | Nivel 1a/ Grado A | Los resultados de los estudios existentes sugieren que los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden retrasar la cicatrización del tejido blando musculoesquelético en reparaciones quirúrgicas, mientras que los inhibidores no selectivos de la COX no se asocian con ese efecto negativo. |
| Alain Borgeata | The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: A qualitative, systematic review | 2018/ Suiza | Metaanálisis | Nivel 1a/ Grado A | Los resultados de los ensayos clínicos publicados no ofrecen pruebas sólidas de que el uso de AINE para el tratamiento del dolor después de la osteosíntesis de la fractura o la fusión espinal conduzcan a un aumento de la tasa de no unión. Las contradicciones en los resultados de los estudios hacen que sea imposible hacer recomendaciones clínicas sobre el uso adecuado de los AINE en este contexto. Sin embargo, dado que los datos de laboratorio de la investigación en animales y tejidos humanos y las recomendaciones de las revisiones clínicas indican que una breve exposición perioperatoria a los AINE |

| | | | | | |
|--------------------------|--|-----------------|---------------------------|-------------------|---|
| | | | | | probablemente no sea perjudicial, se recomienda la realización de estudios aleatorios y controlados para apoyar o refutar esta hipótesis. |
| Edelcio de Souza Rendohl | The influence of acetylsalicylic acid on bone regeneration: systematic review and meta-analysis | 2021/ Brasil | Metaanálisis | Nivel 1a/ Grado A | Un metaanálisis de la cantidad de tejido óseo formado demostró una clara superioridad cuando se administró localmente ASA, con una diferencia de medias (DM) del 22,75% (IC (Intervalo de Confianza) del 95%: 15,39-30,12) $p < 0,00001$. Los resultados fueron alentadores, a pesar de las limitaciones de los datos disponibles, y sugirieron que ASA puede ser una herramienta útil para la formación ósea en modelos animales. |
| Yunjiao Wang | Aspirin promotes tenogenic differentiation of tendon stem cells and facilitates tendinopathy healing through regulating the GDF7/Smad1/5 signaling pathway | 2019/ China | Artículo de investigación | Nivel 1b/ Grado A | Este estudio proporcionó por vez primera evidencia de que la aspirina promueve la diferenciación tendinogénica y la curación de la tendinopatía, un proceso que se correlaciona con la vía de señalización GDF7 / Smad1/5. Esto sugiere que la aspirina puede tener un potencial terapéutico para tratar la tendinopatía, además de su efecto antiinflamatorio y de alivio del dolor. Esta información ofrece nuevas directrices de tratamiento y estrategias para la práctica clínica. |
| Chih-Hao Liao | Ibuprofen inhibited migration of skeletal muscle cells in association with | 2019/ China | Artículo de investigación | Nivel 1b/ Grado A | Los descubrimientos de este estudio sugieren que el ibuprofeno puede influir adversamente en la migración de las células del músculo esquelético al reducir la expresión de proteínas de p130cas y CrkII. |

| | | | | | |
|---------------------|---|---------------------|---------------------------|-------------------|--|
| | downregulation of p130cas and CrkII expressions | | | | Esto sugiere una explicación biológica para el efecto perjudicial de los AINE en la regeneración muscular. |
| Joo Han Oh | Do Selective COX-2 Inhibitors Affect Pain Control and Healing After Arthroscopic Rotator Cuff Repair? A Preliminary Study | 2017/ Corea del sur | Artículo de investigación | Nivel 1b/ Grado A | Los inhibidores selectivos de la COX-2 no deben ser usados para la analgesia postoperatoria ya que podrían disminuir la cicatrización del tendón al hueso tras la reparación quirúrgica. |
| María Grazia Forese | Prostaglandin D2 synthase modulates macrophage activity and accumulation in injured peripheral nerves | 2019/ Italia | Artículo de investigación | Nivel 1b/ Grado A | los resultados sugieren que la Prostaglandina D2 de tipo lipocalina (L-PGDS) juega un papel clave en la regulación de la acumulación y actividad de los macrófagos tras una lesión que desencadena la Degeneración Walleriana (WD). Además, también ejerce un efecto antiinflamatorio que limita la acumulación de macrófagos en etapas posteriores, contribuyendo a la regeneración axonal. |

Nota. Elaboración propia.

