



# REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 52. 2023  
Suplemento 6

**Versión electrónica:**

ISSN 1666-5694

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

**Versión impresa:**

ISSN 0326-646X

**Indizada en**

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



La Revista de la  
Federación Argentina  
de Cardiología, adhiere  
a los principios éticos  
del Grupo Heart.

**Puesta al día de antiinflamatorios**

*Update on antiinflammatories*

Comité de Hipertensión Arterial de la Federación Argentina de Cardiología

*Directora:* Dra. Judith Zilberman

*Coordinación general:* Dr Diego Martínez

*Participantes:* Dr. Martín Abutti, Dr. Manuel Alejandro Álvarez, Dr. Matías Fernando Arrupe, Dr. Octavio Ávila, Dr. Marcos Baroni, Dr. Diego Martín Cesario, Dra. Mariana Cruz, Dr. Roberto Antonio Flores, Dr. Pedro Grosse, Dr. Nicolás Renna, Dr. Mauro G Ruise, Dr. Gustavo Staffieri, Dr. Diego Javier Stisman, Dra. Marcela Tripolone, Dra. Silvina Mabel Trujillo, Dr. Sergio Vissani

*Revisión general de los contenidos:* Dr. Mario Bendersky, Dr. Felipe Inserra, Dr. Daniel Piskorz



# REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## Autoridades de la Revista

### Editor Jefe

- Daniel Piskorz  
*Sanatorio Británico de Rosario*

### Editor Asociado

- Eduardo R Perna  
*Instituto de Cardiología J. F. Cabral - Corrientes*

## Editores Eméritos

- Fernando de la Serna (1970-1975) †
- Horacio Cingolani (1975-1976) †
- Osvaldo Robiolo (1976-1982) †
- Carlos Baudino (1982-1985) †
- Raúl Breglia (1985-2005)
- Luis Guzmán (2005-2010)
- Héctor Lucas Luciardi (2010-2021) †

## Editores Asociados por Áreas Temáticas

**Cardiopatía Isquémica - Intervenciones Percutáneas**  
Stella M Macín  
Hugo Ramos

**Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión Pulmonar**  
Eduardo R Perna  
Lilia L. Lobo Márquez

**Imágenes Cardíacas**  
Aldo Prado  
Jorge Camilletti

**Arritmias y Electrofisiología**  
José Luis Serra  
Francisco Femenia

**Cardiopatías Congénitas - Cardiología Pediátrica**  
Sandra Romero  
Sofía Berman

**Miocardiopatías**  
Carlos Dumont  
Javier Courtis

**Epidemiología – Factores de riesgo – Prevención Cardiovascular**  
Ricardo López Santi  
Gustavo Cerezo

**Valvulopatías**  
Miguel Tibaldi  
Jorge Parras

**Informática – Tecnología**  
Roberto Lombardo  
Armando Pacher

## Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga  
*UNT-Universidad Nacional de Tucumán*  
Raúl Altman  
*UNT-Universidad Nacional de Tucumán*  
Carlos Becker  
*UNL-Universidad Nacional del Litoral*  
Juan Beloscar  
*UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe*  
Mario Bendersky  
*UNC-Universidad Nacional de Córdoba*  
Julio Bono  
*Sanatorio Allende. Córdoba*  
Edmundo Cabrera Fisher  
*CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires*  
Eduardo Conci  
*Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba*  
Daniel Corsiglia  
*UNLP-Universidad Nacional de La Plata*  
Carlos Cuneo  
*Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta*  
Sergio Chaín  
*Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán*  
Rafael Díaz  
*ECLA-Estudios Clínicos de Latinoamérica*  
Adrián D'Ovidio  
*UCC-Universidad Católica de Cuyo*

Eduardo Escudero  
*UNLP-Universidad Nacional de La Plata*  
Fernando Faccio  
*UNL-Universidad Nacional del Litoral*  
Eduardo Farías  
*UNN-Universidad Nacional del Nordeste*  
Gabriela Feldman  
*UNT-Universidad Nacional de Tucumán*  
Arturo Fernández Murga  
*Instituto de Cardiología. Tucumán*  
Jorge Garguichevich  
*Hospital Privado de Rosario*  
Emilio Kuschnir  
*Córdoba*  
Hugo Londero  
*Sanatorio Allende. Córdoba*  
Alberto Lorenzatti  
*Instituto Médico DAMIC. Córdoba*  
Felipe Martínez  
*UNC-Universidad Nacional de Córdoba*  
José Milei  
*UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires*  
Juan Muntaner  
*UNT-Universidad Nacional de Tucumán*  
Marcelo Orías  
*Yale University, New Haven, USA*

Raúl Ortego  
*UNM- Universidad Nacional de Mendoza*  
Jorge Pasca  
*UBA-Universidad de Buenos Aires*  
Sergio V. Perrone  
*UCA-Universidad Católica Argentina*  
Ricardo Pichel  
*UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires*  
Domingo Pozzer  
*Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes*  
José Luis Ramos  
*Hospital Privado de Rosario*  
Alberto Robredo  
*Hospital Público Materno Infantil. Salta*  
Ricardo Ronderos  
*UNLP-Universidad Nacional de La Plata*  
José Sala  
*Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba*  
Alberto Sampaolesi  
*UCC-Universidad Católica de Córdoba*  
Felipe Somoza  
*Hospital Materno Neonatal. Córdoba*  
Walter Stoerman  
*CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad*

ELIMINA EL DOLOR

**Naproxen**  
Naproxeno



La Federación Argentina de Cardiología avala el uso de naproxeno para pacientes con hipertensión y problemas cardiovasculares que requieran AINE.<sup>1</sup>

Ref.: 1. "Puesta al día de antiinflamatorios", Comité de Hipertensión Arterial, Federación Argentina de Cardiología, 2022.

Sea parte de la comunidad de profesionales: [andromaco.com/profesionales](http://andromaco.com/profesionales)  
0800 333 0033 - [contacto@andromaco.com.ar](mailto:contacto@andromaco.com.ar)



Andrómaco



# REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## Comité Editorial Internacional

Juan Badimon <i>Mount Sinai Hospital. New York, USA</i>	Valentín Fuster <i>School of Medicine at Mount Sinai New York, USA</i>	Alberto Morganti <i>University of Milan, Italia</i>
Adrián Baranchuk <i>Canadá</i>	Mario García <i>Montefiore Medical Center-Albert Einstein College of Medicine, NYC, USA</i>	Manlio Márquez Murillo <i>México</i>
Josep Brugada <i>Hospital Clinic. Barcelona, España</i>	Carlos García Guevara <i>Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La Habana, Cuba</i>	Natesa Pandian <i>Tufts Medical Center - Boston, USA</i>
Alain Carpentier <i>Free University of Brussels, ULB Belgium</i>	Mario González <i>Milton S. Hershey Medical Center Penn State Health, USA</i>	Andrés Pérez Riera <i>Fundação do ABC Faculdade de Medicina, São Paulo, Brasil</i>
Juan Chachques <i>Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, France</i>	Juan Carlos Kaski <i>Inglaterra</i>	Leonard Reisen <i>Israel</i>
Mario Cazzaniga <i>España</i>	Vicente Lahera <i>Universitat Autònoma de Barcelona, España</i>	Julio Sandoval Zárate <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>
Costantino Costantini <i>Fundación Costantini Costantini Curitiba, Brasil</i>	Robert Lang <i>University of Chicago hospital. Chicago, USA</i>	Julián Segura <i>Hospital 12 de Octubre, Madrid, España</i>
Alejandro De La Sierra <i>University of Barcelona, España</i>	Marco A. Martínez Ríos <i>México</i>	Gianni Tognoni <i>Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italia</i>
Marcelo Di Carli <i>Harvard Medical School, Boston, MA, USA</i>	Carlos Martínez Sánchez <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>	Héctor Ventura <i>University of Queensland New Orleans, USA</i>
Edgardo Escobar <i>Chile</i>		Raúl Weiss <i>Ohio State University, USA</i>

