



**Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial**

TOMA DE POSICIÓN 2020

COORDINACIÓN GENERAL

Walter Espeche

COORDINACIÓN

Carlos March y Nicolás Stavile

COMITÉ ASESOR

Marcos Marin, Daniel Piskorz y Martín Salazar



Laboratorios Bernabó



Sabemos de Salud

Alidase

NAPROXENO 500

EL EQUILIBRIO JUSTO ENTRE EFICACIA Y SEGURIDAD

- ✓ Alivio rápido y contundente de la inflamación y el dolor
- ✓ AINE recomendado por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para pacientes con riesgo cardiovascular
- ✓ PAMI 100%



PRESENTACIONES

ALIDASE 250 mg
Comprimidos 250 mg x 10

ALIDASE 500 mg
Comprimidos 500 mg x 10 y x 40

Descuento Obras Sociales y Prepagas / IOMA



En nuestro país y en otros países del mundo la utilización de antiinflamatorios y analgésicos sin prescripción es cada vez más frecuente y es común que no sea considerado por los pacientes como la utilización de drogas, lo que hace que su uso pase inadvertido para sus médicos. Además, la utilización de medicamentos para aliviar los dolores crónicos es casi la regla en adultos debido a la alta prevalencia de la patología osteodegenerativa y muscular. Por lo tanto, sea por indicación médica o por automedicación, antiinflamatorios y analgésicos conviven con patologías crónicas como la hipertensión arterial (HA). Conocer sus interacciones, efectos adversos e impacto sobre la salud cardiovascular, es importante para los profesionales de la salud.

Dado que esta problemática continúa en ascenso, nuestra sociedad cree necesario tomar una postura sobre el tema.

En esta toma de posición, desarrollaremos el tema de analgesia, abarcando los diferentes grupos de fármacos de uso frecuentes y su relación con la presión arterial (PA) y la HA; finalmente, recomendaremos los fármacos a utilizar en la práctica diaria.

ÍNDICE

GRUPO ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Coordinador: Alejandro Díaz. *Doctor en Medicina, Investigador CONICET, Profesor de Medicina Universidad Nacional del Centro.*

Colaboradores: Alejandro Delucchi, Carlos Leiva, Diego Fernández
Páginas 3-10

GRUPO CORTICOIDES

Coordinador: Ricardo Plunkett. *Servicio de Endocrinología, Hospital Privado Dr Raul Matera, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Miembro del Grupo de Trabajo Monitoreo Ambulatorio y Telemedicina.*

Colaboradores: Cecilia Leiva Sisniegues, Luis Pompozzi, Joaquin Caputo Westberg.
Páginas 11-15

GRUPO OPIÁCEOS Y PARACETAMOL

Coordinador: Sabio Rodrigo. *Especialista en medicina Interna. Jefe dpto Docencia del Hospital SAMIC de Alta Complejidad de El Calafate.*

Colaboradores: Marquez Diego, Irusta Pablo, Parodi Roberto.
Páginas 16-24

GRUPO ANTI ARTRÓNICOS

Coordinador: Victoria Ferretti. *Especialista en Clínica Médica. Presidenta de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario. Vocal de Asociación de Medicina Interna de Rosario.*

Colaboradores: Gustavo Staffieri, Jorgelina Presta, Albertina Ghelfi
Páginas 25-27

RECOMENDACIONES FINALES

Páginas 28-30

GRUPO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los analgésicos más utilizados en el tratamiento, tanto por prescripción médica, como por automedicación¹⁻³. En nuestro país, en el año 2012, se vendieron en a nivel ambulatorio, alrededor de 70 millones de unidades. Son fármacos de estructura química heterogénea caracterizados por compartir actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual a partir de la oxidación del ácido araquidónico da lugar a la síntesis de prostaglandinas (PGs) y tromboxano A₂ (TxA₂). Existen 3 isoformas de COX (COX-1, COX-2 y COX-3), siendo más relevantes las 2 primeras. La COX-3 es una isoforma de la COX-1 (difiere en la estructura de un aminoácido), y, aunque se cree que es antipirética, su función principal continúa siendo incierta⁴.

En virtud de estas potenciales diferencias en la acción de las COX se fueron desarrollando diferentes AINEs y clasificándolos según el grado de inhibición de cada una de las isoformas del tipo de COX, surgiendo así una clásica división en dos grandes grupos: los AINEs no selectivos o tradicionales (AINE-T) y los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs).

Algunas consideraciones importantes sobre el mecanismo de acción de los AINEs deben ser destacados: 1) el grado de inhibición de la COX-1 es variable entre los AINEs, siendo menor con los que presentan mayor selectividad COX-2; 2) a medida que se incrementa la dosis -tanto de los selectivos como de los no selectivos-, aumenta la inhibición de la COX-1; 3) la aspirina es el único miembro del grupo que en dosis bajas logra una marcada inhibición de la COX-1 plaquetaria.

Existen tres grupos de eventos adversos (EA) clínicamente relevantes ante la utilización de AINEs. Por un lado, incrementan el riesgo cardiovascular (RCV); en segundo lugar, se asocian a un aumento significativo del riesgo de lesiones gastrointestinales (GI), y, en tercer lugar, el riesgo de toxicidad renal.

IMPACTO DE LOS AINE SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

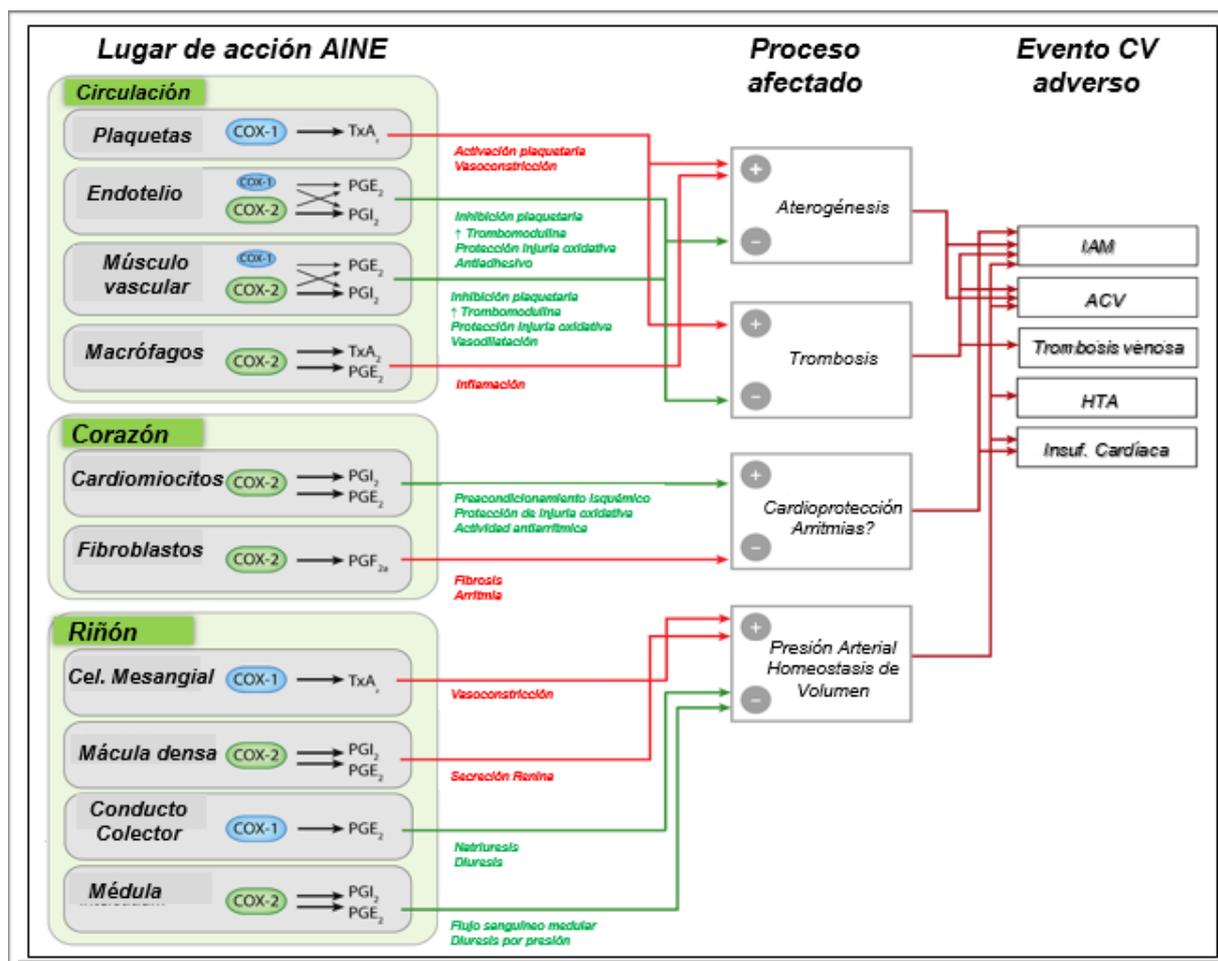
Los mecanismos responsables del aumento de la PA tras la administración de AINEs, son la retención de sodio y consecuentemente un aumento del volumen intravascular, y la vasoconstricción. Ambos efectos son ocasionados principalmente por la inhibición de la COX-2 a nivel renal y a nivel de los vasos arteriales, Figura 1. Debido a que todos los AINEs (selectivos y no selectivos) inhiben la COX-2, estos fármacos incrementan consecuentemente en mayor o menor medida la PA^{5,6}. Sin embargo, este aumento no es uniforme, sino que depende del estado clínico de cada paciente (hipertenso, ancianos, insuficiencia renal, etc).