Tabla 5. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual

| Grados de recomendación | Nivel de evidencia | Tipo de estudio |
|-------------------------|--------------------|---|
| A | 1a | Revisión sistemática de ensayos clínicos con asignación aleatoria. |
| | 1b | Ensayos clínicos con asignación aleatoria e intervalo de confianza estrecho. |
| B | 2a | Revisión sistemática de estudios de cohortes. |
| | 2b | Estudios de cohortes individuales y ensayos clínicos de baja calidad. |
| | 3a | Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de casos y controles. |
| | 3b | Estudios de casos y controles individuales. |
| C | 4 | Series de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad. |
| D | 5 | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, basada en fisiología o en intervención teórica. |

Fuente: Basado en Manterola C: (18). Elaboración propia.

CAPÍTULO CUATRO

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sugieren que hay diferencias en el impacto de los AINES en la recuperación y regeneración de los tejidos osteomusculares. Según lo elaborado por (19) los resultados de estos estudios en animales sugieren que algunos AINE, como la Indometacina y el ibuprofeno, pueden tener un efecto positivo o neutral sobre la cicatrización de tejidos blandos musculoesqueléticos, mientras que otros como el celecoxib y el parecoxib pueden tener efectos negativos sobre el mismo. Los estudios in vitro, en general, mostraron efectos adversos con la indometacina, ibuprofeno, celecoxib, parecoxib y naproxeno, mientras que el diclofenaco y el aceclofenaco tuvieron cierta utilidad en la recuperación de tejidos musculoesqueléticos. La mayoría de los estudios (incluyendo 1 de 2 estudios con seres humanos, 10 de 14 estudios en animales y 3 de 3 evaluaciones in vitro) reportaron que los inhibidores selectivos de la COX-2 tuvieron un efecto negativo en la curación de los tejidos blandos. Por otro lado, la mayoría de los estudios en seres humanos y animales (2 de 2 y 19 de 30, respectivamente) concluyeron que los inhibidores no selectivos de la COX no tuvieron un impacto negativo en la cicatrización de los labrum, los tendones y los ligamentos. Los estudios in vitro confirmaron que los AINE tienen un resultado perjudicial sobre los procesos biológicos relacionados con la curación y la regeneración de los tendones. Es muy importante considerar lo manifestado por este estudio, ya que indica que se necesita más ensayos controlados aleatorizados en humanos para dar un mejor sustento a la evidencia encontrada sobre este tema. Según (20) Los estudios in vitro y en animales de su investigación sugieren que los AINE tienen un efecto negativo en el proceso de cicatrización ósea. No obstante, los resultados de los estudios clínicos en humanos no han podido confirmar

concluyentemente esta asociación. Por lo que recomiendan evitar la administración de AINE en personas con alto riesgo para prevenir posibles complicaciones en el proceso de curación ósea, no obstante, la evidencia encontrada sobre si el uso de AINES afecta a la regeneración ósea, no es contundente como para dar una recomendación clínica sólida por lo que, recomiendan no usar AINES por más de 2 semanas, pese a que no hay evidencia que demuestre que el uso más allá de este tiempo sea perjudicial y genere retraso de la consolidación ósea.

