



ORIGINAL

Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos[☆]



Juan Villa^{a,*}, Alejandra Cano^a, David Franco^{a,b}, Mauricio Monsalve^{a,b}, Jaime Hincapié^{a,b} y Pedro Amariles^{a,c}

^a Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^b Programa de Atención Farmacéutica HUMAX, Itagüí, Antioquia, Colombia

^c Universidad de Antioquia, UdeA, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido el 3 de marzo de 2013; aceptado el 17 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 22 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Interacciones medicamentosas;
Relevancia clínica;
Presión arterial;
Antiinflamatorios no esteroideos;
Antihipertensivos

Resumen

Objetivo: Establecer la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas reportadas entre antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihipertensivos basándose en la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción.

Diseño: Revisión sistemática.

Fuentes de datos: Se realizó una búsqueda en PubMed/Medline utilizando los términos Mesh: NSAIDs, Antihypertensive drugs y Drug interactions.

Extracción de datos: Se incluyeron publicaciones entre 2002 y 2012 de estudios en humanos, en español e inglés y con acceso a texto completo. Fueron incluidos los artículos que la búsqueda arrojó y algunas de las referencias usadas en dichos trabajos. Fueron excluidos los trabajos con métodos in vitro, con efectos sobre la hipertensión ocular y aquellos que no consideraran la interacción AINE-antihipertensivos. Para la selección de los trabajos incluidos participaron 3 revisores independientes. Se usó una herramienta especialmente diseñada para la extracción de datos y análisis de la relevancia clínica de la interacción.

Resultados: Se incluyeron 19 artículos de los 50 encontrados. Allí se identificaron 21 interacciones de mecanismo farmacodinámico, clasificadas por su relevancia clínica en nivel 2 (riesgo alto; 76,2%) y nivel 3 (riesgo medio; 23,8%). Adicionalmente se encontró evidencia de 16 combinaciones que no presentaron interacción.

[☆] Presentado en el XV Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana, Cartagena, Colombia, en agosto de 2012.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jvillao@farmacia.udea.edu.co, juanvillaster@gmail.com (J. Villa).

KEYWORDS

Drug interaction;
Clinical relevance;
Blood pressure;
Anti-inflammatory
non-steroidal agents;
Antihypertensive
agents

Conclusiones: Algunos AINE pueden disminuir la efectividad del tratamiento antihipertensivo cuando se utilizan simultáneamente con antihipertensivos, en especial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, bloqueadores beta y antagonistas de los receptores de angiotensina. No se encontró evidencia de la modificación del efecto de los antagonistas de los canales de calcio, especialmente dihidropiridínicos, por el uso simultáneo con AINE.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives
Abstract

Objective: To establish the clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives, based on the interaction severity and probability of occurrence.

Design: Systematic review.

Data sources: A PubMed/Medline search was made using the MeSH terms: NSAIDs, Antihypertensive drugs, and Drug interactions.

Data extraction: Articles between 2002 and 2012, human studies, in Spanish and English and full text access were included. Found articles were included and some of the references used in this works. Studies with in vitro methods, effects on ocular hypertension and those who do not consider the interaction NSAIDs, antihypertensives were excluded. For the selection of the papers included three independent reviewers were involved. We used a tool for data extraction and for assess of the interaction clinical relevance.

Results: Nineteen of 50 papers found were included. There were identified 21 interactions with pharmacodynamic mechanism, classified by their clinical relevance in level-2 high risk (76.2%) and level-3 medium risk (23.8%). In addition, evidence of 16 combinations of no interaction were found.

Conclusions: Some NSAIDs may attenuate the effectiveness of antihypertensive drugs when used concurrently, especially with angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics, beta blockers and angiotensin receptors II blockers. There was no evidence of effect modification of calcium channel antagonists, especially dihydropyridine, by concurrent use of NSAIDs.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la práctica médica, el uso conjunto de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihipertensivos es común, por la coexistencia de artrosis e hipertensión arterial (HTA), especialmente en mayores de 60 años. Sin embargo, el uso simultáneo de estos medicamentos puede causar problemas asociados a interacciones medicamentosas, especialmente de efectividad del tratamiento antihipertensivo¹.