En pacientes normotensos, sólo dos metaanálisis analizaron el impacto de los AINEs^{7,8}, observándose un muy modesto incremento de los valores de PA, con aumento promedio de la PA media 1,1 mmHg.

Por otro lado, la mayor elevación de la PA se observa en pacientes hipertensos en quienes este efecto, estaría vinculado en parte con efectos neurohumorales secundarios al tratamiento antihipertensivo. Durante este, producto de una sobreexpresión de la COX-2 a nivel renal (secundaria entre otros mecanismos a una mayor acción de la angiotensina-2 sobre el receptor AT₂), la administración de AINEs genera disminución de la vasodilatación mediada por PGs y por lo tanto un aumento de la PA mayor que en normotensos⁹. Así, tanto los inhibidores de la ECA (IECA), los antagonistas de la angiotensina-2 (ARA 2), los betabloqueantes, como las tiazidas aumentan los niveles de PGs renales, de manera que es esperable la reducción de los efectos antihipertensivos de dichos fármacos por parte de los AINEs^{8,10}. Por contrapartida, los efectos antihipertensivos de los bloqueantes cálcicos (BCa) dihidropiridínicos implican un incremento en los niveles de PGs, lo que explica la menor o nula interferencia de los AINEs sobre su eficacia antihipertensiva¹¹.

En relación al impacto de la aspirina (AAS) sobre la PA, dos metaanálisis, dos estudios prospectivos y el análisis de subgrupo del ensayo HOT, concluyen que el AAS no afecta la PA^{7,8,12-14}. Las dosis incluidas en dichos estudios oscilaron desde dosis bajas (75-300 mg/día) a dosis altas (1,5 grs/día), de manera que parecería que es independiente de la dosis (aún a dosis altas no se ve cambio de PA). Sin embargo, debido a que la información de mayor calidad y más sólida proviene de pacientes en donde se utilizaron dosis bajas, podemos afirmar que dosis bajas de AAS no afectan la PA, mientras que si bien dosis altas parecerían no afectarla no se puede asegurar.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos asociados al aumento de ECV¹⁵.



AINES Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Una parte considerable del aumento de riesgo de ECV provocado por los AINEs se debe probablemente al estado protrombótico generado por la inhibición de la COX-2 endotelial, la cual ocasiona un desequilibrio en el sistema PGI₂-TXA₂, en favor de un aumento relativo de este último. Concomitantemente el desequilibrio en dicho sistema podría predisponer también a lesión y disfunción endotelial, así como a la producción de óxido nítrico, llevando a una injuria en el músculo cardíaco, arritmias y el deterioro de la función ventricular tras la isquemia.

El tratamiento de la HA presenta como principal objetivo reducir la incidencia de ECV (ACV, Enfermedad coronaria, Insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc.), de manera tal que entendemos que la principal variable cardiovascular a considerar en la elección de un régimen de AINEs en un paciente hipertenso es el impacto en los ECV, más allá del mayor o

menor impacto en la PA¹⁶.

Tradicionalmente, el concepto de cardiotoxicidad se vinculaba a los AINEs “casi exclusiva” de los coxibs, mientras que la toxicidad de los AINE-T se vinculaba en términos prácticos únicamente a nivel GI. Esto fue sustentado inicialmente por los datos del VIGOR y APPROVe, en donde se observó una incidencia 4 veces mayor de IAM con rofecoxib versus naproxeno, en pacientes con Artritis reumatoidea; y que el tratamiento prolongado con rofecoxib versus placebo incrementaba el riesgo de IAM e ictus, en VIGOR y APROVe respectivamente¹⁷. Estos resultados, condujeron a la suspensión del ensayo clínico, y al retiro voluntario del rofecoxib a nivel mundial por la compañía farmacéutica. De esta forma, se arraigó el concepto de que el aumento del riesgo de eventos tromboticos estaba vinculado principal y casi exclusivamente con los coxibs en general, y con un efecto dosis dependiente.

Sin embargo, en 2006 se publican dos metaanálisis que cuestionan el concepto anterior, y destacan que los AINE-T pueden incrementar el riesgo de ECV. Kearney et al. publican un metaanálisis demostrando que dosis altas de diclofenac (150 mg/día) y posiblemente ibuprofeno (2400 mg/día) aumentan moderadamente el riesgo de eventos vasculares al igual que los coxibs. Destacando que altas dosis (1000 mg/día) de naproxeno, no incrementaban el riesgo¹⁶. Mc Gettigan et al¹⁸. realizan una revisión sistemática de estudios observacionales controlados con placebo donde: confirman el mayor riesgo con rofecoxib (RR 1.35; IC95% 1.15-1.59), diclofenac (RR 1,40; IC95% 1,19-1,65); meloxicam (RR 1,24; IC95% 1,06-1,45); indometacina, (RR 1,36; IC95% 1,15-1,61); mientras que no observan incremento del riesgo con naproxeno (IC 95%, 0.87-1.07), piroxicam (IC 95%, 0.70-1.59), ni ibuprofeno (IC 95%, 0.97-1.18).

En el año 2013 se publica el metanálisis -CNT- de ensayos clínicos controlados randomizados (EECC) ¹⁹, el cual constituye probablemente el estudio de mayor tamaño, calidad e impacto respecto a AINEs y ECV. Analizó más de 600 ensayos, con un total de más de 300,000 personas. Comparó el impacto de dosis altas de AINE-T o coxibs en conjunto (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib) versus placebo, versus otro AINE-T, o versus coxibs. Tras aproximadamente un año, tanto los coxibs como el diclofenac incrementaron en forma similar (aproximadamente un tercio) los ECV mayores (compuesto de IAM no fatal, ACV no fatal o muerte vascular). Por el contrario, naproxeno no se asoció con ningún exceso significativo de riesgo -ECV mayores Tabla 1.^{20,21}

Respecto a los eventos primarios de acuerdo al riesgo CV de los pacientes, el 99% de los mismos ocurrieron en aquellos ensayos que incluyeron un coxib (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y lumiracoxib en diferentes dosis), o una dosis altas de AINE-T (diclofenaco 150 mg/día, ibuprofeno 2400 mg/día) independientemente del RCV (bajo, intermedio, o alto), aunque el riesgo fue 3 veces mayor en aquellos individuos con RCV alto. Por último, al igual que análisis previos^{22,23}, el CNT muestra que el RCV de los coxibs aumenta en forma dependiente de la dosis, apoyando la hipótesis de que cuanto mayor es el grado de

inhibición de la COX-2, mayor es el riesgo. Sin embargo, este estudio destaca que a dosis bajas, el Celecoxib (200 mg/día) tiene una tendencia a disminución del RCV. Estos resultados motivaron que la agencia europea y norteamericana de medicamentos (EMA y FDA), soliciten nueva evidencia con EECC para dilucidar el RCV del celecoxib versus AINE-T. El estudio PRECISION²³ fue diseñado para responder esta pregunta, aleatorizaron ~24.000 individuos con osteoartritis (90%) o artritis reumatoidea con alto RCV, a celecoxib (100 a 200 mg dos veces por día), naproxeno (375 a 500 mg dos veces por día) o ibuprofeno (600 a 800 mg tres veces por día). Las dosis diarias medias fueron: celecoxib, 209 ± 37 mg; naproxeno, 852 ± 103 mg; e ibuprofeno, 2045 ± 246 mg. Tras un seguimiento medio de 34 meses, el resultado primario CV compuesto (muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal), fue similar en todos los brazos de tratamiento: 2.3% en celecoxib, 2.5% en naproxeno, 2,7% con ibuprofeno; sin diferencia entre celecoxib versus naproxeno (HR: 0,93; 0,76-1,13) ni entre celecoxib versus ibuprofeno (HR 0.85; 0.70-1.23). Es decir, según este ensayo, el celecoxib en dosis moderada no sería inferior en términos de seguridad CV al naproxeno ni al ibuprofeno, pero se debe remarcar que a las dosis utilizadas en el mismo. Este ensayo, que se presenta con gran fortaleza a favor del Celecoxib, presenta algunas áreas inciertas. Por un lado, el número de ECV por año fue bajo (1%), de manera que no se logró el objetivo inicial de evaluar pacientes con alto RCV. En segundo lugar, un 46% de los pacientes estaban antiagregados con dosis bajas de aspirina, lo que pudo generar un sesgo en favor del celecoxib, ya que el efecto cardioprotector de la AAS podría ser disminuido por el ibuprofeno y el naproxeno, pero no así por el celecoxib. En tercer lugar, y quizás la observación más relevante, es que posiblemente la dosis de celecoxib no haya sido equivalente, ya que con ibuprofeno y naproxeno, se observaron mayores respuestas analgésicas, hipertensivas así como mayores efectos renales.

