

Hipertensión arterial y consumo de analgésicos: claroscuros de un viejo problema

Miguel Camafort^a y Antonio Coca^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Móra d'Ebre. Tarragona. Grupo de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid. España.

^bUnidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna General. Instituto de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

El dolor probablemente sea la manifestación sintomática más común en la mayoría de las dolencias del ser humano, por lo que no es de extrañar que el uso de analgésicos esté tan ampliamente extendido en la población general. De hecho, es el grupo farmacológico más utilizado en el mundo. Así lo muestran los estudios farmacoepidemiológicos realizados no sólo en países en los que organismos estatales financian el gasto sanitario, sino en aquellos en que la sanidad es eminentemente privada, como Estados Unidos¹, donde una prescripción farmacológica no subvencionada pudiera resultar en un menor consumo de fármacos.

Entre los efectos adversos reconocidos de los analgésicos no opiáceos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol y el ácido acetilsalicílico (AAS), se ha descrito la elevación transitoria de la presión arterial (PA). Este efecto no deseado de la analgesia se ha relacionado con diferentes mecanismos fisiopatológicos mediante los que estos fármacos producen retención hidrosalina y un efecto vasoconstrictor, que tiene como consecuencia final la elevación de la PA².

Desde hace años se conoce que los AINE y el AAS son inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Como consecuencia de esta acción se producen la disminución del flujo plasmático renal y la consecuente reducción del filtrado glomerular renal, el aumento de la reabsorción de Na⁺ en el túbulo proximal y la mayor reabsorción de Na⁺ y Cl⁻ en el asa de Henle. Al mismo tiempo, la disminución de la producción de diferentes prostaglandinas —como la prostaglandina E-2 (PGE₂) y la prostaciclina— condiciona otros efectos renales como la mayor sín-

tesis de vasopresina y endotelina 1, que tienen también efectos vasopresores. Estos efectos se han descrito con AINE tanto selectivos como no selectivos de COX-2³⁻⁵. Por todo ello, aunque se han descrito efectos beneficiosos de los AINE selectivos de la COX-2 en la disfunción endotelial de pacientes con enfermedad arterial periférica, hay una preocupación creciente sobre los efectos deletéreos que la utilización de los analgésicos puede tener en el sistema cardiovascular⁶.

Resulta obvio que, en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, cualquier efecto consistente en un aumento de las cifras de PA —y, por lo tanto, del riesgo de complicaciones en la esfera vascular— debe tenerse en cuenta a la hora de prescribir analgésicos, particularmente si se trata de uso continuado para afecciones crónicas dolorosas. Pero también es muy interesante conocer cuáles son las consecuencias del uso de analgésicos para el riesgo cardiovascular de la población sana. ¿Los mecanismos patogénicos descritos anteriormente pueden traducirse en un aumento de la incidencia de hipertensión arterial? Los datos disponibles, procedentes de diferentes estudios observacionales y metaanálisis, son contradictorios. En la cohorte de 51.630 mujeres sanas, de edades comprendidas entre 44 y 69 años, incluida en el Nurses Health Study I, tras un seguimiento de 8 años se observó un mayor riesgo de hipertensión relacionado con la prescripción y el uso de AINE, AAS y paracetamol, riesgo que se correlacionaba directamente con la frecuencia de uso⁷. Por su parte, Forman et al⁸, en el Nurses Health Study II, observaron un mayor riesgo de hipertensión arterial entre los que tomaban AINE y paracetamol, pero no entre los que tomaban AAS en comparación con los que no tomaban analgésicos. Por otra parte, el Physicians Health Study⁹, en el que se realizó un seguimiento de 5,8 años a una cohorte de 8.229 varones, no pudo comprobar el aumento de riesgo de hipertensión relacionado con el consumo de AINE, aspirina o paracetamol.