## Autoridades Mesa Directiva 2023-2024

<b>Presidente</b> Gerardo Zapata	<b>Secretario</b> Tomás Vita	<b>Tesorero</b> Pablo Garófalo	<b>Vocales</b> Yamina Urrutia Guillermo Cursack Carolina Chacon Juan Pablo Escalante Alejandro Meirinho
<b>Vicepresidente 1°</b> Beder Gustavo Farez	<b>Pro-Secretario</b> Sergio Vissani	<b>Pro-Tesorero</b> Juan Pablo Albisu	
<b>Vicepresidente 2°</b> Diego Echazarreta			

### Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

#### Vol. 52 de 2023

- > N° 1 · 30 de Marzo
- > N° 2 · 30 de Junio
- > N° 3 · 30 de Setiembre
- > N° 4 · 20 de Diciembre

#### > Suplemento 1

Complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina

#### > Suplemento 2

Guía 2023 de diagnóstico y tratamiento sobre la fibrilación auricular

#### > Suplemento 3

Antagonistas mineralocorticoideos en el continuo cardio-nefro-metabólico: rol emergente de la finerenona

#### > Suplemento 4

Tratamiento de la obesidad desde una perspectiva cardiovascular

#### > Suplemento 5

Diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

#### > Suplemento 6

Puesta al día de antiinflamatorios

### Publicación OFICIAL de la Federación Argentina de Cardiología

Propiedad intelectual N° 157282

Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com

Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / Editor: daniel.piskorz@hotmail.com / www.revistafac.org.ar / Diseño: Malí Bernachea / malibernachea@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

ELIMINA EL DOLOR

# Naprox



LA FAMILIA MÁS COMPLETA DE NAPROXENOS

**Naprox**  
Naproxeno 250 | 500

DOLOR LEVE / CRÓNICO

**Naprox**  
Naproxeno Sódico RAPID

DOLOR AGUDO

**Naprox**  
Naproxeno 750 | AP  
ACCIÓN PROLONGADA

ACCIÓN PROLONGADA

**Naprox**  
Naproxeno Carisoprodol DISTEN

DOLOR MUSCULAR



La Federación Argentina de Cardiología avala el uso de naproxeno para pacientes con hipertensión y problemas cardiovasculares que requieran AINE.<sup>2</sup>

Ref.: 1. Am J Cardiovasc Drugs (2017) 17:97-107. BMJ 2018;362:k3426 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3426>. 2. "Puesta al día de antiinflamatorios", Comité de Hipertensión Arterial, Federación Argentina de Cardiología, 2022.



# LA FAMILIA MÁS COMPLETA DE NAPROXENOS

**Naprox**  
Naproxeno 250 | 500

NAPROXENO 250 mg | NAPROXENO 500 mg

## INDICADO EN:

ENFERMEDADES REUMÁTICAS  
ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS  
PROCESOS INFLAMATORIOS FEMENINOS  
DOLORES POST-QUIRÚRGICOS

REUMATOLOGÍA | CLÍNICA MÉDICA

**Naprox**  
Naproxeno Sódico RAPID®

NAPROXENO SÓDICO 550 mg

## INDICADO EN:

PROCESOS FEMENINOS  
DOLORES POST-QUIRÚRGICOS

GINECOLOGÍA | CLÍNICA MÉDICA

**Naprox**  
Naproxeno 750 | AP

NAPROXENO 750 mg ACCIÓN PROLONGADA 24 HS.

## INDICADO EN:

ENFERMEDADES REUMÁTICAS  
INDICACIONES PERIARTICULARES Y  
MUSCULOESQUELÉTICAS  
DOLORES POST-QUIRÚRGICOS  
PROCESOS TRAUMATOLÓGICOS

REUMATOLOGÍA | CLÍNICA MÉDICA

**Naprox**  
Naproxeno Carisoprodol DISTEN

NAPROXENO 250 mg + CARISOPRODOL 200 mg

## INDICADO EN:

PROCESOS TRAUMATOLÓGICOS

TRAUMATOLOGÍA | CLÍNICA MÉDICA



**FAC**

FEDERACIÓN ARGENTINA  
DE CARDIOLOGÍA

La Federación Argentina de Cardiología avala el uso de naproxeno para pacientes con hipertensión y problemas cardiovasculares que requieran AINE.<sup>1</sup>

Ref.: 1. "Puesta al día de antiinflamatorios", Comité de Hipertensión Arterial, Federación Argentina de Cardiología, 2022.



# Puesta al día de antiinflamatorios

## Update on antiinflammatories

Comité de Hipertensión Arterial de la Federación Argentina de Cardiología

**Directora:** Dra. Judith Zilberman

**Coordinación general:** Dr Diego Martínez

**Participantes:** Dr. Martín Abutti, Dr. Manuel Alejandro Álvarez, Dr. Matías Fernando Arrupe, Dr. Octavio Ávila, Dr. Marcos Baroni, Dr. Diego Martín Cesario, Dra. Mariana Cruz, Dr. Roberto Antonio Flores, Dr. Pedro Grosse, Dr. Nicolás Renna, Dr. Mauro G Ruise, Dr. Gustavo Staffieri, Dr. Diego Javier Stisman, Dra. Marcela Tripolone, Dra. Silvina Mabel Trujillo, Dr. Sergio Vissani

**Revisión general de los contenidos:** Dr. Mario Bendersky, Dr. Felipe Inserra, Dr. Daniel Piskorz

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Noviembre de 2023

Aceptado después de revisión

el 10 de Noviembre de 2023

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

### Palabras clave:

Antiinflamatorios no esteroideos, presión arterial, enfermedad cardiovascular, seguridad cardiovascular

### Keywords:

Non-steroidal anti-inflammatories, Blood pressure, Cardiovascular disease, Cardiovascular safety

### RESUMEN

La presencia de dolor secundario por traumatismos, inflamaciones, patologías osteodegenerativas, o musculares son manifestaciones clínicas muy frecuentes, y frente a esta sintomatología, la utilización de antiinflamatorios y analgésicos es un hábito cotidiano. La población se automedica con estos fármacos, desconociendo los mecanismos fisiopatológicos y las posibles reacciones adversas de estas drogas.

En esta puesta al día en antiinflamatorios del Comité de Hipertensión arterial de la Federación Argentina de Cardiología se revisarán la clasificación, fisiopatología y mecanismos de acción de los antiinflamatorios no esteroideos, sus efectos sobre la presión arterial, la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal, y fundamentalmente, la seguridad cardiovascular.