Los EA renales ocurren entre 1-5% de los pacientes que toman AINEs. Si bien los AINEs pueden ocasionar diferentes afectaciones renales (nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar, etc.), es la injuria renal aguda (IRA) prerrenal con riesgo de necrosis tubular aguda (NTA) la más frecuente y relevante. El uso de cualquier AINEs (AINE-T como coxibs) aumenta el riesgo de desarrollo de IRA en casi dos veces, mediante la disminución de la vasodilatación renal mediada por PGs, disminuyendo dicho riesgo tras la interrupción del fármaco⁹. Esto fue evidenciado en un estudio de casos y controles con 121,722 pacientes añosos, en el cual diversos AINEs se asociaron a un mayor riesgo de hospitalización por IRA dentro de los 30 días del inicio del uso - AINE-T (no naproxeno), naproxeno, rofecoxib y celecoxib presentaron RR de 2.3, 2.4, 2.3 y 1.5, respectivamente, en comparación con individuos no expuestos²⁵.

Los factores de riesgo para la IRA inducida por AINEs incluyen enfermedad renal crónica (sobre todo TFG <60ml/min, de cualquier origen), estados de hipovolemia circulante efectiva (deshidratación, insuficiencia cardíaca, cirrosis, etc), ancianos, hipercalcemia severa, ciclosporina, antibióticos, contraste, etc²⁶. Por lo tanto, en pacientes con riesgo

renal se debería evitar el uso de AINEs para prevenir la IRA inducida por AINEs. Para los pacientes con alto riesgo, en los que es inevitable, el uso limitado de AINEs se debe: optar por ibuprofeno a 1200 mg/día (parecería ser el de menor riesgo)²⁷, informar al paciente del riesgo, evitar el uso crónico, procurar una adecuada hidratación, evitar otros nefrotóxicos concomitantes y monitorear frecuentemente la creatinina.

Para finalizar, los EA de los AINEs relacionados con complicaciones GI, múltiples estudio previos^{27,28}, demostraron un aumento significativamente entre 2-4 veces el riesgo de complicaciones GI superiores sintomáticas (hemorragias en su mayoría), siendo los coxibs los que menos acrecentaron el riesgo versus otros AINEs (coxibs RR 1,81, p=0,0070; diclofenac RR 1,89, p=0,0106, ibuprofeno RR 3,97, p<0,0001; y naproxeno RR 4,22, p<0,0001-). Siendo solo 2% de las complicaciones GI superiores fatales. En semejanza a estos ensayos clínicos, un metaanálisis del 2013, evidenció que el celecoxib se asociaba con un riesgo significativamente más bajo en todos los eventos GI clínicamente significativos a lo largo de todo el tracto GI²⁸(alto y bajo) respecto a AINE-T. Por último, el estudio PRECISION halló un menor riesgo de eventos GI respecto a naproxeno (HR 0.71; p=0.01) e ibuprofeno (HR 0,65; P=0.002).

En cuanto al tratamiento con AINEs o coxibs en individuos en tratamiento con dosis bajas de AAS, un buen número de estudios observacionales han señalado que la combinación (AINEs o coxibs) potencia el riesgo de hemorragia digestiva alta por encima de los riesgos estimados para cada uno de los fármacos de forma individual^{27,28}. En relación a esto, recientemente se publicó el EECC doble ciego CONCERN²⁹, que evaluó sobre un total de 514 pacientes con artritis, alto riesgo GI y alto RCV que recibían AAS, la toxicidad GI de celecoxib (más un IBP) versus naproxeno (más un IBP). En primer término, se investigaron y erradicaron helicobacter pylori en todos aquellos pacientes positivos, y luego se randomizó a celecoxib (200 mg/día) o naproxeno (500 mg cada 12 hs.), en ambas ramas se indicó esomeprazol como IBP. La incidencia acumulada de hemorragia digestiva alta recurrente en 18 meses fue del 5,6% (IC 95% 3,3-9,2) en el grupo celecoxib y del 12,3% (8,8-17,1) en el grupo naproxeno (p=<0,05). Datos similares fueron recientemente publicados por PRECISION³⁰, que tras casi 2 años de seguimiento Celecoxib tiene menor riesgo de hemorragia GI que Ibuprofeno y Naproxeno.

Tabla 1. Efectos de AINE sobre eventos vasculares mayores¹⁸

AINEs	RIESGO RELATIVO VS. PLACEBO (IC95%)
Coxibs*	1.37 (1.14-1.66)
Diclofenac (150 mg/día)	1.41 (1.12-1.78)
Ibuprofeno (2400 mg/día)	1.44 (0.89-2.33)
Naproxeno (1000 mg/día)	0.93 (0.69-1.27)

**celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y lumiracoxib en diferentes dosis*

CONCLUSIONES

En virtud de la evidencia mencionada desde el año 2004, diversas sociedades científicas y agencias reguladoras de medicamentos, han publicado diversas recomendaciones e informes de seguridad referidas a los AINEs en virtud del RCV.

Nuestra sociedad concluye con respecto a los AINEs, que el primer paso para minimizar el riesgo de un evento cardiovascular adverso, es prescribir un AINEs solo cuando el dolor sea secundario a un proceso inflamatorio, a la dosis efectiva más baja, seleccionando el AINEs con mejor perfil de seguridad, y durante el menor tiempo posible que permita el control de los síntomas.

En el caso de osteoartritis o tendinopatías en articulaciones superficiales (mano, muñeca, codo, rodilla, etc.) los AINEs tópicos (gel, crema, etc.) se encuadran como primera opción, al no presentar los EA CV, GI, ni renales, de los AINEs administrados por vía sistémica.

Finalmente, si debemos utilizar AINEs, tener en cuenta el RCV previamente, ya que en alto riesgo o en individuos con ECV previo, debe evitarse los coxibs. Por otro lado, ante la necesidad de utilizar AINEs en individuos con alto riesgo de complicaciones GI, Celecoxib debería ser la primera opción más un IBP.

Por último, es importante destacar que todas las recomendaciones mencionadas, advierten sobre los efectos CV negativos del diclofenac en dosis de 150 mg/día -AINEs utilizado con frecuencia en países de alto, medio y bajos ingresos-, el cual no debiese utilizarse en forma crónica.

REFERENCIAS

Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491-1502.

² Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105-18.

³ Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database: arthritis, rheumatism, and aging medical information system. *Am J Ther* 2000; 7: 115-21

⁴ Capone ML Tacconelli S Di Francesco L Sacchetti A Sciulli MG Patrignani P . Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007;82:85-94.