Se cree que el uso de los AINEs como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas podría perjudicar la regeneración del tejido nervioso periférico, ya que los estudios realizados por (21) demuestran que la Prostaglandina D2 de tipo lipocalina (L-PGDS) juega un papel doble en los macrófagos, controlando su acumulación y actividad tras una lesión que desencadena la Degeneración Walleriana (WD). Esta se necesita para que los macrófagos desempeñen su función y eliminen los residuos de mielina de manera autónoma sin la intervención de otras células. Además, se ha demostrado que L-PGDS previene la acumulación de macrófagos en fases posteriores de la WD, y ejerce un efecto antiinflamatorio. Por lo tanto, se sugiere que la L-PGDS desempeña un papel distinto durante el desarrollo que, tras una lesión, creando un entorno favorable para la regeneración. La Prostaglandina D2 (DGP2) está vinculada a la inflamación y los miembros de la cascada de prostaglandinas están relacionados directamente con la WD. En general, hay evidencias de que la L-PGDS regula la fagocitosis de macrófagos de una manera autónoma no celular durante la WD, ejerciendo un efecto antiinflamatorio que limita la acumulación de macrófagos en etapas posteriores. Esto sugiere que la L-PGDS colabora para reducir la inflamación tras una lesión y permitir la regeneración axonal. Con esto se puede plantear la hipótesis de que el uso de los AINE al inhibir la producción de

prostaglandinas entorpece la regeneración de tejido nervioso por el beneficio que estos aportan a este fin.

En el metaanálisis realizado por (22) sugiere que el uso de aspirina (ASA) para la regeneración ósea es eficaz y tiene un efecto positivo. Esto se confirma por los resultados del estudio, que muestran una cantidad significativamente mayor de tejido óseo recién formado en un grupo con aspirina en comparación con un grupo sin ASA (22,75% frente a 6,07%, respectivamente). Además, un metaanálisis mostró una diferencia significativa de medias (DM) de 18,75%. Los resultados secundarios también indicaron que el uso de ASA, tanto local como sistémico, parece ser eficaz para reducir las citoquinas inflamatorias. Sin embargo, se debe mencionar que los estudios realizados con aspirina y sus derivados mostraron una gran variabilidad en los resultados, con porcentajes de tejido óseo recién formado que oscilaban entre el 6,4% y el 88,81%. Esto probablemente se deba a la heterogeneidad de las muestras y a la diferencia en los biomateriales asociados. Por lo tanto, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados de manera confiable. Apoyando los beneficios de la aspirina, tenemos el estudio de (23) que proporciona evidencia de los beneficios de la aspirina para la salud y la función del tendón. El tratamiento con aspirina aumentó la diferenciación tendinogénica de células madre del tendón, así como los marcadores de TNMD, TNC y SCX. Las muestras de tendón tratadas con aspirina también presentaron mejores propiedades biomecánicas que las del grupo con microdaño. Esto sugiere que el uso de aspirina como tratamiento puede ayudar a promover la recuperación de lesiones del tendón. Además, el uso de aspirina también aumentó el número de células similares a husos largos, lo que contribuye a la mejora de la fortaleza del tendón. Estos resultados sugieren que el uso de aspirina

como tratamiento es una opción viable para promover la recuperación de lesiones en el tendón

El uso de otros miembros de la familia de los AINES como la acetaminicina comparada con el paracetamol según el estudio realizado por (24) indica tener efectos parecidos. La acetaminicina no obstaculiza la regeneración ósea, por lo que puede ser usado como alternativa analgésica en este contexto. No obstante, se debe considerar las dosis de los fármacos empleados como principal limitación del estudio, ya que estas son más bajas a las usadas en la práctica clínica, lo que genera un sesgo importante en esta investigación. En cuanto al diclofenaco, los resultados de (25) sugieren que la administración sistémica de este AINE disminuye la reparación ósea independientemente de la inflamación sistémica inducida por lipopolisacáridos (LPS) y exacerba el impacto negativo de LPS en el microambiente de curación ósea. Estos hallazgos sugieren que el diclofenaco AINE puede ser una contraindicación para la cirugía ósea si se administra solo o en presencia de inflamación. Por otro lado, se debe tomar en consideración las diferencias que hay entre los estudios realizados en animales y en humanos, ya que según lo demostrado por (26), en su estudio investiga el efecto de la inhibición de la COX-2 sobre la diferenciación osteocondrogénica de células madre esqueléticas humanas y en ratones derivadas de fracturas. Los resultados mostraron que la inhibición de COX-2 aumentó la expresión de marcadores osteogénicos y la mineralización ósea en células madre esqueléticas humanas derivadas de fracturas. Estos sugieren que la inhibición de la COX-2 puede ser una herramienta útil para acelerar la curación de fracturas en humanos. Los resultados de este estudio también apoyan la hipótesis de que el efecto de los AINEs sobre la curación de fracturas en humanos pueden diferir de los observados en los modelos animales, ya que in vitro mostraron características opuestas, en el grupo de ratones