### Update on antiinflammatories

#### ABSTRACT

The presence of pain secondary to trauma, inflammation, osteodegenerative pathologies, or muscle pathologies are very common clinical manifestations, and in the face of this symptomatology, the use of anti-inflammatories and analgesics is a daily habit. The population self-medicates with these drugs, ignoring the pathophysiological mechanisms and possible adverse reactions of these drugs.

In this update on anti-inflammatories from the Arterial Hypertension Committee of the Argentine Federation of Cardiology, the classification, pathophysiology and mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatories, their effects on blood pressure, cardiovascular, cerebrovascular and renal disease, and fundamentally, cardiovascular safety will be reviewed.

### ABREVIATURAS

**AAS:** Ácido Acetil Salicílico

**ACV:** Accidente Cerebro Vascular

**AINEs:** Antiinflamatorios No Esteroideos

**CNT:** Estudios de Coxib y AINEs Tradicionales

**COX:** Ciclooxygenasa

**COX2:** Ciclooxygenasa 2

**CV:** Cardiovascular

**ECR:** Ensayos Clínicos Randomizados

**GI:** Gastrointestinales

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio

**MAPA:** Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial

**PA:** Presión Arterial

**PGE2:** Prostaglandina E2

**PGI2:** Prostaglandina I2

**TXA2:** Tromboxano A2

## ÍNDICE

---

### Introducción

**Tema 1:** Antiinflamatorios no esteroideos: clasificación, fisiopatología y mecanismos de acción

**Tema 2:** Antiinflamatorios no esteroideos y efectos sobre la presión arterial: ¿son todos los AINEs iguales?

**Tema 3:** Antiinflamatorios no esteroideos: enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal

**Tema 4:** Usos habituales de los antiinflamatorios en cardiología

**Tema 5:** Evidencia científica sobre el uso de AINEs

**Tema 6:** Nuevas evidencias sobre algunos AINEs y seguridad cardiovascular

**Conclusiones generales**

**Agradecimientos especiales**

---

## INTRODUCCIÓN

*Dr. Diego Martínez*

La presencia de dolor secundario por traumatismos, inflamaciones, patologías osteodegenerativas, o musculares son manifestaciones clínicas muy frecuentes, y frente a esta sintomatología, la utilización de antiinflamatorios y analgésicos es un hábito cotidiano.

En muchas oportunidades de prescripción médica, la población se automedica con estos fármacos, desconociendo los mecanismos fisiopatológicos y las posibles reacciones adversas de estas drogas.

Muchas de estas dolencias crónicas y la utilización de antiinflamatorios o analgésicos pueden contribuir al desarrollo y coexistir con otras comorbilidades o factores de riesgo como la hipertensión arterial (HTA), enfermedad de alta prevalencia y considerada como una de las principales causas de enfermedades cardíacas, renales y cerebrovasculares. Estar en conocimiento de las interacciones y efectos adversos que pueden generar algunos de los antiinflamatorios o analgésicos y su impacto sobre el riesgo cardiovascular global es de suma importancia para el personal de salud. Teniendo en cuenta la problemática y lo frecuente de esta situación, desde la Federación Argentina de Cardiología se consideró realizar una puesta al día sobre el tema. Esta puesta al día se focalizará en los temas más relevantes, esperando que sea de utilidad en la práctica médica rutinaria.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Espeche W, Stavile N, March C, et al. Toma de posición: AINEs e Hipertensión arterial. SAHA 2020. Disponible en <http://saha.org.ar/files/documents/Toma-de-posicion-AINE-SAHA.pdf> Acceso 12 de Noviembre de 2023.
- Sanchez Delgado E. Hipertensión Inducida por Fármacos, importancia de los AINEs, Prevención Cardiovascular. Disponible en <https://www.siacardio.com/editoriales/prevencion-cardiovascular/aines/> Acceso 12 de Noviembre de 2023.
- Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Rev Fed Arg Cardiol 2018; 47 (Supl. Hipertensión Arterial): 4 – 46.



**TEMA 1**  
**ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:**  
**CLASIFICACIÓN, FISIOPATOLOGÍA**  
**Y MECANISMOS DE ACCIÓN.**

Dres. Martín Abutti, Octavio Ávila y Mauro G. Ruise.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son medicamentos que están indicados para el alivio de cuadros febriles,

de dolor e inflamación, agudos y crónicos. Se encuentran entre los fármacos más utilizados, tanto por prescripción médica, como por automedicación.

**CLASIFICACIÓN DE LOS AINEs:**

a) Según su estructura química (Tabla 1)

**TABLA 1.**

Clasificación de los AINEs según su estructura

GRUPO QUIMICO	EJEMPLO	FUNCION
1. SALICILATOS	Acid. Acetilsalicílico Acido Salicílico Acetilsalicilato de lisina Diflunisal	Producen inhibición irreversible de la COX plaquetaria por medio de la acetilación presenta efectos analgésicos y antitérmicos
2. PIRAZOLONAS	Dipirona	Son inhibidores competitivos de la COX.
3. INDOLACETICOS	Indometacina Benzidamida Sulindaco	Se unen e inhiben preferentemente a COX-1, pudiendo producir efectos adversos renales y gastrointestinales
4. ACETICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARILACETICOS o FENILACETICOS Diclofenac Aceclofenaco</li> <li>• PIRROLACETICO Ketorolac</li> <li>• PIRANOACETICO Etodolac</li> <li>• OTROS Clometacina</li> </ul>	Semejante en sus acciones a las pirazolonas
5. ARILPROPIONICOS	Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno Flurbiprofeno	Poseen efectos analgésicos similares a la aspirina, aunque sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos son inferiores
6. OXICAMAS Y ANALOGOS	Piroxicam Meloxicam	El efecto antiinflamatorio es semejante al de las pirazolonas, efecto analgésico menor que la aspirina. La única ventaja es su larga vida media, que permite una toma diaria.
7. FENAMATOS	Acido Mefenámico Flufenámico	Son inhibidores reversibles y competitivos de la COX
8. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2	Celecoxib Etoricoxib	Su función básicamente es antiinflamatoria y analgésica, sin poder antipirético
9. ANILINICOS/ PARAMINOFENOLES	Acetaminofeno Paracetamol	Predominantemente antipirético, podría inhibir de manera selectiva a la COX del área preóptica del hipotálamo. También posee acciones analgésicas. Las acciones antiinflamatorias son más debiles.
10. DERIVADOS DE LAS BENZOAZINAS	Nefopam	Es un analgésico misceláneo, no opiáceo, de acción central
11. DERIVADOS DE LAS NAFTILALCANONAS	Nabumetona	Inhibe preferentemente a la COX-2 por sobre a la COX-1. Es una prodroga. Tiene efectos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios
12. DERIVADOS DE LOS ACIDOS HETEROCICLICOS	Oxaprozin	Posee efectos analgésicos similares a la aspirina, aunque sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos con inferiores
13. DERIVADOS DE LA SULFONANILIDA	Nimesulida	Inhibe la COX-2, con menores efectos gastrointestinales

COX: ciclooxigenasa

### b) Según su vida media de eliminación (Tabla 2).

De acuerdo a su duración, se pueden clasificar en: de vida media corta (menor a 6 horas) y de vida media larga (mayor a 8 horas)