⁵ Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev* 2011; 19: 184-91

⁶ White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007; 49:408

- ⁷ Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993; 153:477- 484.
- ⁸ Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289 -300.
- ⁹ Zhang MZ, Yao B, Cheng HF, et al. Renal cortical cyclooxygenase 2 expression is differentially regulated by angiotensin II AT1 and AT2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:16045-16050.
- ¹⁰ Zusman RM. Effects of converting-enzyme inhibitors on the renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin, and arachidonic acid-prostaglandin systems: correlation of chemical structure and biologic activity. *Am J Kidney Dis.* 1987;10:13-23
- ¹¹ Morgan TO, Anderson A, Bertram D, et al. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens.* 2000;13:1161-1167
- ¹² Nawarskas JJ, Townsend RR, Cirigliano MD, et al. Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan. *Am J Hypertens.* 1999;12:784 -789.
- ¹³ Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens.* 2002;20:1015-1022.
- ¹⁴ Avanzini F, Palumbo G, Alli C, et al. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2000;13:611- 616.
- ¹⁵ Grosser T, Yu Y, Fitzgerald GA. Emoción recogida en tranquilidad: lecciones aprendidas de la saga COX-2. *Annu Rev Med.* 2010; 61 : 17-33
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
- ¹⁸ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-44
- ¹⁹ 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 randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
- ²⁰ Bombardier C, Laine L, Reicin A. Comparación de la toxicidad gastrointestinal superior de rofecoxib y naproxeno en pacientes con artritis reumatoide. Grupo de estudio VIGOR. *Nuevo Engl J Med.* 2000; 343 : 1520-1528.
- ²¹ Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. Comparación de lumiracoxib con naproxeno e

ibuprofeno en el Ensayo de investigación de artritis terapéutica y eventos gastrointestinales (TARGET), reducción de las complicaciones de la úlcera: ensayo controlado aleatorio. *Lancet* 2004; 364 : 665-674.

²² García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Papel de la potencia de la dosis en la predicción del riesgo de infarto de miocardio asociado con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en la población general. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 : 1628-1636

²³ Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2519-29

²⁴ Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164:881.

²⁵ Delzer LM, Golightly LK, Kiser TH, et al. Calcineurin Inhibitor and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Interaction: Implications of Changes in Renal Function Associated With Concurrent Use. *J Clin Pharmacol* 2018; 58:1443.

²⁶ Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061-75

²⁷ F.E. Silverstein, G. Faich, J.L. Goldstein, L.S. Simon, T. Pincus, A. Whelton, 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*, 284 (2000), pp. 1247-1255

²⁸ A. Lanas, L.A. Garcia-Rodriguez, M.T. Arroyo, F. Gomollon, F. Feu, A. Gonzalez-Perez, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 55 (2006), pp. 1731-1738

²⁹ Chan FKL, Ching JYL, Tse YK Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet*. 2017 Jun 17;389(10087):2375-2382

³⁰ Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:1453.

GRUPO GLUCOCORTICOIDES

La utilización de glucocorticoides (GC) es cada vez más frecuente en la práctica médica, debido en parte a que la sobrevida de enfermedades crónicas y oncológicas es mayor. Así, el amplio uso no solo se debe a las enfermedades reumáticas e inflamatorias. Por lo tanto, conocer como influencia esta droga en la PA, HA y ECV, es de indudable interés¹.

RELACIÓN DE LOS GC CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La administración prolongada de GC produce HA mediante tres mecanismos diferentes:

- 1- *Mineralocorticoides*: efecto aldosterona-símil en el túbulo colector distal con pérdida de K⁺ y retención de Na⁺ y agua, aumento de la eliminación de H⁺ y a dosis elevadas generando alcalosis hipokalémica.
- 2- *Inhibición de la recaptación de catecolaminas*: incrementan la resistencia vascular sistémica.
- 3- *Incremento de la producción hepática de angiotensinógeno*². Estos mecanismos, pueden ser a corto o largo plazo de acuerdo a si sus efectos son sobre la regulación del ADN o no.

Así, los mecanismos de acción de los GC se clasifican en:

1. *Mecanismos no genómicos*: se caracterizan por la falta de regulación sobre el ADN de los receptores mineralocorticoides. Este mecanismo se desarrolla con la utilización de dosis altas de GC y actúan sobre la PA en forma rápida.
2. *Mecanismos genómicos*: inducen a proteínas modificadoras de la transcripción génica pertenecientes a receptores nucleares, tienen efecto directo abriendo canales de sodio y acciones en la producción de energía mitocondrial, favoreciendo un aumento de la reabsorción de sodio con el consiguiente incremento de su intercambio por K y H a través de Na/K ATPasa. Estos mecanismos, se desarrollan a dosis bajas de GC y con un mecanismo de acción lento y sostenido.

Por otro lado, los GC influyen al comportamiento fisiológico de la PA, generando una alteración en el ritmo circadiano. Clínicamente, esta alteración es observada en condiciones de exceso de corticoides endógenos (Síndrome Cushing) provocando una alteración del ritmo circadiano y consecuentemente HA nocturna. Los mecanismos propuestos para esta alteración pueden ser varios, siendo uno de estos la insulinoresistencia, demostrado incluso en normotensos de consultorio con HA nocturna aislada³. Otro mecanismo que explica la HA nocturna es la hiperactividad del sistema simpático. Por otro lado, en modelos experimentales, los GC demostraron influir sobre el ritmo circadiano mediante estimulación de la actividad del co-transportador NaCl ubicado en el túbulo renal, llamado NCC, a través de una proteína kinasa que controlan su fosforilación⁴.

IMPLICANCIAS DEL USO DE GC EN LA HA Y SU EFECTO SOBRE MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

El 20% de los individuos que utilizan GC en forma prolongada, presentan complicaciones cardiovasculares como HA^{5,6}. La afección es más frecuente en pacientes mayores de 65 años (37%)⁷ y en aquellos con antecedentes familiares de HA esencial^{8,9}. En la población pediátrica, la HA inducida por GC es una complicación frecuente en el tratamiento de inducción de la leucemia linfoblástica aguda, ocurriendo en un 15% de los pacientes.

El nivel de incremento de la PA depende de la dosis utilizada. De la misma forma, la tasa ECV (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) es significativamente mayor en pacientes bajo tratamiento con dosis intermedias de corticoides: ≥ 7.5 mg/día de prednisona o equivalentes, comparado con aquellos que no reciben GC. Es importante destacar que el RCV no está incrementado en pacientes que usan menos de 7.5 mg/día de prednisona o sus equivalentes, Tabla 1¹⁰. Altas dosis de GC, también generan un incremento del riesgo de enfermedad vascular y mayor mortalidad por enfermedades vasculares, siendo los mecanismos para el desarrollo de estos, los mismos propuestos para las dosis medias de GC¹¹.

El aumento del RCV de los GC es indirecto, mediante el aumento de la PA, la hiperglucemia e hipertrigliceridemia (insulinorresistencia). Por otro lado, la utilización de GC en forma crónica, pueden aumentar la morbilidad y mortalidad cardiovascular, por el desarrollo de arritmias, siendo las más frecuentes la fibrilación y flutter auricular⁵.

Las manifestaciones clínicas del exceso de GC (síndrome cushingoide) están asociadas a un aumento del RCV¹². Una de las afecciones que producen los GC a nivel cardíaco, ha sido demostrada en modelos experimentales. El exceso de corticoides exógeno, activa a los receptores de mineralocorticoides cardíacos, y a través de ellos, promueven disfunción diastólica y fibrosis de ventrículo izquierdo¹³.

El incremento de la PA y la HA inducida por esteroides es un fenómeno reversible y su discontinuación usualmente lleva a la normalización de la PA y disminución del RCV^{5, 13}.

La vía de administración endovenosa con una modalidad de altas dosis en días sucesivos (pulso de corticoides) presenta complicaciones a largo plazo como en la administración por vía oral. Además, pueden producirse complicaciones durante la administración de la droga (6 al 12%), siendo las más severas el síndrome coronario agudo y arritmias con muerte súbita. La HA suele ser transitoria durante la administración del bolo endovenoso con una incidencia de 8-10%¹⁴. El mecanismo de acción a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es conocido, pero no es preponderante, ya que esta HA parece ser más sensible a los diuréticos y a los BCa que a los IECA.

Tabla 1. Potencia de glucocorticoides de uso sistémico

Potencia	Potencia glucocorticoidea	Potencia mineralocorticoidea	Dosis equivalente (mg)
Cortisona	0,80	0,80	25
Hidrocortisona	1	1	20
Deflazacort	2,8	0	7
Prednisona	4	0,80	5
Metilprednisolona	5	0,50	4
Dexametasona	30	0	0,75
Betametasona	35	0	0,60

INTERACCIONES DE LOS GB EN LA EFICACIA DE LOS DIFERENTES ANTIHIPERTENSIVOS

No se disponen de estudios controlados que evalúen la eficacia del tratamiento antihipertensivo junto a la administración de GC.