En general, los efectos adversos asociados con AINE son bien conocidos, aunque la posible influencia en el aumento de las cifras de presión arterial (PA) es controvertida^{2,3}. Algunos expertos recomiendan suspender los AINE o utilizarlos ocasionalmente; mientras que otros establecen que el grado de elevación de la PA, para la mayoría de AINE, es de unos escasos mmHg y, por tanto, ajustando la dosis de los antihipertensivos se compensaría la interacción⁴. También es necesario recordar que, en pacientes con infarto de miocardio previo, la mayoría de los AINE se asocian con mayor riesgo de muerte⁵.

La interacción PA-AINE está ligada al mecanismo de acción de los AINE (inhibición de la ciclooxigenasa [COX] y bloqueo de la síntesis de prostaglandinas). De la COX

existen, entre otras, 2 isoformas: COX-1, constitutiva de los tejidos, y COX-2, relacionada con inflamación y daño celular. Los AINE se dividen en COX selectivos y no selectivos, y pueden aumentar la PA por diversos mecanismos: a) alterando la función renal: reduciendo el flujo sanguíneo, la tasa de filtración glomerular y causando retención de sodio, b) disminuyendo la producción de prostaglandinas E2 e I2, lo que limita la vasodilatación, y c) bloqueando la COX-2 y provocando el aumento de vasoconstrictores resultantes del metabolismo del ácido araquidónico⁶. Adicionalmente, los AINE pueden disminuir los efectos vasodilatadores de la prostaciclina, liberada para contrarrestar el aumento de la presión arterial media (PAM) causado por sustancias como la angiotensina, la endotelina y las catecolaminas¹.

Desde una perspectiva farmacológica, la acción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) se relaciona con el aumento de prostaglandinas vasodilatadoras; por ello, es un grupo de antihipertensivos con probabilidad alta de interacciones relevantes con AINE. Por su parte, en los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), aunque su mecanismo es similar (ligado a las prostaglandinas endógenas), la producción de bradiquina es menos relevante en el resultado antihipertensivo⁷ y, por tanto, podrían tener una menor probabilidad de

interacciones relevantes clínicamente con los AINE. En la misma dirección, los bloqueadores beta (BB) incrementan la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, mecanismo antihipertensivo que puede verse alterado por los AINE⁸. Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) podrían ser los antihipertensivos menos influidos por los AINE, debido a que su mecanismo de acción no está relacionado con prostaglandinas y no depende significativamente de la prostaciclina vascular¹.

El objetivo de esta revisión sistemática fue establecer la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre los AINE y los antihipertensivos, basándose en la gravedad y en la probabilidad de ocurrencia de la interacción.

Metodología

Diseño

Revisión sistemática.

Selección de estudios

Búsqueda en PubMed-Medline. Términos Mesh: NSAIDs, Antihypertensive drugs y Drug interactions. Límites: estudios en humanos, lenguaje en español e inglés y acceso a texto completo. Fueron incluidos artículos de interacciones medicamentosas entre AINE con antihipertensivos sistémicos, y algunas de las referencias usadas en dichos trabajos, con el fin de ampliar el contexto o aumentar el soporte de los resultados. Fueron excluidos los trabajos con métodos *in vitro*, con efectos sobre la hipertensión ocular y aquellos que no abordaron la interacción AINE-antihipertensivos.

Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios cuasiexperimentales (no aleatorizados), estudios observacionales y reportes de caso publicados entre 2002 y 2012. Se identificaron 50 trabajos, de los que se incluyeron 19 y se excluyeron 31.

Métodos de revisión

Los artículos incluidos fueron seleccionados por 3 investigadores de forma independiente, que revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados para decidir su elegibilidad. Los artículos seleccionados se analizaron

conjuntamente y, por consenso, se definieron aquellos a incluir. En un formato previamente definido se recopilaron los siguientes datos: título del artículo, revista, año, volumen, autores, tipo de estudio, ámbito (hospitalario-ambulatorio), país-continente, lugar del estudio, resumen del contenido, medicamento antihipertensivo, AINE y gravedad del desenlace.