afectó negativamente en el proceso de regeneración, mientras que en el grupo de tejido humano tuvo poco o nulo efecto perjudicial en la diferenciación osteocondrogenica por lo que existen diferencias entre humanos y ratones en su regulación de la expresión de COX2. Estos resultados son de especial relevancia, ya que varios estudios son realizados en animales como ratones, lo que hace emerger la siguiente duda: ¿Los resultados de experimentos realizados en animales se pueden extrapolar a la práctica clínica?

En el estudio de (27) realizado en ratones, analizaron si una dosis leve de ibuprofeno deteriora la regeneración muscular tras una lesión al inyectar cardiotoxinas (CTX). En este indican que el tratamiento leve con ibuprofeno no afecta de manera significativa la señalización inflamatoria. La expresión de COX-2 y la infiltración de macrófagos fueron significativamente mayores en el grupo infiltrado con cardiotoxina-placebo en comparación al grupo de control, mientras que en el grupo tratado con ibuprofeno vs. Placebo no fueron significativamente más altos. Con esto se demuestra que el ibuprofeno podría interferir con los mecanismos biomoleculares, con lo que recomiendan suspender el uso profiláctico de AINEs y de restringirlo a su dosis mínima. A la vez demuestran que estos datos se deben interpretar con precaución, ya que los mecanismos biológicos implicados en la regeneración del tejido muscular tras una lesión deportiva son diferentes al trauma inducido por CTX. Mientras que en el caso del estudio de (28), que también fue realizado en animales, fueron más contundentes a la hora de decir que el uso de ibuprofeno si afecta a la regeneración muscular tras sufrir una lesión, e incluso recomiendan que luego de tomar ibuprofeno vía oral, no se debe realizar actividad deportiva, ya que su investigación trató sobre el efecto y los mecanismos moleculares de acción del ibuprofeno sobre la migración de las células del músculo esquelético, en el cual demuestran que el ibuprofeno

inhibió la migración y propagación de células del músculo esquelético de una manera dependiente a la dosis administrada. Estos estudios demuestran que el uso de ibuprofeno al menos en animales tiene un efecto negativo obstaculizando la regeneración muscular.

Se trató de determinar si los AINES afectan a la curación en ligamentos en el estudio de (29), en el cual sugiere que el uso de celecoxib a corto plazo después de la reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA) es seguro y eficaz para aliviar el dolor postoperatorio. Además, el celecoxib podría tener menos efectos secundarios adversos que el tramadol después de la reconstrucción del LCA, y tener un efecto beneficioso en la cicatrización del tendón sin alterar la curación funcional. No obstante, se recomiendan más investigaciones con muestras más grandes para confirmar estos resultados, ya que el tamaño de la población es una limitante en este estudio (80 pacientes), además de que es realizada en una sola institución pudiendo llevar a un sesgo de elección y considerar el hecho de que se requirió analgesia adicional 2 semanas después de la cirugía lo que podría afectar los estudios.