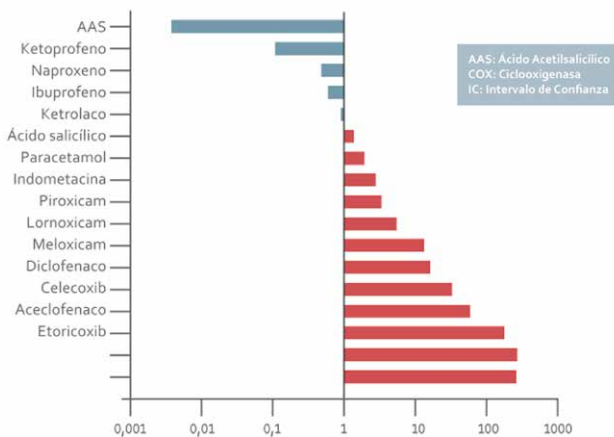
**TABLA 2.**

Clasificación de los AINEs según su vida media de eliminación

VIDA MEDIA CORTA	VIDA MEDIA LARGA
Aspirina	Oxaprozin
Diclofenac	Naproxeno
Etodolac	Nabumetona
Flufenámico	Fenilbutazona
Ibuprofeno	Sulindac
Indometacina	Tenoxicam
Ketoprofeno	Meloxicam
Tolmetina	Piroxicam

### c) Según su rango de selectividad para COX-1 y COX-2 (Figura 1)

En la figura 1 se muestra la selectividad relativa de COX-1/COX-2 de los AINEs en su IC 50, donde los valores más altos (<1) indican una mayor selectividad por COX-2, mientras que los valores más bajos (>1) indican una mayor selectividad por COX-1.



Selectividad COX-1/COX-2. Adaptado de Brune et al., 2015, según los fármacos comercializados en España. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res. 2015; 8: 105-118.

**FIGURA 1.**

Clasificación de los AINEs según su selectividad para COX-1 y COX-2

### MECANISMO DE ACCIÓN

Es importante la relación entre los prostanoideos, el dolor y la inflamación. Se sabe que los AINEs ejercen efectos terapéuticos en la clínica mediados a partir de la inhibición de la síntesis de prostanoideos, debido a la unión al sitio activo de la enzima COX. Entre estos, se encuentran fármacos como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Las actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los AINEs están mediadas por su inhibición de la biosíntesis de prostanoideos, mediante la inhibición transitoria y competitiva de la unión del ácido araquidónico al sitio activo de la COX (a excepción del ácido acetilsalicílico que lo hace de manera irreversible).

Los efectos terapéuticos de los AINEs resultan en gran medida de la inhibición de la COX-2 en los sitios de inflamación, mientras que muchos de los efectos secundarios asociados con los AINEs, en particular, los efectos secundarios gastrointestinales, se atribuyen a la inhibición de los efectos protectores de los prostanoideos producidos por la COX-1.

### FISIOPATOLOGÍA

Los prostanoideos se sintetizan a partir del ácido araquidónico, un ácido graso presente en las membranas celulares como un éster de fosfolípido. Las isoenzimas COX convierten el ácido araquidónico, primero en prostaglandina PG (G2) y luego en PG H2, que sufre una serie de reacciones de conversión posteriores y, finalmente, produce cinco prostanoideos bioactivos, es decir, PGD2, PGE2, PGF2  $\alpha$ , PGI2 (prostaciclina) y tromboxano A2 (TxA2).

Existen tres isoformas de COX (COX-1, COX-2 y COX-3), siendo más relevantes las dos primeras. La COX-3 es una isoforma de la COX-1 (difiere en la estructura en un aminoácido) y, aunque se cree que es antipirética, su función principal continúa siendo incierta.

La isoforma COX-1 se expresa de forma constitutiva (constante) en la mayor parte de los tejidos, incluidos el endotelio, los monocitos, las células epiteliales gastrointestinales y las plaquetas. Es esencial para el mantenimiento del estado fisiológico normal, la protección de la mucosa gastrointestinal, control del flujo sanguíneo renal, homeostasia, respuestas autoinmunes, funciones pulmonares y del sistema nervioso central, cardiovascular y reproductivo.

Por el contrario, la COX-2 se expresa solo en unos pocos tejidos, y es inducida en respuesta a procesos inflamatorios, por varios estímulos (como citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento), originando a las prostaglandinas (PGs) que contribuyen al desarrollo del edema, rubor, fiebre y el dolor. La COX-2 se expresa también en las células vasculares endoteliales normales que secretan prostaciclina en respuesta al estrés de cizallamiento.

### FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Todos los AINEs son absorbidos rápidamente y casi por completo con la administración oral. La absorción ocurre por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado. Los AINEs son lípidos solubles y difun-

den rápidamente dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y la droga se disocia. De esta forma, los AINEs se convierten en un ion atrapado dentro de las células gástricas. Esta alta concentración local contribuye al efecto adverso gastrointestinal, y con la co-administrando de antiácidos se retarda la absorción, aunque la misma cantidad de droga es absorbida. Una gran fracción de la dosis del medicamento es absorbida en el intestino delgado a pesar de esta circunstancia.

La vía rectal no confiere ventajas ya que la absorción es errática e incompleta y, de la misma forma, por los mecanismos sistémicos, se producen los efectos secundarios. Por ello, se prefiere la vía oral.

En general, la mayoría de los AINEs comparten las mismas características, aunque existan algunas diferencias entre ellos. Además de la dosis, la actividad terapéutica y los efectos secundarios, los AINEs dependen de su absorción, distribución y eliminación, parámetros farmacocinéticos que pueden diferir sustancialmente entre los diferentes AINEs. Al igual que con cualquier clase de analgésico, la tasa de absorción es un factor clave en la selección de un AINE. Aquellos con absorción rápida son preferibles para la mayoría de los pacientes, particularmente, aquellos con dolor intenso o agudo ya que se absorben de forma rápida y casi completa cuando se administran por vía oral y, aunque esta velocidad de absorción puede verse afectada por el consumo de alimentos, no ocurre lo mismo con la cantidad total de fármaco absorbido. Esto es importante dado que habitualmente estos fármacos se consumen durante las comidas a fin de minimizar el daño local producido en la mucosa gástrica. El metabolismo de primer paso en el hígado es mínimo o inexistente.

Se unen a proteínas plasmáticas (albúmina) hasta en un 90%, por lo que su volumen de distribución es bajo. El fármaco libre se difunde a través de las membranas celulares y se unen a la COX. La proporción de fármaco libre se ve afectada por múltiples factores, incluyendo la concentración plasmática de albumina, el sexo y la edad del paciente, las interacciones con otros fármacos a este nivel y la presencia de alteraciones hepáticas o renales. En caso de insuficiencia renal o hipoalbuminemia, la proporción de fármaco libre se verá incrementada.

## METABOLISMO

La mayoría de los AINEs se metabolizan en el hígado mediante su conjugación u oxidación a compuestos inactivos y se excretan, principalmente, por las vías urinarias, bien por filtración glomerular o secreción tubular.

## CONCLUSIÓN

Hay una serie de factores que deben considerarse en la selección de un AINE, incluida su potencia, selectividad para las isoformas COX-1 y COX-2, propiedades farmacocinéticas, interacciones farmacodinámicas, y el impacto general de estas características en la tolerabilidad y la seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brunton L. Ed. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education / Medical. 13th Edition 2019. Pág. 673-675; 685-695.
- Brune K, Patrignani P. New insights into the Use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res 2015; 8: 105 - 118.
- González Iglesias J. Historia de la Anestesia. Madrid: Editores Médicos; 1995. 28.
- Howard, Patricia A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 519-25.
- Vane J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. Nat New Biology 1971; 231: 232 - 235.