Múltiples son las interacciones entre los GC y su receptor en los diferentes tejidos, siendo una interacción aguda mediada principalmente por los efectos vasculares, y una crónica de mantenimiento, que requiere la participación activa del riñón. El conocimiento de estos dos mecanismos por los cuales la HA se inicia y se sostiene, permitiría considerar dos tipos de fármacos diferentes de acuerdo al tiempo en el desarrollo de la HA. Siendo los BCa u otros vasodilatadores, si la HA se manifiesta los primeros días de la administración de los GC, mientras que la indicación de un diurético sería la más aconsejable si la HA se agrava o persiste¹⁵. Por lo tanto, en fase tardía, los diuréticos serían el tratamiento antihipertensivo de elección, sumado a los antagonistas del SRAA como IECA o ARA II. Estos últimos fármacos, son de utilidad especialmente si el potasio se encuentra disminuido en estos pacientes¹⁶. Asimismo, el uso de GC afecta al co-transportador de NaCl del túbulo renal que participa en el control de la PA nocturna y manteniendo un ritmo circadiano. Por lo tanto, como se menciona previamente, la utilización de GC favorece la HA nocturna y el patrón non dipper, siendo revertida o controlada esta situación, con la utilización de diuréticos tiazídicos en dosis nocturnas¹⁷.

REFERENCIAS

1. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatric nephrology*. 2012;27(7):1059-66.
2. Serra HA., et al. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. de lo molecular al uso clinico. *medicina- Volumen 72 - N° 2*, 2012.
3. Salazar MR, Espeche WG, Stavile RN and et al, Nocturnal but not Diurnal Hypertension Is Associated to Insulin Resistance Markers in Subjects With Normal or Mildly Elevated Office Blood Pressure. *Am J Hypertens*. 2017 Oct 1;30(10):1032-1038.
4. Glucocorticoids Induce Nondipping Blood Pressure by Activating the Thiazide-Sensitive Cotransporter *IvyJ, Oosthuyzen W, Peltz Th et al. Hypertension*. 2016;67: 1029-1037.
5. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *Journal of hypertension*. 2015;33(1):44-60.
6. Goodwin JE. Glucocorticoids and the Cardiovascular System. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015;872:299-3.
7. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert opinion on drug safety*. 2016;15(4):457-65.
8. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension--An unappreciated cause of secondary hypertension. *European journal of pharmacology*. 2015;763(Pt A):15-22.
9. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S, Italian Society of H. Clinical management of drug-induced hypertension: 2013 Practical Recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2014;21(1):77-9.
10. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Current hypertension reports*. 2017;19(5):39.
11. Johannsson G, Ragnarsson O. Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid replacement therapy. *Frontiers of hormone research*. 2014;43:33-44.
12. Fardet L, Petersen I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012;345:e4928.
13. Nagoya J. *Med. Sci.* 75. 81 - 92, 2013. Glucocorticoid induced hypertension and cardiac injury
14. Szwebel TA, Le Jeune C. [Cardiovascular risks of corticosteroids]. *Presse medicale*. 2012;41(4):384-92.
15. Goodwin J, Geller D- Glucocorticoid Induced Hypertension. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:1059-1066.

16.Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Viridis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascular pharmacology*. 2019;115:84-8.

17. Glucocorticoids Induce Nondipping Blood Pressure byActivating the Thiazide-Sensitive Cotransporter IvyJ,Oosthuyzen W, Pelt.T et al. *Hypertension*. 2016;67:1029-1037

GRUPO OPIÁCEOS Y PARACETAMOL

Este grupo está representado por un espectro de fármacos que son utilizados en distinta severidad del dolor y en muchas oportunidades suelen combinarse incluso en la misma presentación como dosis fija. Sin embargo, sus mecanismos de acción, tolerabilidad y efectos adversos difieren completamente por lo cual serán evaluados en forma separada.

OPIACIOS

La prescripción de fármacos opiáceos se ha incrementado notablemente en los últimos años¹, utilizados fundamentalmente para el control del dolor moderado o severo^{2,3}. Cuentan con un buen perfil de seguridad en el rango de dosis habitual y durante periodos cortos⁴.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

Estos fármacos se unen a receptores específicos de opioides ubicados principalmente en el sistema nervioso central, aunque también se han localizado en otros órganos, incluido el sistema cardiovascular⁵. Existen distintos tipos de receptores opioides denominados mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). Estudios experimentales describieron receptores opioides tanto a nivel miocárdico como vascular y los agonistas de estos receptores generan una acción cardio-protectora, pudiendo estar involucrados en la ECV^{6,7}. La respuesta hipotensora generada por la acción de estos agonistas depende de la integridad funcional de los receptores opioides cerebrales μ , κ y δ ⁸.

Dentro del grupo farmacológico se encuentran agonistas puros, agonistas antagonistas, agonistas parciales y antagonistas (tabla 1).

Los analgésicos opiáceos cuentan con un discreto efecto sobre el sistema cardiovascular a dosis habituales, pudiendo producir vasodilatación, con disminución de la resistencia vascular sistémica. En algunos casos pueden provocar hipotensión ortostática por inhibición de baroreceptores reflejos. Cuando se produce sobredosis durante la infusión aguda, pueden producir hipotensión y shock cardiogénico. La asociación de analgésicos opiáceos con benzodiazepinas puede aumentar el efecto hipotensor.

Tabla 1: Clasificación de los fármacos opiáceos según su acción a nivel del receptor

Agonistas puros	Agonistas-antagonistas	Agonistas parciales	Antagonistas
Morfina	Pentazocina	Buprenorfina	Naloxona
Heroína	Nalbufina		Naltrexona
Fentanilo	Butorfanol		
Metadona			
Oxicodona			
Tramadol			
Codeína			

EFFECTOS DE LOS ANALGÉSICOS OPIÁCEOS EN LOS PACIENTES CON HA

Los fármacos opiáceos agonista con alta afinidad a los receptores μ y δ , han sido evaluados en investigación básica^{9,10}, demostrando que la Bifalina (un agonista más potente in vitro que la morfina), en estudios con ratas normotensas e hipertensas redujeron significativamente la PA media^{10,11}. Si bien este fármaco, no está disponible para la utilización en seres humanos, cuando se lo comparó con morfina, solo esta última, bajó la frecuencia cardíaca y el flujo plasmático renal¹⁰.

En seres humanos se valoró la respuesta hipotensora de la B-endorfina en un estudio randomizado doble ciego en donde se estudiaron 11 voluntarios sanos y 12 pacientes con HA¹¹. Todos los participantes recibieron una infusión de B-endorfina seguida de una infusión de Naloxona como antagonista. Se midió el efecto sobre los receptores opiáceos agonistas a través de la inhibición de sustancias vasopresoras como la norepinefrina y endotelina-1 y a través de vasodilatadores como el péptico natriurético auricular y la hormona de crecimiento. Concluyeron que altas dosis de B-endorfina induce un efecto hipotensor mediado por receptores opioides¹¹. El mecanismo a través del cual se produciría vasodilatación e hipotensión no es claro, pero se cree que reduciría las concentraciones de vasoconstrictores como norepinefrina por inhibición de la liberación pre sináptica y de endotelina 1 a nivel arterial^{12,13}.

En otro estudio que valoró 98 pacientes con HA en tratamiento con enalapril y osteoartritis de rodilla o cadera, se evaluó el comportamiento de la PA por MAPA en los pacientes tratados con AINEs vs Tramadol. Los autores mostraron que el Tramadol no incrementó la PA, ni alteró el ritmo circadiano comparado con los AINEs¹⁴.

Algunos fármacos opiáceos como la morfina, la hidromorfona, y la meperidina pueden

provocar la liberación de histamina y, como resultado, pueden causar disminuciones significativas en la resistencia vascular sistémica y la PA¹⁵. Efecto que puede ser bloqueado por la administración de antagonistas H1 y H2, más fluidos endovenosos.

EFFECTOS DE LOS ANALGÉSICOS OPIÁCEOS EN LA MORTALIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

A pesar de que los analgésicos opiáceos han estado disponibles durante décadas, su impacto a nivel cardiovascular en pacientes con HA no ha sido suficientemente estudiado. La mayor evidencia disponible en relación al uso de los mismos y la función cardiovascular proviene de la literatura sobre su utilización en anestesia, más precisamente, sobre estudios de exposición aguda, los cuales podrían no ser extrapolables - con el uso crónico¹⁵.

Por otro lado, teniendo en cuenta que el efecto del dolor en sí mismo genera un incremento de la PA y la frecuencia cardiaca debido a mayor actividad neuro-humoral, el tratamiento adecuado del dolor con estos fármacos, puede muchas veces, bajar la PA y por lo tanto ser útiles en los pacientes hipertensos¹⁵.