Análisis de datos

Medidas de resultado y valoración de la relevancia clínica de las interacciones

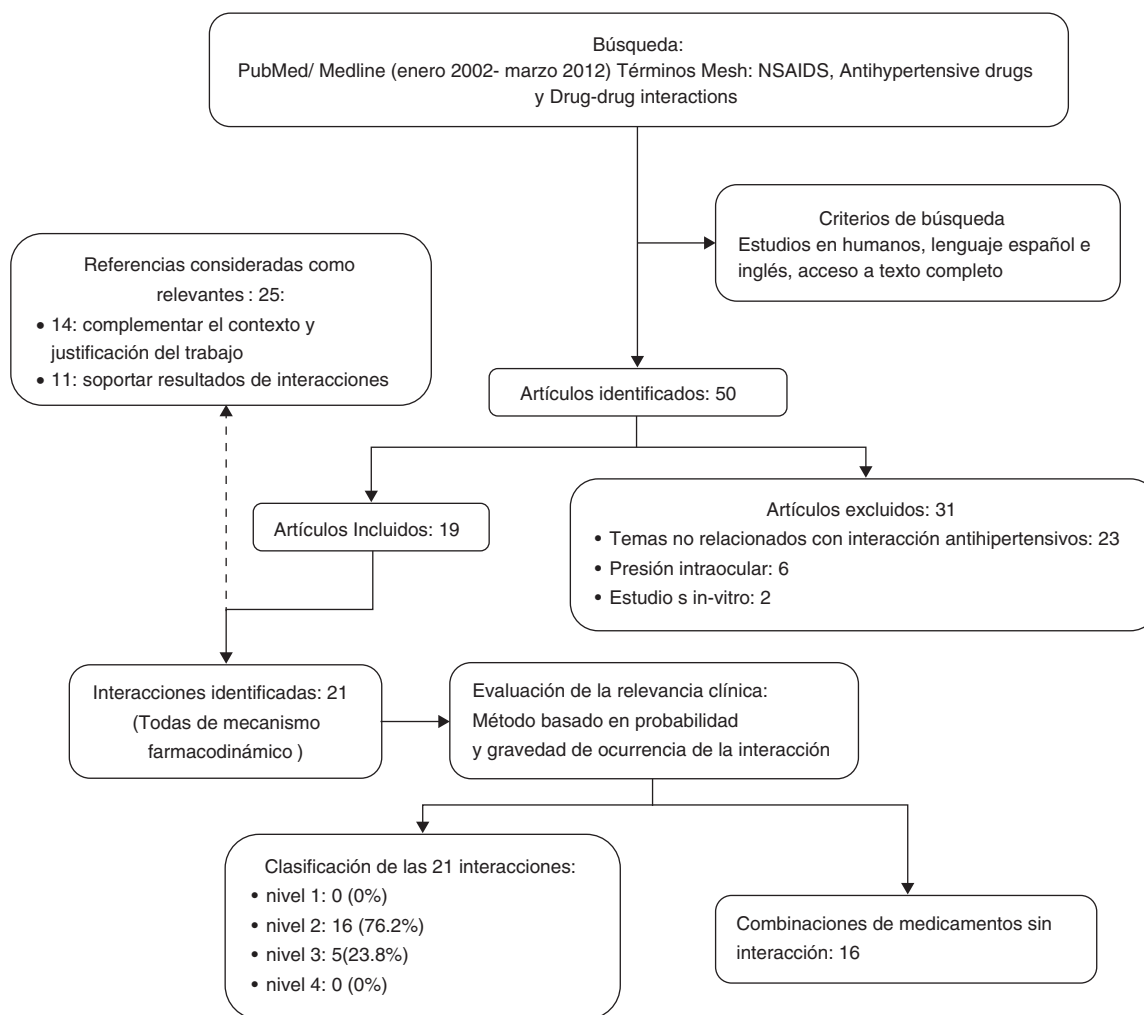
La valoración de la relevancia clínica de las interacciones se basó en la gravedad y la probabilidad de su ocurrencia⁶. La gravedad se clasificó en: a) grave: la interacción puede causar muerte, hospitalización, intervención quirúrgica o una incapacidad permanente; b) moderada: es necesario interrumpir la farmacoterapia, prolongar la hospitalización o agregar nuevos medicamentos al tratamiento; c) leve: la interacción no afecta la salud del paciente.

La probabilidad de aparición de la interacción se estableció en 3 categorías, consecuentes con la evidencia encontrada: a) definida: evidencia en metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos (aleatorizados o no); b) probable: estudios analíticos o descripción en 3 o más reportes de casos clínicos; c) posible: menos de 3 casos reportados o por recomendaciones de grupos de expertos.

Acorde con las posibles combinaciones de gravedad y probabilidad, se definió la relevancia clínica de las interacciones en 4 niveles:

- *Nivel 1* (riesgo muy alto): combinaciones grave-definida, grave-probable; el uso simultáneo de los medicamentos es contraindicado.
- *Nivel 2* (riesgo alto): resultante de las combinaciones grave-posible, moderada-definida, moderada-probable; el uso requiere ajustes de dosificación y valoración clínica de la efectividad y seguridad.
- *Nivel 3* (riesgo medio): resultante de las combinaciones moderada-posible, leve-definida, leve-probable; es necesaria monitorización clínica y análisis sobre el ajuste de dosis.
- *Nivel 4* (riesgo bajo): resultante de la combinación leve-posible; la interacción es de relevancia clínica baja.