## TEMA 2

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y EFECTOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL: ¿SON TODOS LOS AINES IGUALES?

*Dres. Marcela Tripolone, Silvina M. Trujillo, Gustavo Staffieri y Roberto A. Flores*

Los AINEs, selectivos y no selectivos, se asocian con un incremento del riesgo de HTA e insuficiencia cardíaca. Esto se produce por retención de sodio y vasoconstricción debida, principalmente, a la inhibición de la COX-2 a nivel renal y vascular, y, a la disminución de los niveles de las prostaglandinas E2 (PGE2) e I2 (PGI2). La disminución de la PGE2 favorece la reabsorción de sodio y agua, y la disminución de PGI2 en la corteza renal favorece la disminución del flujo sanguíneo renal, y de la tasa de filtrado glomerular.

La insuficiencia cardíaca podría contribuir al incremento de riesgo por inhibición de la COX-2 en los cardiomiocitos que favorecería la disfunción endotelial y la presencia de arritmias. Todos los AINEs, selectivos y no selectivos, inhiben la COX-2.

El estudio *Nurses Health Study I* evaluó el aumento de la presión arterial por los AINEs. El mismo incluyó 51.630 mujeres sanas, de 44 a 69 años, con un seguimiento de 8 años. Los resultados mostraron un mayor riesgo de hipertensión arterial relacionado con el uso de AINE, ácido acetil salicílico (AAS) y paracetamol.

En el *Nurses Health Study II* se notó mayor riesgo de HTA entre los que tomaban AINEs y paracetamol, pero no entre los que tomaban AAS. La asociación entre el paracetamol y la HTA podría estar mediada por los efectos a nivel endotelial.

En cambio, en el estudio *Physicians Health Study*, que evaluaba en 8.229 médicos varones, con un seguimiento de 5.8 años, no se pudo comprobar el aumento de riesgo de HTA relacionado con el consumo de AINEs, aspirina o paracetamol.

En relación a inhibidores selectivos de la COX-2, uno de los trabajos publicados concluye que se observó una mayor tasa de incidencia de HTA en los tratados con los inhibidores selectivos de la COX-2 que en los controles, especialmente, en pacientes con enfermedad subyacente como insuficiencia renal crónica, hepatopatía o insuficiencia cardíaca.

El aumento de la presión arterial (PA) con los AINEs dependería, al menos parcialmente, del estado clínico de cada paciente (hipertensos previos, ancianos, insuficiencia renal, etc.). Es decir que, la mayor elevación de la PA que se observa en pacientes hipertensos se debe, en parte, a los efectos neurohumorales secundarios al tratamiento antihipertensivo. En estos pacientes, la administración de AINEs genera caída de la vasodilatación mediada por prostaglandinas y, por lo tanto, un aumento de la PA mayor al de los individuos normotensos.

En el estudio APPROVE (*Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial*), 2.568 pacientes utilizaron 25mg de rofecoxib vs. placebo para evaluar evitar la recurrencia de adenomas colorectales. Se excluyeron pacientes hipertensos no controlados y con insuficiencia cardiaca crónica, aunque se contaba con pacientes de alto riesgo en los que se permitió el uso de aspirina. El estudio debió suspenderse por razones de seguridad, ya que los pacientes que recibían rofecoxib tuvieron doble de riesgo de eventos cardiovasculares que el grupo placebo. Por tal motivo, el rofecoxib fue retirado del mercado.

### ¿CUÁLES SON LAS RAZONES DEL AUMENTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2?

La PGI-2 producida en el endotelio vascular tiene, además, función de antiagregación plaquetaria, antagoniza los efectos del tromboxano A-2 que estimula la agregación plaquetaria, y produce vasoconstricción. Cuando con los COXIB se inhibe la COX-2, prevalece la COX-1, y se favorece la síntesis de TXA-2, lo que genera desequilibrio a favor de fuerzas protrombóticas.

Estos efectos que son comunes a los COXIB, permiten especular que el efecto protrombótico pueda deberse a un efecto de clase y no al mecanismo de acción de una molécula en particular.

Con respecto al naproxeno, este fármaco usado en dosis de 500 mg cada 12 horas, produce inhibición > al 90% de la síntesis del TXA-2. Los estudios han demostrado su capacidad antiagregante y su uso crónico presenta una tasa de infarto agudo de miocardio más baja que otros AINEs. Es un inhibidor más potente de COX-1 que el ibuprofeno o el diclofenac.

### CONCLUSIONES

Al momento de elegir un AINE en la población de mayor riesgo como ancianos, polimedicados, con insuficiencia renal o alteración de la función hepática, se debe tener siempre presente su mecanismo de acción. Así mismo, en los pacientes hipertensos, se debe estar alerta con el control de la PA y de posibles complicaciones.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Prozzi GR, Cañas M, Urtasun MA, et al, Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos. *MEDICINA (Buenos Aires)* **2018**; 78: 349 - 355.
- Colditz GA, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: lifestyle and health among women. *Nat Rev Cancer* **2005**; 5: 388 - 396.
- Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* **2005**; 46: 500 - 507.
- Camafort M, Coca A. Hipertensión arterial y consumo de analgésicos: claros-oscuros de un viejo problema. *Rev Esp Cardiol* **2010**; 63: 265 - 267.
- Terán Estrada L. Riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa. *Reumatol Clin* **2008**; 4: 107 - 1014.

### TEMA 3

#### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, CEREBROVASCULAR Y RENAL.

*Dres. Manuel A. Alvarez, Diego M. Cesario, Matías F. Arrupe, Nicolás Renna*

#### ANTIINFLAMATORIOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y CEREBROVASCULAR

La evidencia actual intenta establecer la relación entre AINEs y ECV, basándose en estudios y meta-análisis que recaban sus datos con distintas metodologías y puntos finales diversos. En el presente escrito, se intenta arrojar luz a la relación existente entre este grupo farmacológico y la enfermedad cardiovascular.

En el estudio VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), se comparó rofecoxib 50mg/día vs. naproxeno 500mg/12 hs, en 8.000 personas con artritis reumatoidea (cabe destacar que no se permitió utilizar dosis de AAS a los pacientes que lo requerían por su historia cardiovascular (CV), ni aquellos que ya lo estaban utilizando).

El estudio fue diseñado para evaluar la seguridad gastrointestinal del rofecoxib, obteniendo un resultado favorable en su punto final primario, por reducción del 54% de eventos adversos digestivos altos. Sin embargo, en una revisión analítica de este estudio, también se demostró que rofecoxib se asoció a un número mayor de eventos adversos cardiovasculares de casi 40% (IAM no fatal, ACV no fatal y muerte súbita), 0.8% rofecoxib contra 0.4% naproxeno. Al desglosar este análisis se observa que esta diferencia estaba apoyada en una mayor incidencia de IAM.

El estudio CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*), también diseñado para evaluar seguridad gastrointestinal de celecoxib vs. ibuprofeno y diclofenac, arrojó como conclusión un mejor perfil de seguridad gastrointestinal y sin diferencia significativa en perfil de seguridad cardiovascular (a destacar que en este estudio sí se permitió el uso de aspirina a bajas dosis como antiagregante plaquetario).