El estudio de (30) indica que el uso de AINE después de la resección quirúrgica de tráquea tiene efectos negativos sobre la cicatrización de la herida y los muñones bronquiales posteriores a la cirugía. Estos efectos negativos pueden ser el resultado de la supresión de la inflamación y la proliferación de fibroblastos, lo que puede dificultar la correcta cicatrización del muñón bronquial postneumonectomía, en este estudio, dos ratas del grupo AINE murieron durante el estudio y no hubo mortalidad en el grupo de esteroides. Se encontraron infecciones locales en el sitio quirúrgico en 3 ratas del grupo de esteroides. Además, 2 ratas en el grupo AINE tenían peritonitis asociada con adherencias extensas en el abdomen. Como ya se lo ha mencionado

antes, se debe considerar la diferencia que hay a la hora de realizar estudios en humanos y animales para poder emitir una recomendación en base a estos últimos.

Un estudio determinó la tasa de curación después de la reparación del manguito rotador para pacientes que toman celecoxib o placebo, en este (31) sugiere que el uso de celecoxib durante 3 semanas después de la reparación quirúrgica del manguito rotador puede disminuir la tasa de recuperación del tejido conectivo. Se demostró que los pacientes que recibieron celecoxib en el período perioperatorio tuvieron una tasa de cicatrización más baja a 1 año después de la operación. Aquí la mitad de los pacientes tratados con celecoxib experimentaron una reparación completa, en comparación con el 70% de los que recibieron un placebo. Sin embargo, los resultados necesitan ser confirmados con estudios más amplios. En el estudio de (32). Los resultados retrospectivos y prospectivos sugieren que el celecoxib (inhibidor selectivo de la COX-2) es comparable a otros medicamentos, como el ibuprofeno (un AINE no selectivo) y el tramadol (un fármaco opioide) en cuanto a eficacia para el alivio del dolor postoperatorio y los efectos adversos. Sin embargo, el celecoxib tiene un efecto negativo en la cicatrización del tendón al hueso tras una reparación artroscópica del manguito rotador debido a que las prostaglandinas, que son mediadores clave de la vía COX-2, se bloquean con la inhibición selectiva de la misma. Esto significa que aquellos que usan AINE para el tratamiento del dolor agudo o crónico debido a una lesión muscular pueden tener un mayor riesgo de deterioro de la cicatrización y/o una rehabilitación prolongada, lo que afecta la regeneración del tejido. Por lo tanto, a pesar de proporcionar una eficacia similar en el alivio del dolor postoperatorio, los inhibidores selectivos de la COX-2 no deben utilizarse para tal fin debido a los posibles efectos negativos que pueden tener en la cicatrización tendino-ósea.

CONCLUSIONES

- Examinando esta revisión bibliográfica, se han detectado diversos efectos positivos y negativos, en particular, el uso de diclofenaco ha demostrado tener un efecto perjudicial en la regeneración ósea.
- Se ha visto que el ibuprofeno inhibe la migración y proliferación muscular, la mala cicatrización de heridas debido a la supresión de la inflamación y la proliferación de fibroblastos.
- Se observa el efecto negativo del celecoxib en la recuperación tras una cirugía del manguito rotador si se consume durante más de tres semanas. Por otro lado, el uso de ASA ayuda a estimular la regeneración ósea, así como el crecimiento de las células madre del tendón; mientras que la acetaminicina presenta resultados similares al paracetamol al no alterar el proceso de regeneración ósea.
- En vista de los hallazgos de esta revisión, se recomienda una aplicación cautelosa de AINES para tratar lesiones musculoesqueléticas, ya que, aunque estos fármacos pueden ofrecer ciertos beneficios terapéuticos, también hay que considerar los efectos adversos que pueden ocasionar. Por lo tanto, es indispensable considerar el riesgo beneficio de los AINEs.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar una evaluación clínica integral para obtener un diagnóstico adecuado y asertivo para optar por el tratamiento farmacológico adecuado en lesiones musculoesqueléticas, a fin de garantizar la seguridad de los pacientes.
- Buscar otras alternativas no farmacológicas para el tratamiento del dolor por lesiones osteomusculares.
- Estudiar los resultados de esta revisión para obtener una comprensión mejorada del riesgo/beneficio al usar AINES para tratar lesiones musculoesqueléticas.
- Establecer protocolos de tratamiento específicos para pacientes con lesiones musculoesqueléticas, según el tipo y la gravedad de la lesión, para optimizar el uso de los AINES.
- Recordar a los médicos sobre los riesgos y beneficios potenciales del uso de AINES para tratar lesiones musculoesqueléticas
- Educar a los pacientes sobre los riesgos y beneficios potenciales del uso de AINES para tratar lesiones musculoesqueléticas.
- Realizar más investigación para evaluar los efectos a largo plazo del uso de AINES en lesiones musculoesqueléticas.
- Realizar un equipo multidisciplinario para la valoración y tratamiento de lesiones musculoesqueléticas.