Solomon et al¹⁰ valoraron la posible relación entre los AINE que inhiben selectivamente la

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 286-93

Correspondencia: Dr. A. Coca.
Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna General. Instituto de Medicina y Dermatología (ICMiD). Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: acoca@clinic.ub.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

COX-2 y la hipertensión de nueva aparición, y observaron mayores tasas de incidencia de hipertensión en los que recibían tratamiento con los analgésicos inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente los sujetos con enfermedad subyacente (pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica, hepatopatía o insuficiencia cardiaca). Estos estudios observacionales muestran que tanto los AINE que inhiben selectivamente la COX-2 como los AINE no selectivos pueden estar asociados con aumentos de la PA. No obstante, como sucede en todos los estudios observacionales, puede haber sesgos y elementos de confusión, ya que la edad y la importante comorbilidad de los pacientes podrían explicar algunos de los efectos observados.

Los metaanálisis publicados sobre ensayos clínicos aleatorizados que han valorado el efecto de los analgésicos en la aparición de hipertensión de nuevo diagnóstico han observado una correlación significativa con la ingesta de AINE (indometacina, sulindaco, naproxeno, piroxicam o ibuprofeno), pero no con la ingesta de AAS¹¹. El metaanálisis publicado por Aw et al trató de determinar si los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian con un mayor riesgo de hipertensión. En ese análisis se incluyeron 19 estudios aleatorizados y controlados con un total de 45.451 participantes, que en su mayoría tenían artritis (29.824, osteoartritis y 15.627, artritis reumatoide). Los fármacos evaluados fueron celecoxib, rofecoxib y etoricoxib y se pudo apreciar un aumento no significativo del riesgo de sufrir hipertensión con el uso de AINE inhibidores selectivos de la COX-2. Sin embargo, en general estos estudios no se diseñaron para evaluar los efectos de los AINE en la PA o la inducción de hipertensión¹².

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Beunza et al¹³ presentan los resultados del seguimiento durante más de 4 años de la cohorte SUN (Seguimiento de la Universidad de Navarra), formada por 9.986 individuos (media de edad, 36 años) sin comorbilidades relevantes, en el que se aprecia un mayor riesgo de incidencia de hipertensión arterial para los consumidores habituales de AAS y de otros analgésicos. El uso habitual de aspirina 2 o más días por semana se asoció con un mayor riesgo de incidencia de hipertensión, que fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, el consumo habitual de otros analgésicos también se asoció a un mayor riesgo de hipertensión arterial. Que se trate de una cohorte de individuos jóvenes, pertenecientes a nuestro medio geográfico y sin ninguna comorbilidad relevante, proporciona más valor a la asociación entre el consumo de analgésicos y la mayor incidencia de hipertensión arterial hallada por los autores.

Una de las limitaciones del estudio es que el diagnóstico de hipertensión es el declarado por el paciente, aunque los autores validaran previamente el método comparándolo con el diagnóstico basado en la medida de la PA clínica¹⁴. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que en población joven hay hipertensión enmascarada, cifras de PA normales en la consulta con elevación de las cifras obtenidas por monitorización ambulatoria (MAPA), que puede llegar a una prevalencia de hasta el 33% cuando se utiliza la MAPA para el diagnóstico de la hipertensión¹⁵. Por otra parte, algunos datos disponibles de estudios realizados en nuestro país indican que el efecto presor de los AINE puede ser dependiente del momento del día en el que se ingieren. Así, Hermida et al¹⁶ hallaron un descenso significativo de la PA medida por MAPA en sujetos normotensos cuando se administraban dosis bajas de AAS por la noche. En cualquier caso, no se han realizado estudios prospectivos en los que se analice la incidencia de hipertensión en relación con el momento de tomar el analgésico.