En el 2006, Kearney P et al. realizaron un meta-análisis sobre estudios randomizados que comparaban inhibidores selectivos COX-2 vs. placebo u otro COX-2 selectivo o AINEs tradicionales, arrojando como resultado un incremento moderado de incidencia relativa de evento vascular serio, atribuible a

un aumento de riesgo de IAM, sin diferencias en otros eventos vasculares. En su conclusión destaca que, naproxeno, a altas dosis, no se asoció a exceso de riesgo vascular.

Con esta evidencia, en el 2013 Bhala et al publican un meta-análisis, CNT (*Coxib and Traditional NSAID Trialist*), con 300.000 pacientes y analizaron más de 600 ensayos, comparando el impacto de dosis altas de AINE tradicional o COXIBS en conjunto (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib) vs. placebo, otro AINE tradicional o entre COXIBS. Como resultado final se concluye que, tanto diclofenac como ibuprofeno a altas dosis, incrementan el riesgo de evento coronario en particular pero esto no se replica en eventos mayores vasculares. Por contraste, el naproxeno a altas dosis, no se asoció a aumentos significativos de riesgo de evento vascular mayor, ni evento coronario.

Hasta el momento, con la evidencia actual, no se ha podido determinar que ningún AINE incremente significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular.

### ANTIINFLAMATORIOS Y ENFERMEDAD RENAL

Los AINEs, al inhibir la COX-1, provocan la disminución de la producción de las prostaglandinas y de las prostaciclina que cumplen un rol homeostático, vasodilatador y diurético, con el consiguiente aumento de vasoconstricción renal, disminución de la perfusión del órgano y, por ende, caída de la tasa de filtrado glomerular.

La inhibición de estos mecanismos compensadores provoca una disminución de la perfusión renal total, generando una redistribución del flujo sanguíneo hacia la corteza, proceso que culmina en vasoconstricción renal aguda, isquemia medular, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y, en ocasiones, insuficiencia renal aguda.

El riesgo de efectos adversos renales es mayor en pacientes de alto riesgo cardiovascular, por ejemplo, aquellos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica o en estados de hipovolemia, puesto que la COX-1 constituye una enzima clave en la autorregulación del filtrado glomerular. Se debe recordar que, en los estados en los que está activado el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las prostaglandinas constituyen el mecanismo compensatorio para vasodilatar y mantener el flujo sanguíneo renal en valores adecuados.

El diseño de los estudios clínicos disponibles es inadecuado para concluir si los COXIBS generan menos efectos adversos que los AINEs tradicionales pero, el CLASS TRIAL, parece indicar una ventaja del celecoxib frente al ibuprofeno y al diclofenac.

### CONCLUSIÓN

Inicialmente, se presentaron a los inhibidores de la COX-2 selectivos como prometedores desde el punto de vista de eficacia analgésica y protección gastrointestinal, lo cual se pudo demostrar en los estudios diseñados para tal fin (VIGOR - CLASS). Sin embargo, estos estudios generaron muchos interrogantes relevantes en cuanto a su papel desde el punto de vista de seguridad cardiovascular, debido

al aumento de la trombogenicidad y el respectivo aumento de riesgo cardiovascular, sobre todo, en aquellos pacientes que ya habían presentado un evento. Con el devenir de los meta-análisis posteriores, se generaron recomendaciones para su utilización, teniendo en cuenta que, la calidad de los datos analizados no permite una valoración exhaustiva de esta relación AINEs-enfermedad cardiovascular. Por tanto, se puede inferir que, los inhibidores de la COX-2 en todas las dosis y los AINEs tradicionales en altas dosis, deberían utilizarse con especial precaución en pacientes con antecedentes cardiovasculares previos, considerándose, por la evidencia actual, que el naproxeno y el ibuprofeno en bajas dosis (<1200 mg/día), tienen el riesgo tromboembólico más favorable. Interesantes avances se están obteniendo en estudios en ciencias básicas sobre AINEs con efecto dual, no solo a nivel enzimas COX, sino también en Araquidonato 5 — Lipooxigenasa, con prometedores resultados en laboratorio en enfermedades como Alzheimer, diabetes y cáncer, que habrá que revisar oportunamente con estudios de seguridad CV.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Renna NF, Diez ER, Lembo C, et al. Role of Cox-2 in vascular inflammation: an experimental model of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 513251.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis. Vigor Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520 - 1528.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247 - 1255.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 1302 - 1308.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Metaanalyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382: 769 - 779.
- Kadušević E. Novel Applications of NSAIDs: Insight and Future Perspectives in Cardiovascular, Neurodegenerative, Diabetes and Cancer Disease Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 6637.

### TEMA 4

#### USOS HABITUALES DE LOS ANTIINFLAMATORIOS EN CARDIOLOGÍA.

Dres. Mariana Cruz y Marcos Baroni

### DOLORES CRÓNICOS

Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de todos los AINEs dependen de la inhibición COX-2 y no están relacionados con la selectividad por la enzima. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados del año 2006 demostró que los AINEs tradicionales también pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares graves. Los autores concluyeron que, los inhibidores selectivos de la COX-2, al igual

que altas dosis de diclofenac y, posiblemente ibuprofeno, aumentan moderadamente el riesgo de eventos vasculares. A diferencia del naproxeno que, con altas dosis (1000mg/día), no se asoció con incremento del riesgo.

Por otra parte, el naproxeno (1000mg/día) fue el único que no incrementó el riesgo de eventos vasculares mayores, así como a dosis de 1200mg/día no incrementó el riesgo de eventos trombóticos. En contrapartida, el riesgo de mortalidad aumentó significativamente con el diclofenac y los COXIBS, pero no con el naproxeno. Este meta-análisis muestra que el riesgo vascular de los COXIBS aumenta en forma dosis dependiente, apoyando la hipótesis que, cuanto mayor es el grado de inhibición de la COX-2, mayor es el riesgo.

Desde entonces, algunas guías de práctica clínica recomiendan al naproxeno como el AINE más seguro y posiblemente, las altas dosis de naproxeno utilizadas, su larga vida media y una mayor selectividad por la COX-1, logran una disminución de la actividad del tromboxano y de la agregación plaquetaria, similar a la AAS, que balancea el riesgo de la inhibición COX-2.

La *Agencia Británica de Medicamentos* sostiene que el naproxeno y el ibuprofeno, en dosis bajas, deberían considerarse los AINEs con el mejor perfil de seguridad cardiovascular y, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido promueve la utilización de ibuprofeno (1200mg/día o menos), y de naproxeno (1000mg/día o menos) como los AINEs más seguros.

## DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor posterior a un proceso quirúrgico persiste siendo subestimado y contemplado como un evento esperado e inevitable a pesar de que su trayectoria no sea conocida con exactitud. Por lo cual, al momento de medicar, se deben tener en cuenta a los grupos en mayor riesgo de recibir manejo subóptimo del dolor como adultos mayores, pacientes con enfermedades cardiovasculares u otras complicaciones. Un estudio controlado aleatorizado examinó la seguridad del diclofenac vs. placebo como complemento de los opiáceos para el control del dolor después de la cirugía de *By-pass* aortocoronario. Los pacientes que tomaron diclofenac postcirugía de *By-pass* aortocoronario no mostraron diferencias significativas en los efectos adversos tales como sangrado (pérdida de sangre postoperatoria o gastrointestinal) o en la función renal. Los AINEs pueden ser seguros como tratamiento analgésico adicional a los opiáceos en este tipo de cirugía.