REFERENCIAS

1. Lima O de Labry, Salamanca-Fernández E, Alegre Del Rey EJ, Matas Hoces A, González Vera M, Bermúdez Tamayo C. Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Nsaids), through a review of systematic reviews. *An Sist Sanit Navar*. 2021;44(2):261–73.
2. Silva MM, Oliveira MC, Couto VF, Moreira TM, Coelho YN, Nunes CP. O Uso Crônico de Anti-Inflamatórios não-esteroidais e seus Efeitos Adversos. *Cadernos da Medicina - UNIFESO*. 2019;v. 2:90–100.
3. Prozzi GR, Cañás M, Urtasun MA, Buschiazzi HO, Dorati CM, Mordujovich-Buschiazzi P. Riesgo Cardiovascular De Los Antiinflamatorios No Esteroides. *Medicina Buenos Aires*. 2018;78(1):349–55.
4. Sarraquigne DMP, Mariño DAI, Saranz R, Colella M, López DK, María D, et al. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría Comité Nacional de Alergia. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(1):1–11.
5. Lissette K, Flores F, Luis ;, López Ávila E, Beatriz L, Solorzano D, et al. Hemorragia digestiva alta asociada a AINES Upper digestive hemorrhage associated with NSAIDs *Revista Científica Mundo de la Investigación*. Recimundo. 2019;3(3):128–45.
6. Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroides : Efectos Cardiovasculares , Cerebrovasculares y Renales. *Sociedad Brasileira de Cardiología MCMXLIII*. 2010;94(4):538–46.
7. Muñoz Olmo L, Juan Armas J, Gomariz García JJ. Risk of fatal/non-fatal events in patients with previous coronary heart disease/acute myocardial infarction and treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Semergen*. 2018;44(5):355–63.
8. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Portolés A, Leza C, Moro A, et al. Velázquez *Farmacología Básica y Clínica*. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2018.
9. Hoyos GHL, Chávez JS. INCIDENCIA DE ALERGIA A MEDICAMENTOS Y NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE EL MANEJO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA DE LA CLÍNICA LIMATAMBO, CAJAMARCA 2021. *UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO; 2021*.
10. Duchman KR, Lemmex DB, Patel SH, Ledbetter L, Garrigues GE, Riboh JC. NSAIDs on tendon to bone healing. 2019;39:24–8.
11. Ross MH, Pawlina M. Ross - *Histología: Texto y Atlas*. 8a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2020. 1036 p.
12. Alvarado FB. Tendinopatías: etiología, histopatología y avances terapéuticos. *Revista ciencia y salud*. 2019;1:14.
13. Brunton LL, Hilal-Dandan, Randa Knollmann BC, Chabne BA, Al. E. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC.; 2018. 1420 p.
14. Porth CM, Norris TL, Abuhammad S, Ayala M. *Porth Fisiopatología*. 10 Edición. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 1688 p.