La morbilidad y mortalidad cardiovascular está asociado a la utilización de dosis elevadas de opiáceos y vía de administración endovenosa. Siendo la vía oral y de utilización crónica, una vía segura cuyo tratamiento debe ser evaluado periódicamente valorando la necesidad de ajuste de dosis o suspensión de tratamiento, teniendo especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal, hepática, pacientes mayores de 65 años o que estén requiriendo dosis elevadas¹⁶.

CONCLUSIÓN

A pesar de la escasa evidencia disponible y de la falta de estudios que evalúen puntos finales duros en pacientes con ECV, podemos concluir tanto su uso en sedo analgesia, como en patologías crónicas que afecten el sistema osteoarticular, o en manejo del dolor oncológico, los opiáceos puede mejorar la calidad de vida y mantener un control adecuado de la PA en pacientes hipertensos. Es importante destacar que el mal manejo del dolor genera elevación de la PA y que los agonistas opiáceos son una buena alternativa en pacientes con HA por su acción vasodilatadora.

PARACETAMOL

El paracetamol es uno de los fármacos más consumidos en el mundo, siendo utilizado tanto en forma aguda como crónica, para aliviar el dolor leve-moderado. Tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares a la aspirina, pero solo efectos antiinflamatorios débiles. Los metaanálisis de ECA han demostrado que los efectos analgésicos son modestos en comparación con el placebo (promediando una reducción del dolor del 5%)¹⁷.

El mecanismo de acción de este fármaco, es interferir con la actividad peroxidasa de las isoenzimas COX, a predominio de la COX-2, particularmente cuando el entorno celular es bajo en ácido araquidónico y peróxidos. Esto explica el aparente efecto "central" del paracetamol en estudios iniciales y por qué parece ser poco eficaz en los tejidos inflamados (donde el peróxido y el ácido araquidónico son abundantes). Otros posibles mecanismos de acción incluyen la inhibición de la recaptación de anandamida (y la posterior estimulación del receptor cannabinoide CB1) por el metabolito de paracetamol N-araquidonoilfenolamina, que se produce por la conjugación de ácido araquidónico y paracetamol desacetilado, y la activación directa por este metabolito del receptor de capsaicina^{17,18}. Por lo tanto, es importante recordar que no es un AINEs y no tiene efecto antiinflamatorio por lo que su indicación se restringe a *dolor artrósico u oncológico*.

Si bien es uno de los fármacos más consumidos en el mundo y su uso data de varios años la evidencia con respecto a sus efectos y seguridad cardiovascular y GI es escasa y controversial en comparación con los AINEs.

EFFECTOS DEL PARACETAMOL EN LOS PACIENTES CON HA

Se postulan dos mecanismos que podrían generar elevaciones menores en la PA, uno mediante las sales de sodio contenidas en las presentaciones efervescentes y el otro por inhibición de la COX 2 y la disminución de las prostaglandinas PGE2 y PGI2^{19,20}.

La evidencia en cuanto a los efectos sobre la PA con el uso crónico de paracetamol, consiste mayoritariamente en estudios observacionales, con pocos ensayos controlados aleatorios, con resultados contradictorios entre sí, por lo que estos estudios deben interpretarse con precaución²¹.

En 2013 buscando establecer un eventual cambio en los valores de PA tras el uso de paracetamol y su impacto en el tratamiento antihipertensivo, se publicó una revisión sistemática con siete ensayos observacionales prospectivos y seis ECA, que incluyeron más de 147000 pacientes. La mayoría de estos estudios, mostraron un mayor riesgo de HA con el uso de paracetamol, con una relación dosis-respuesta entre la dosis diaria de este y el riesgo de HA incidente. En esta revisión se incluyó un único ECA en el que las mediciones fueron realizadas por MAPA; Sudano evaluó a 33 pacientes con enfermedad coronaria establecida bajo tratamiento estándar en un estudio aleatorizado, doble ciego que comparaba los efectos de 1 g de paracetamol cada 8 horas versus placebo durante un período de 2 semanas. La PA fue medida mediante MAPA con un incremento promedio de la PA sistólica de 3mmHg y de la PA diastólica de 2mmHg en el grupo tratado²¹.

Contrariamente, Dawson realizó un análisis retrospectivo de la UK General Practice Research Database, utilizando 2754 pacientes hipertensos de 65 años o más (20% coronarios) quienes habían recibido paracetamol. Dichos resultados, no encontraron evidencia significativa que el fármaco produzca un incremento de la PA, ni que el mismo,

interfiera con el tratamiento antihipertensivo²³.

Finalmente, BenitezCamps presentó los resultados de un ensayo aleatorizado, en donde se evaluó el efecto del paracetamol efervescente versus la presentación no efervescente en la PA ambulatoria por MAPA y en la PA de consultorio en 46 pacientes. Tras 3 semanas de tratamiento, los autores evidenciaron un incremento significativo de la PA sistólica por MAPA de 5 mmHg en los pacientes tratados con presentaciones efervescentes²⁴. Por lo tanto, un aspecto a tener en cuenta es la relación entre la PA y paracetamol en base a sus distintas formas de presentación. Las formulaciones efervescentes contienen sales de sodio, principalmente bicarbonato, carbonato o citrato que podrían ser causa de un incremento en los valores de PA. Si bien este hallazgo debiera ser confirmado con estudios a mayor escala, dado el aporte de sodio contenido en este tipo de formulaciones efervescentes, debe ser tenido en cuenta en pacientes con HA.

SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA O ELEVADO RIESGO CARDIOVASCULAR

La evidencia disponible de los efectos del paracetamol y ECV proviene de estudios observacionales, es controversial y escasa.

Fulton en el año 2015 utilizó la UK General Practice Research Database para realizar un análisis retrospectivo, con el objetivo de evaluar la relación entre la prescripción de paracetamol y el riesgo de IAM o ACV en pacientes hipertensos de 65 años o más. No se encontró una asociación entre el consumo de este fármaco y el riesgo de IAM o ACV²⁵. El mismo año una revisión sistemática de 8 estudios observacionales evaluó los efectos adversos del paracetamol a largo plazo. Cuatro estudios informaron ECV, todos los cuales demostraron una dosis-respuesta ($\geq 3\text{gr/día}$) en la relación de riesgo de ECV (infarto de miocardio no fatal confirmado o probable, accidente cerebrovascular fatal y no fatal, enfermedad coronaria fatal)²⁶. Por lo tanto, en individuos con alto RCV es de elección, teniendo en cuenta la intensidad del dolor, el tiempo de utilización y la dosis a utilizar.

El paracetamol se ha considerado durante mucho tiempo la alternativa analgésica "segura" a los AINEs en pacientes propensos a sangrado GI. De hecho, en los estudios sobre los efectos analgésicos de los AINEs se usa comúnmente como un comparador. Si bien hay alguna evidencia para apoyar la seguridad del paracetamol, recientes estudios epidemiológicos han identificado un posible aumento del riesgo de hemorragia digestiva alta con dosis de paracetamol $\geq 2\text{-}3\text{ g/día}$. La relación dosis-respuesta observada en estos estudios indicaría que algo en el mecanismo de acción del paracetamol puede causar sangrado GI como efecto adverso, y que este efecto es aditivo cuando se combina con AINEs y disminuye al combinarlo con un inhibidor de la bomba de protones²⁷⁻³¹.

CONCLUSIÓN

La evidencia actual con respecto al efecto del paracetamol en los pacientes con HA es escasa, basada en estudios randomizados pequeños o en estudios retrospectivos con importantes debilidades metodológicas. En pacientes con HA o ECV se debería considerar al paracetamol como fármaco de primera línea para el control del dolor leve-moderado en pacientes con patología articular uosteo-muscular no inflamatorio.

REFERENCIAS

- 1) Berterame S, Erthal J, Thomas J, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet*. 2016;387:1644-56.
- 2) Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines From: American Society of Interventional Pain Physicians. *Pain Physician* 2017; 20:S3-S92.
- 3) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012;23 (Suppl 7):139-54.
- 4) Fuggle N, Curtis E, Shaw S, et al. Safety of Opioids in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and MetaAnalysis. *Drugs Aging* 2019; 36 (Suppl 1):129-143.
- 5) Sobanski P, Krajnik M, Shaqura M, et al. The presence of mu-, delta-, and kappa-opioid receptors in human heart tissue. *Heart Vessels* 2014;29:855-63.
- 6) Rawal H, Patel BM. Opioids in Cardiovascular Disease: Therapeutic Options. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(4):279-291.
- 7) Williams-Pritchard G. Myocardial opioid receptors in conditioning and cytoprotection. *Pharmaceuticals*. 2011;4(3):470-484.
- 8) Fregoneze JB, Oliveira EF, Ribeiro VF, Ferreira HS, De Castro E, Silva E. Multiple opioid receptors mediate the hypotensive response induced by central 5-HT₃ receptor stimulation. *Neuropeptides*. 2011;45(3):219-227.
- 9) Costante R, Pinnen F, Stefanucci A, Mollica A. Potent biphalin analogs with μ/δ mixed opioid activity: in vivo and in vitro biological evaluation. *Arch Pharm*. 2014;347(5):305-12.
- 10) Badzyska B, Lipkowski AW, Sadowski J. An antihypertensive opioid: biphalin, a synthetic non-addictive enkephalin analogue decreases blood pressure in spontaneous hypertensive rats. *Pharmacol Rep*. 2016;68(1):51-55.
- 11) Cozzolino D. Acute pressor and hormonal effects of beta-endorphin at high doses in healthy and hypertensive subjects: role of opioid receptor agonism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9):5167-5174.