Un segundo ensayo randomizado ha estudiado el efecto de la adición de naproxeno a la analgesia estándar después de la cirugía de *By-pass* aortocoronario. Los pacientes que recibieron naproxeno tuvieron una menor puntuación general del dolor que los pacientes que recibieron placebo. Los del grupo de naproxeno tuvieron un mayor drenaje del tubo torácico 4 horas después de cirugía; sin embargo, no hubo diferencia en la duración de la hospitalización o en otras complicaciones. Este estudio indica que los AINEs no selectivos, como el

naproxeno, pueden ser seguros y efectivos para usar como manejo del dolor después de la cirugía cardíaca.

Estos resultados se confirmaron aún más en un análisis retrospectivo combinado de dos grandes estudios controlados aleatorios sobre el uso de AINEs en el tratamiento del dolor perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía de *By-pass* aortocoronario. De los 5.887 pacientes incluidos, el 40,2% recibieron AINEs para el control del dolor. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de muerte, infarto de miocardio o ACV durante el período de seguimiento de 30 días en los pacientes que recibieron AINEs, en comparación con pacientes que no lo recibieron. Una vez más, el uso a corto plazo de AINEs parece más seguro desde la perspectiva cardiovascular de lo que la comunidad médica presupone.

Existen numerosos estudios que indican que los AINEs no tienen aumento significativo de efectos adversos cuando se utilizan por poco tiempo y con la dosis efectiva más baja. Además, se ha demostrado que los AINEs reducen el dolor y el consumo de opioides minimizando sus efectos adversos. Así mismo, se debe tener cuidado al usar AINEs en poblaciones específicas de pacientes como aquellos con enfermedad renal crónica subyacente.

En general, los AINEs son una alternativa a los opioides, segura y eficaz, para el manejo del dolor postoperatorio en la mayoría de los pacientes.

## ARTRITIS REUMATOIDEA Y EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica autoinmunitaria crónica que afecta a las articulaciones y produce mucho dolor. Todos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos alivian los síntomas de artritis reumatoidea y disminuyen la inflamación, pero no alteran la evolución de la enfermedad.

En un estudio caso/control en pacientes con AR y prescripción recurrente de naproxeno, tuvieron bajo riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos agudos en comparación con aquellos sin prescripción de naproxeno en el último año. Estos resultados son consistentes con la propiedad del naproxeno para inhibir la agregación plaquetaria.

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y PARKINSON

El papel de la inflamación en los trastornos neurológicos es cada vez más reconocido. Los procesos inflamatorios están asociados con la etiología y progresión clínica de la migraña, condiciones psiquiátricas, epilepsia, enfermedades cerebrovasculares, demencia y neurodegeneración, como se ve en la enfermedad de Alzheimer o Parkinson.

Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales publicados entre 1966 y 2002, que examinaron el papel del uso de AINEs en prevención de la enfermedad de Alzheimer, identificaron que, el uso a largo plazo de los AINEs, puede proteger contra la enfermedad de Alzheimer, pero no contra la demencia vascular.

El estudio ADAPT (*Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial*) informó que el uso de naproxeno o celecoxib no mejoró la función cognitiva.

Los AINEs tienen un efecto adverso en etapas tardías de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, mientras que, los individuos asintomáticos tratados con AINEs convencionales como el naproxeno, experimentan una incidencia reducida de la enfermedad de Alzheimer pero solo después de 2 a 3 años. Por lo tanto, el naproxeno pareció ser protector a largo plazo en sujetos que habían sido asintomáticos al inicio pero, los efectos del tratamiento difieren en varias etapas de la enfermedad y, que el momento y la elección de un AINE específico, podría ser un factor clave.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, la segunda con mayor prevalencia después de la enfermedad de Alzheimer.

Entre las personas que tienen EP y que experimentan dolor, lo describen como un síntoma preocupante, siendo una causa de sufrimiento y de incapacidad. Sin embargo, a pesar de ello, el dolor en la EP a menudo permanece sin diagnóstico y sin tratamiento. Un meta-análisis de quince estudios confirmó que el uso de AINEs no estaba asociado con el riesgo de EP y, que la potencia y el uso acumulativo del AINEs no desempeñó un rol relevante.

## CONCLUSIÓN

Las decisiones terapéuticas deben basarse en una adecuada evaluación del riesgo del paciente, utilizando los AINEs más seguros, a las menores dosis efectivas, por el menor tiempo posible, que permita el control de los síntomas, restringiendo su utilización en enfermos con aumento del riesgo CV.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Prozzi GR, Cañas M, Urtasun MA et al. Riesgo Cardiovascular de los Antiinflamatorios No Esteroides. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2018; 78: 349 - 355.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382: 769 - 779.
- Chang RW, Tompkins DM, Cohn SM. Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management, *Am Surg* 2021; 87: 872 - 879.
- Watson DJ, Rhodes T, Cai B, et al. Lower Risk of Thromboembolic Cardiovascular Events with Naproxen among Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Inter Med* 2002; 162: 1105 - 1110.
- Kaduševičius E. Novel Applications of NSAIDs: Insight and Future Perspectives in Cardiovascular, Neurodegenerative, Diabetes and Cancer Disease Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 6637.
- Driver JA, Logroscino G, Lu L, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: d198.

## TEMA 5

### EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL USO DE AINES.

*Dres. Pedro Grosse y Diego Javier Stisman*

La evidencia de uso de antiinflamatorios a nivel CV fue analizada previamente, en este apartado se ampliará este tema.

### IMPACTO DE LA ASOCIACIÓN DE AAS CON ANTI-INFLAMATORIOS

El uso concomitante de AINEs con bajas dosis de AAS para prevención CV es muy frecuente en pacientes añosos, con efectos adversos. Producto de esta interacción se ve, principalmente, una disminución del efecto antiplaquetario de la AAS y un incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal.

La asociación de AINEs/AAS puede generar una disminución del efecto antiplaquetario de AAS, como se observó en algunos casos con el ibuprofeno.

Este efecto también fue establecido por la asociación de AAS/naproxeno pero se concluyó que, separando las administraciones de ambas, indicando la AAS entre 30 Y 120 minutos antes que el naproxeno, se reduce la interferencia sobre el efecto antiplaquetario de AAS. Sin embargo, el impacto clínico en la vida real no es claro. Por otro lado, el naproxeno tiene efectos antiplaquetarios propios ya que genera una inhibición más sostenida de la COX-1 plaquetaria, siendo esta reversible a diferencia del efecto de AAS.

Otro estudio muy interesante es el CONCERN (*Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding*) que evaluó el riesgo de sangrado digestivo en pacientes de alto riesgo, tanto cardiovascular como de hemorragia gastrointestinal, que recibían la asociación AAS/celecoxib vs. AAS/naproxeno, asociado a esomeprazol. La dosis diaria de celecoxib fue 200mg, mientras que la de naproxeno 500mg cada 12 h. Ambos grupos recibieron inhibidores de la bomba de protones. En un seguimiento de 18 meses, se constató una mayor incidencia de hemorragia digestiva en el grupo naproxeno frente al celecoxib (12,3% vs. 5,6% p=<0,05).