15. Gilman KE, Limesand KH. The complex role of prostaglandin E2-EP receptor signaling in wound healing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;320(3):R287–96.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Robbins y Cotran, patología estructural y funcional. Elsevier Wordmark. Elsevier; 2021.
17. Perea M. A, López N. G, de la Osa Busto M, Reyes Gómez U. Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 2). *Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora*. 2017;34(1):35–43.
18. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista Chilena de Infectología*. 2014;31(6):721–8.
19. Ghosh N, Kolade OO, Shontz E, Rosenthal Y, Zuckerman JD, Bosco JA, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Their Effect on Musculoskeletal Soft-Tissue Healing: A Scoping Review. *JBJS Rev*. 2019;7(12):1–14.
20. Borgeat A, Ofner C, Saporito A, Farshad M, Aguirre J. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: A qualitative, systematic review. *J Clin Anesth*. 2018;49(February):92–100.
21. Forese MG, Pellegatta M, Canevazzi P, Gullotta GS, Podini P, Rivellini C, et al. Prostaglandin D2 synthase modulates macrophage activity and accumulation in injured peripheral nerves. *Glia*. 2020;68(1):95–110.
22. de Souza Rendohl E, Miziara LNB, Pimentel AC, Sendyk WR, Santiago Junior JF, Marão HF. The influence of acetylsalicylic acid on bone regeneration: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021;59(10):E1–16.
23. Wang Y, He G, Tang H, Shi Y, Zhu M, Kang X, et al. Aspirin promotes tenogenic differentiation of tendon stem cells and facilitates tendinopathy healing through regulating the GDF7/Smad1/5 signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2020;235(5):4778–89.
24. Sabuncuoglu FA, Ersahan S, Amasyali M, Avunduk MC. Comparison of the effects of two different analgesics on bone regeneration during mandibular distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019;30(1):E80–5.
25. Ramirez-Garcia-Luna JL, Wong TH, Chan D, Al-Saran Y, Awlia A, Abou-Rjeili M, et al. Defective bone repair in diclofenac treated C57Bl6 mice with and without lipopolysaccharide induced systemic inflammation. *J Cell Physiol*. 2019;234(3):3078–87.
26. Goodnough LH, Ambrosi TH, Steininger HM, Butler MGK, Hoover MY, Choo HR, et al. Cross-species comparisons reveal resistance of human skeletal stem cells to inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(August):1–11.
27. Dalle S, Poffé C, Hiroux C, Suhr F, Deldicque L, Koppo K. Ibuprofen does not Impair Skeletal Muscle Regeneration Upon Cardiotoxin-Induced Injury. *Physiol Res*. 2020;69(Green 2001):847–59.
28. Liao CH, Lin LP, Yu TY, Hsu CC, Pang JHS, Tsai WC. Ibuprofen inhibited migration of skeletal muscle cells in association with downregulation of p130cas and CrkII expressions. *Skelet Muscle*. 2019;9(1):1–11.

29. Ge H, Liu C, Shrestha A, Wu P, Cheng B. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs Affect tissue healing after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction? *Medical Science Monitor*. 2018;24:6038–43.
30. Duman E, Ceylan KC, Akpınar D, Yücel N, Ünsal Ş, Duman S, et al. The effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs on tracheal wound healing in an experimental rat model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;30(4):646–51.
31. Burns KA, Robbins LM, LeMarr AR, Childress AL, Morton DJ, Wilson ML. Healing rates after rotator cuff repair for patients taking either celecoxib or placebo: a double-blind randomized controlled trial. *JSES Int*. 2021;5(2):247–53.
32. Oh JH, Seo HJ, Lee YH, Choi HY, Joung HY, Kim SH. Do Selective COX-2 Inhibitors Affect Pain Control and Healing After Arthroscopic Rotator Cuff Repair? A Preliminary Study. *American Journal of Sports Medicine*. 2018;46(3):679–86.