- 12) Gaddis RR, Dixon WR. Modulation of peripheral adrenergic neurotransmission by methionine-enkephalin. *J PharmacolExpTher.* 1982;221(2):282-8.
- 13) Arendt RM, Schmoeckel M, Wilbert U, Plasse A, Heucke L, Werdan K. Bidirectional effects of endogenous opioid peptides on endothelin release in porcine aortic endothelial cell culture: mediation by opioid receptor and opioid receptor antagonist-insensitive mechanisms. *J PharmacolExpTher.* 1995;272(1):1-7.
- 14) Lazebnik LB, Kotsiubinskaia OB, KonevluV, Drozdov VN. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and tramadol in the treatment of osteoarthritisdeformans in patients with arterial hypertension. *KlinMed (Mosk).* 2004;82(10):56-61.
- 15) Chen A, Ashburn MA. Cardiac effect of opioid therapy. *Pain Medicine* 2015; 16: S27-S3.
- 16) Dowell D, Haegerich TM, Chou R CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-- United States, 2016. *JAMA.* 2016 Apr 19; 315(15):1624-45.
- 17) McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al. Long-term adverse effects of paracetamol. *Br J ClinPharmacol.* 2018;84(10):2218-2230.
- 18) Laurence L. Brunton, RandaHilal-Dandan, Björn C. Knollmann - Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics-McGraw-Hill Education (2017); 696-697
- 19) Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.*2008;22:383-390.
- 20) Turtle EJ, Dear JW, Webb DJ. A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Br J ClinPharmacol.* 2013 Jun;75(6):1396-405. doi: 10.1111/bcp.12032.
- 21) Sudano I, Flammer AJ, Périat D, et al. Acetaminophen Increases Blood Pressure in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2010;122:1789-1796.
- 22) Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *ArthritisCare Res (Hoboken).*2012;64:465-474.
- 23) Dawson J, Fulton R, McInnes GT, Morton R, Morrison D, Padmanabhan S, et al. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *J Hypertens.* 2013;31:1485-90; discussion 1490.
- 24) Benitez-Camps M, Morros Padrós R, Pera-Pujadas H, et al. Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial. *J Hypertens* 2018;36:1656-1662.
- 25) Fulton RL, Walters MR, Morton R, et al. Acetaminophen Use and Risk of Myocardial Infarction and Stroke in a Hypertensive Cohort. *Hypertension.* 2015;65:1008-1014.
- 26) Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, ConstantiM, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann RheumDis* 2015; 75: 552-9.

- 27) Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. American Heart Association. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-1642.
- 28) Rodríguez LAG, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12: 570-6.
- 29) González-Pérez A, García Rodríguez LA. Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 297-303.
- 30) Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 872-82.
- 31) Gonzalez-Valcarcel J, Sissani L, Labreuche J, Bousser M-G, Chamorro A, Fisher M, et al. Paracetamol, ibuprofen, and recurrent major cardiovascular and major bleeding events in 19120 patients with recent ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47:1045-52

GRUPO DE ANTIARTRÓDICOS

La Osteoartosis (OA) osteoartritis es la enfermedad articular crónica más prevalente y el incremento de la incidencia se debe entre otras al envejecimiento de la población y la epidemia de obesidad.

Existen múltiples drogas con diferentes mecanismos de acción para el tratamiento farmacológico. Sin embargo, ninguno de estos demostró curación de la enfermedad, cuyo objetivo principal es la disminución de los síntomas y mejorar la calidad de vida. Cabe destacar que frecuentemente para poder cumplir este objetivo, la combinación de dos o más drogas es necesaria, incluso con la combinación con AINEs¹.

MECANISMO FARMACOLÓGICO DE LOS ANTIARTRÓDICOS EN EL AUMENTO DE LA PA

Existen fármacos antiartróticos con mecanismos de acción y vía de administración diferentes que se detallan en la Tabla.

Sulfato de glucosamina es el único antiartrótico que en su composición incluye cloruro de sodio en una cantidad estimada en 384mg. Por lo tanto, en pacientes con sensibilidad a la sal, añosos y con comorbilidades renales, podría contribuir al aumento de la PA. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica que evalúen estudios a largo plazo la seguridad en el tratamiento con sulfato de glucosamina en pacientes con HA².

Estos fármacos, si bien no están contraindicados en individuos hipertensos, es de crucial importancia que ante la necesidad de incluirlos como plan terapéutico para la OA, la reducción de la ingesta de sodio en la dieta debe acompañar dicho tratamiento, junto con un control más estrecho de la PA en el seguimiento.

Los restantes fármacos de administración vía oral, (diacereína, condroitín sulfato e insaponificables) no hay evidencia probada que aumenten los valores de PA tanto en normotensos como en hipertensos. Cuando estos fármacos se asocian con AINEs, pueden influenciar a la PA sobre todo en individuos hipertensos. Cabe destacar que este efecto podría estar dado por el efecto del AINEs y no por la combinación de ambos³.

Los antiartróticos que se administran en forma local son otra alternativa segura en pacientes hipertensos con OA, ya que no elevan la PA ni producen ECV⁴.

Tabla. Diferentes antiartrósicos de acuerdo a mecanismos de acción y vía de administración⁵.

- Vía Local:
 - o Capsaicina
- Vía Oral:
 - o *Moduladores de citoquinas:*
 - Diacereína
 - Insaponificables palta/soja.
 - o *Precursores de la matriz cartilaginosa:*
 - Glucosamina
 - Condroitin sulfato
- Vía intraarticular:
 - o Ácido hialurónico
 - o Proloterapia
 - o Corticoides intraarticulares
 - o Plasma rico en plaquetas

IMPPLICANCIA CLÍNICA DEL USO DE ESTOS FÁRMACOS SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Diacerina es un antiinflamatorio, antioxidante y analgésico, a través de su metabolito activo que es la reina. Esta produce inhibición de la síntesis de interleucinas (IL1, IL6) y factor necrótico tumoral tanto por vía directa como por regulación genética en estudios en células de piel humana in vitro⁶.

La utilización de Diacerina no ha sido evaluada a largo plazo en pacientes con riesgo de ECV. Sin embargo, estudios en animales, la utilización de Diacerina posterior a IAM, disminuye la fibrosis miocárdica y mejora el remodelado cardíaco. Si bien estos resultados deben ser evaluados en humanos para poder definir estos beneficios, al momento, no existe una contraindicación o un aumento de RCV a largo plazo para la utilización de esta droga⁷.

Los Insaponificables palta/soja tienen propiedades inhibitorias sobre la IL1 y estimulan la síntesis de colágeno. No existen estudios que evalúen la seguridad cardiovascular por la utilización crónica de estos medicamento⁸.

Glucosaminadisminuye la expresión del óxido nítrico sintasa, de la cicloxigenasa 2, de la IL 1 y 6. Suele asociarse a coindritin sulfato por su efecto adictivo y por mejoría de efectividad. El condroitín sulfato, es un polisacárido lineal que presenta efecto antioxidante, anabólico y antiapoptótico locales y antiinflamatorio sistémicos inhibiendo la IL1⁶. Estos fármacos son evaluados conjuntamente en los estudios de RCV dentro del grupo de los SYSADOAs (symptomaticslow-actingdrugsforosteoarthritis). Este grupo ha demostrado

no tener mayor riesgo de eventos coronarios agudo en utilización crónica en pacientes con artrosis y alto RCV⁹. Asimismo, en individuos con bajo-intermedio RCV, no demostraron mayor riesgo de evento coronario no fatal, tanto cuando se utilizaron por separados como conjuntamente con otro antiartrósico o AINEs. Por lo tanto, al momento son fármacos que debido a su seguridad a largo plazo podrían ser utilizados tanto en pacientes con bajo como alto RCV¹⁰.