## CONCLUSIÓN

El naproxeno es un AINE con marcada baja selectividad COX-2 que, con los estudios actuales, demostraría tener un mínimo o nulo efecto sobre la PA, con un riesgo bajo o incluso neutro para eventos CV. Es probable que el uso de dosis bajas y tratamientos breves mejoren aún más estos resultados, aunque tendría asociado un riesgo mayor de sangrado gastrointestinal con respecto a los COXIBS.

Por consiguiente, es una muy buena herramienta en caso de necesitar indicar un antiinflamatorio en pacientes hipertensos, pero es fundamental evaluar el riesgo-beneficio de estas terapias y personalizar el tratamiento de acuerdo a las características y la vulnerabilidad a complicaciones de cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Angiolillo D, Weisman S. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 97 - 107.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382: 769 - 779.
- Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study *Lancet* 2005; 365: 475.
- Gurbel P, Bliden K, Zhu J et al. Thromboxane inhibition during concurrent therapy with low-dose aspirin and over-the-counter naproxen sodium. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis. Clinical Trial J Thromb Thrombolysis* 2018; 45: 18 - 26.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2519 - 2529.

## TEMA 6

### NUEVAS EVIDENCIAS SOBRE ALGUNOS AINES Y SEGURIDAD CARDIOVASCULAR.

*Dr. Sergio Vissani*

En un estudio reciente basado en una población de mayor edad, se encontró que el uso de diclofenac, ibuprofeno, celecoxib y meloxicam, aumentan significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con osteoartritis de rodilla mientras que, los efectos del naproxeno parecen no generar estos efectos, al igual de los que no usaban AINE.

Aunque el enfoque de la seguridad de los AINEs con respecto a las enfermedades CV ha sido principalmente relacionado al riesgo tromboembólico, los AINEs también han sido implicados en la retención de fluidos y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca a través de la alteración de la actividad en la función renal y la regulación del balance de líquidos. La inhibición de la COX-2 por los AINEs y la subsiguiente disminución de PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> en las células de la corteza renal y yuxtaglomerular, puede resultar en una disminución del flujo sanguíneo renal y la consiguiente caída de la tasa de filtración glomerular descripta previamente. También hay alguna evidencia de que los AINEs inhiben el metabolismo de la aldosterona, con impactos potenciales en la retención de líquidos, la presión arterial y la remodelación CV.

La Sociedad Española de Nefrología recomienda hacer una estimación anual de la función renal según el filtrado glomerular. De acuerdo con ello, se categoriza el riesgo por la presencia de enfermedad renal crónica. Se considera de riesgo moderado de desarrollar un episodio adverso renal a los pacientes que cursan enfermedad renal crónica estadio 3A entre 45 y 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> y/o depleción de vo-

lumen intravascular, HTA o insuficiencia cardíaca congestiva y edema periférico. Un filtrado glomerular de 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> confiere la categoría de alto riesgo para el uso de AINE.

En los últimos años, se han publicado múltiples estudios relacionados al riesgo CV y el uso de medicamentos utilizados en los procesos inflamatorios crónicos como por ejemplo, artritis reumatoidea y psoriásica.

La mayoría de estos estudios tienen como objetivo evaluar riesgo de eventos CV y aterosclerosis, sin tener una relación tan directa con la HTA, pero con implicancias clínicas directas en los procesos inflamatorios que en general acompañan la cardiopatía isquémica, asociada frecuentemente con la HTA. Hay estudios que evaluaron los tratamientos con colchicina, allopurinol, metotrexato, inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), inhibidores de IL6 (interleuquina) y otros medicamentos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades crónicas inflamatorias. Han demostrado algunos beneficios favorables en cuanto al riesgo CV. Son necesarios nuevos estudios clínicos con diseños específicos para evaluar puntos finales relacionados a las ECV.

## CONCLUSIÓN

Todos los AINEs tienen algunos efectos adversos CV que dependerán de las dosis, familia de fármacos, riesgo cardiovascular individual, comorbilidades, tiempo y duración del tratamiento, etc. Tal como lo menciona la EMA (European Medicine Agency), los pacientes con alto riesgo cardiovascular deben limitar el uso de AINEs en altas dosis o evaluar el uso de otros fármacos analgésicos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2022 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 465 -474.
- Maxwell SR, Payne RA, Murray GD, et al. Selectivity of NSAIDs for COX-2 and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 243 - 245.
- Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (Suppl 1): S153 - S158.
- Sowers JR, White WB, Pitt B, et al. Rofecoxib, but not celecoxib or naproxen, increases mean 24-hour systolic blood pressure: results of a randomized double blind controlled trial in treated hypertensive patients with osteoarthritis (OA) and type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2003; 165: 161 - 168.
- Tegeder I, Geisslinger G. Cardiovascular risk with cyclooxygenase inhibitors: general problem with substance specific differences? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006; 373: 1 - 17.



## CONCLUSIONES GENERALES

**Dra. Judith Zilberman**

Los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran entre los medicamentos más prescritos y se estima que 30 millones de pacientes los utilizan diariamente en todo el mundo. En esta puesta al día, se han evaluado y contemplando todas las condiciones que intervienen desde la prescripción, sus beneficios, hasta los posibles efectos adversos de los AINEs.

Por ello, se recomienda que las decisiones terapéuticas siempre deben basarse en:

- Una adecuada evaluación del paciente y su riesgo.
- Utilizar el AINE más seguro, a las menores dosis efectivas, por el menor tiempo posible, que permita el control de los síntomas, restringiendo su utilización en pacientes con mayor riesgo CV.

- Se sugiere realizar tratamientos efectivos, con evidencia, de corta duración, en caso de ser factible y, realizar un control estricto de todos los factores de riesgo CV, en especial, de la PA, antes y después del inicio o la intensificación de los AINEs.

Desde el Comité de Hipertensión Arterial de la Federación Argentina de Cardiología esperamos que esta puesta al día contribuya a la comunidad médica para comprender y mejorar la prescripción de este grupo de fármacos.

### Agradecimientos especiales

*A los Dres. Mario Bendersky, Felipe Inserra y Daniel Piskorz por su contribución en la revisión general de los contenidos.*

ELIMINA EL DOLOR

# Naprox



LA FAMILIA MÁS COMPLETA DE NAPROXENOS

<b>DOLOR LEVE A CRÓNICO</b>	<b>DOLOR AGUDO</b>	<b>ACCIÓN PROLONGADA 24 HS.</b>	<b>DOLOR MUSCULAR</b>
<b>250   500</b>	<b>RAPID</b>	<b>&gt;50   AP</b>	<b>DISTEN</b>

 **Seguridad  
cardiovascular<sup>1</sup>**

 **Potencia  
antiinflamatoria**

 **Mayor duración  
de acción**



La Federación Argentina de Cardiología avala el uso de naproxeno para pacientes con hipertensión y problemas cardiovasculares que requieran AINE.<sup>1</sup>

Ref.: 1. Am J Cardiovasc Drugs (2017) 17:97-107. BMJ 2018;362:k3426 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3426>. 2. "Puesta al día de antiinflamatorios", Comité de Hipertensión Arterial, Federación Argentina de Cardiología, 2022.

Sea parte de la comunidad de profesionales: [andromaco.com/profesionales](http://andromaco.com/profesionales)  
0800 333 0033 - [contacto@andromaco.com.ar](mailto:contacto@andromaco.com.ar)



**Andrómaco**