Otra de las limitaciones del estudio, que en absoluto minimiza la validez de los resultados, es el desconocimiento de las formas galénicas de los analgésicos administrados. Este no es un tema baladí, pues las formulaciones en forma de granulados solubles que facilitan la ingesta de los analgésicos tienen el inconveniente de aportar una dosis no despreciable de Na⁺. El contenido en sodio de los analgésicos disponibles en nuestro país es habitualmente reducido, con cantidades que oscilan entre 2,5 y 20 mg por unidad posológica, debidas a excipientes minoritarios como la sacarina sódica. Sin embargo, los excipientes efervescentes que contienen sales sódicas, como bicarbonato, carbonato o citrato sódico, favorecen la dispersión del comprimido cuando se añade agua, pero tienen el inconveniente de aportar gran cantidad de sodio¹⁷. A modo de ejemplo, en nuestro país la mayoría de las formulaciones de paracetamol efervescente se presentan en dosis de 1 g, ya sea en forma de comprimidos o en sobres de granulados. El contenido en sodio de dichos preparados oscila entre 376 y 567 mg; para sujetos que tomen 1 g del analgésico cada 12 u 8 h supone un aporte suplementario de entre 750 y 1.700 mg de Na⁺, y se puede superar los 2.000 mg si se toman cuatro veces al día. Estas cantidades de sodio equivalen a una ingesta diaria de sal de entre 2 y 5,75 g. Puesto que es bien conocido el efecto presor de la excesiva ingesta de sal en la población general, no cabe duda de que esta posibilidad subyace a los resultados del presente estudio como uno de los posibles mecanismos implicados en la incidencia de hipertensión entre los consumidores habituales de tales formulaciones analgésicas.

En conclusión, los datos disponibles indican que en la población sana parece que hay correlación significativa entre el consumo habitual de analgésicos y la incidencia de hipertensión en estos individuos, que es tanto mayor cuanto más frecuente es su consumo. Además, los resultados del estudio SUN confirman en nuestro país las observaciones de otras cohortes europeas y norteamericanas. En cualquier caso, es deseable que estas observaciones obtenidas por encuestas y determinaciones de PA declaradas por el paciente se comprueben en estudios prospectivos con mediciones de PA más precisas, sea mediante MAPA de 24 h o automedición de la PA (AMPA) domiciliaria, a fin de obtener respuestas concluyentes al respecto. Por otra parte, cuestiones tales como si todos los analgésicos o sus formulaciones tienen el mismo efecto, o si es relevante la hora a la que son administrados, están también pendientes de respuesta definitiva. Dada la importancia del consumo de analgésicos en nuestro medio, estos nuevos estudios se hacen necesarios desde la perspectiva de la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson TE, Rosenberg L, Mitchell AA. A comprehensive population-based survey of medication use in the United States: the adult population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000;9:S60.
2. Gaziano JM. Nonnarcotic Analgesics and Hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;97 Suppl:E10-6.
3. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289: 735-41.
4. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol.* 2002;89 Suppl:D18-25.
5. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive saltdepleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:76-84.
6. Crea F, Giubilato S. La dolorosa lección de los fármacos analgésicos: no infravalorar nunca la complejidad de los sistemas biológicos. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:839-42.
7. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension.* 2002;40:604-8.
8. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 2005;46:500-7.
9. Kurth T, Hennekens CH, Sturmer T, Sesso HD, Glynn RJ, Buring JE, et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med.* 2005;165:1903-9.
10. Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension.* 2004;44:140-5.
11. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289-300.
12. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005; 165:490-6.
13. Beunza JJ, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Núñez-Córdoba JM, Toledo E, Alonso A. Aspirina, analgésicos y riesgo de hipertensión arterial en la Cohorte SUN. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:286-93.
14. Beunza JJ, Martínez-González MA, Serrano-Martínez M, Alonso A. Incidencia de hipertensión arterial en una cohorte de graduados universitarios españoles: el estudio SUN. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1331-4.
15. Trudel X, Brisson C, Larocque B, Milot A. Masked hypertension: different blood pressure measurement methodology and risk factors in a working population. *J Hypertens.* 2009;27:1560-7.
16. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Fernández JR, Mojón A, et al. Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension.* 2003;41:1259-67.
17. McEntee JE. Information about sodium in medicines is available. *BMJ.* 2008;337:a599.