REFERENCIAS

- 1 - Johannes W J Bijlsma, Francis Berenbaum, Floris P J G Lafeber. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377: 2115-26
- 3 - Drugs Aging-2019- April 36(supl 1) 65-69
- 6 - Revistade la Sociedad española del dolor (Vol 13) nro 7- Madrid-2008
- 7 - RodriguezMerchan EC. "Topicaltherapiesforkneeosteoarthritis". PostgradMed. 2018 Sep;130(7):607-612
- 9 - Effective Health Care Program. "Analgesics for Osteoarthritis". Comparative Effectiveness Review. Number 38.
- 4 - Pilos one "Diacerein inhibits the pro atherogenic and proinflammatoryeffects of LI 1 on humans keratinocytes and endothelial cells" 2017, mar21, 12(3)
- 2 - Fidelix, Soares et al, "Diacereína para osteoartritis" Biblioteca Cochrane plus, nro 3,2008
- 5 - "Dextrose Prolotherapy for knee osteoarthritis." A randomized controlled trial- ANN FAM Med- may 2013
- 10 - Palma Dos Reis, R. "CrystallineGlucosamine Sulfate in theTreatment of Osteoarthritis: Evidence of Long-TermCardiiovascular Safety fromClinicalTrials." The Open RheumatologyJournal.
- 8 - Shirley P Yu. "Managingosteoarthritis". AustPrescr. 2015 Aug; 38(4): 115-119.

ESTRATEGIA DE UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN HIPERTENSOS

Las ECV representan la principal causa de morbimortalidad en nuestro país y en el mundo. Siendo la HA, el factor que más impacta sobre la carga de ECV y su prevalencia se incrementa con la edad. Por otro lado, el dolor crónico afecta a un tercio de la población mundial y este porcentaje se incrementa en adultos mayores, haciendo necesario la utilización de medicación analgésica crónica, ya sea como automedicación por prescripción médica.

Los efectos adversos principales a tener en cuenta ante la utilización crónica de analgésica, son las complicaciones CV. Sin embargo, estos efectos adversos, difieren de acuerdo a factores de RCV, al grupo de fármaco utilizado e incluso dentro de cada grupo, hay diferencias entre cada genérico, dosis y formulación. Por lo tanto, diferenciar la indicación de los fármacos con mayor evidencia científica de acuerdo al RCV, es el enfoque que abarcaremos en esta toma de posición.

Antes de comenzar, es muy importante recordar la naturaleza del dolor, ya que en casos como el dolor artrósico, muscular, ligamentario u oncológico sin componente inflamatorio, la administración de un analgésico no antiinflamatorio como el **paracetamol** y/o un opioide débil como el **tramadol** en dosis efectivas, son opciones de primera línea ya que presentan una eficacia similar a los AINEs pero una menor toxicidad.

Por otro lado, ante el dolor estrictamente artrósico, puede agregarse un fármaco del grupo de los antiartróticos de acuerdo a la severidad del dolor y teniendo en cuentas que este grupo de fármacos puede ser utilizados sobre todo en alto riesgo cardiovascular.

Ante la necesidad de utilizar antiinflamatorios por la característica del dolor, es importante diferenciar el plazo durante el cual será utilizado. En el grupo de pacientes en que el uso de un régimen de AINEs requieren para la analgesia a corto plazo (no más de un mes), los de mayor toxicidad vascular (coxib, diclofenac, o ibuprofeno en dosis altas) presentan un exceso de 3 eventos por 1000 personas por año. De forma que este pequeño aumento en el RCV podría ser desestimado en la decisión de usar uno de estos medicamentos. Mientras que ante la utilización crónica (más de un mes), debemos tener en cuenta los principales efectos adversos (Figura).

1. En pacientes con bajo RCV y GI, sugerimos el uso de **naproxeno** como primera elección, alternativa **ibuprofeno**. En el caso de presentar moderado riesgo GI, siempre un AINE-T deberá asociarse un inhibidor de la IBP, de elección es **naproxeno**. Una alternativa válida también, es la administración de un coxib, particularmente **celecoxib** en dosis de **200 mg/día**. En los pacientes con alto riesgo GI se debe evitar el tratamiento con AINEs. En caso de ser necesario, se debe prescribir **celecoxib más un IBP** (evitar AINEs tradicionales). En el caso de que exista antecedente de EUP, se deberá investigar y erradicar *Helicobacter pylori* de ser positivo en forma previa al inicio de la terapia con AINEs.

2. En pacientes con RCV alto, para la mayoría de estos pacientes se sugiere utilizar agentes analgésicos alternativos (p. Ej., AINEs tópicos, paracetamol, opioides, según la afección a tratar) siempre que sea posible. En el caso de requerirse un AINEs, se deberá darse por el menor tiempo posible, siendo la elección claramente el **naproxeno** en bajo y moderado riesgo GI más un IBP en esta última. Por último, en aquellos individuos con alto riesgo GI, evitar fuertemente los AINEs. De no ser posible, en este caso la primer elección es **celecoxib** en dosis de 200mg/día más un IBP, y como segunda alternativa naproxeno + IBP.

3. Vale remarcar que en los pacientes que deben consumir AAS, presentarán siempre un RCV alto, y un riesgo GI al menos moderado o alto. En quienes tienen **riesgo GI moderado**, **celecoxib** 200 mg o **naproxeno** 2 h después de AAS. La toma de naproxeno debe hacerse 2hs. después de la toma de la AAS, ya que esta medida podría reducir la interferencia del naproxeno sobre la acción antiplaquetaria de la AAS, aunque se desconoce si ésta medida es eficaz en tratamientos crónicos a largo plazo. Si se toma AAS con cubierta entérica las posibilidades de interferencia del efecto de la AAS por el naproxeno son mayores. En quienes tienen **riesgo GI alto**, evitar fuertemente los AINEs. De no ser posible, darlos siempre por el menor tiempo posible, siendo la primera elección **celecoxib** en dosis de 200mg/día más un IBP, y como segunda alternativa naproxeno + IBP.

4. En pacientes con riesgo renal se debería evitar el uso de AINEs para prevenir la IRA inducida por AINEs. En los que es inevitable se debe optar por ibuprofeno a 1200 mg/día, procurando una adecuada hidratación, evitando otros nefrotóxicos concomitantes y monitorear frecuentemente la creatinina.

Por último, el tratamiento antihipertensivo en el paciente con consumo de AINEs crónico, presentan dos tipos de interacciones. Por un lado, disminuyen la eficacia de los IECA, ARA-2, y Tiazidas, en menor medida de los betabloqueantes y sin afectar a los BCa dihidropiridínicos. Por otra parte, la administración concomitante de un IECA o un ARA-2 junto a un diurético y un AINEs (AINE-T o coxibs), un 30% de aumento de insuficiencia renal en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento.

De esta manera si debemos escoger un fármaco antihipertensivo en monoterapia en pacientes con consumo crónico de AINEs, el antihipertensivo de **primera línea** es un BCa dihidropiridínicos. En caso de tener que utilizar un IECA/ARA-2 y/o una tiazida -por fracaso de monoterapia con BCa DHP, o por la presencia de una indicación de obligada de dichos agentes-, se debe tener en cuenta la disminución de la eficacia antihipertensiva de los mismos, así como tomar las medidas preventivas y de seguimiento debido al mayor riesgo de insuficiencia renal (hidratación, evitar otros nefrotóxicos, etc.).

BAJO RIESGO

<i>Bajo riesgo Gastrointestinal</i>	<i>Moderado riesgo Gastrointestinal</i>
Elección Naproxeno	Elección Naproxeno
Alternativa Ibuprofeno	Alternativa Celecoxib 200 mg/día

ALTO RIESGO

<i>Alto riesgo Gastrointestinal</i>	<i>Mod. riesgo Gastrointestinal</i>	<i>Bajo riesgo Gastrointestinal</i>
Elección Naproxeno + IBP	Elección Naproxeno + IBP	Elección Naproxeno

Alidase

NAPROXENO 500

EL EQUILIBRIO JUSTO ENTRE EFICACIA Y SEGURIDAD

- ✓ Alivio rápido y contundente de la inflamación y el dolor
- ✓ AINE recomendado por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para pacientes con riesgo cardiovascular
- ✓ PAMI 100%



PRESENTACIONES

ALIDASE 250 mg
Comprimidos 250 mg x 10

ALIDASE 500 mg
Comprimidos 500 mg x 10 y x 40

Descuento Obras Sociales y Prepagas / IOMA





Sabemos de Salud



Laboratorios Bernabó