El aumento reportado en las cifras de PA se analizó con estadística descriptiva para variables continuas, calculándose las medidas de tendencia central y dispersión. La presentación de la información estadística se realizó por grupos farmacológicos.



Esquema general del estudio: Revisión sistemática. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre AINE y antihipertensivos sistémicos.

Resultados

Se identificaron 21 interacciones farmacodinámicas, agrupadas, acorde con su relevancia clínica, en: 0 de nivel 1 (0%); 16 de nivel 2 (76,2%); 5 de nivel 3 (23,8%) y 0 de nivel 4 (0%). En la [tabla 1](#) se detalla el nivel de relevancia clínica de las interacciones encontradas.

En general, en mayor o menor medida los diferentes AINE se encontraron asociados a un aumento en las cifras de PA en pacientes en tratamiento antihipertensivo ([tabla 2](#)). En los diferentes grupos de antihipertensivos se evidenció disminución de la efectividad asociada al uso concomitante de AINE ([tabla 3](#)). Se encontraron 16 combinaciones sin evidencia de interacción entre ambos grupos farmacológicos ([tabla 4](#)).

Un metaanálisis de 1.324 pacientes (1.213 con HTA) mostró que los AINE (principalmente indometacina y naproxeno) aumentaron la PAM en 5,4 mmHg ($\pm 1,2$)⁸. Por su parte, un metaanálisis similar de 50 estudios con 771 pacientes (447 con HTA) concluyó que los AINE (especialmente piroxicam) elevaron la PAM en 5,0 mmHg ($\pm 3,7$) y antagonizaron el efecto de los antihipertensivos en pacientes con HTA

controlada⁹. Por su parte, un trabajo con 41.945 pacientes (41.510 con HTA), basado en estos 2 metaanálisis y 10 ensayos clínicos adicionales, concluyó que, en pacientes en tratamiento antihipertensivo, la utilización de AINE aumenta la PAS en unos 10 mmHg en promedio².

Se ha analizado la influencia de los AINE en la HTA por cada grupo de fármacos antihipertensivos:

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La indometacina¹⁰⁻¹⁵ y el ibuprofeno¹⁶ causaron un aumento significativo en las cifras de PA. Igualmente, en pacientes con HTA y osteoartritis bajo tratamiento con lisinopril, el diclofenaco disminuyó la función renal y la efectividad del iECA¹⁷. Por ello, se establece que la interacción iECA-AINE (especialmente COX no selectivos) es de mayor relevancia clínica en pacientes mayores y con problemas renales¹⁸. Relacionado con la seguridad del tratamiento,

Tabla 1 Nivel de relevancia clínica de las interacciones entre AINE y antihipertensivos

Grupo	Fármaco	AINE	Comentario	Gravedad	Probabilidad	REL	Recomendación
iECA	Quinapril	Naproxeno	No se evaluó PA. Problema angioedema (Prlesi, 2010)	Moderada	Posible	3	Evaluar los factores de riesgo para esta combinación al inicio del tratamiento. Vigilar seguridad
	Imidapril	Diclofenaco	No se evaluó PA. Problema angioedema (Kampitak, 2008)	Moderada	Posible	3	
	Captopril	Ácido acetil-salicílico	Inhibición de la acción hemodinámica del captopril (MacIntrye, 2005)	Leve	Definida	3	Monitorizar parámetros hemodinámicos
	Captopril	Indometacina	PAM aumentó $7,0 \pm 4,0$ mmHg (Quilley, 1987) Aumentó PAS $4,7$ mmHg; PAD $2,7$ mmHg. Reducción del efecto antihipertensivo en 24 h (Conlin, 2000)	Leve	Definida	3	Monitorización estricta de la PA. Evaluar riesgo-beneficio Evitar el uso prolongado de esta combinación
	Enalapril	Rofecoxib	Mujer de 77 años. HTA. Usa rofecoxib por dolor en la pierna. Entra a urgencias en coma y muere (Hay, 2002)	Grave	Posible	2	Considerar la utilización de otro AINE Este AINE fue retirado del mercado
	Enalapril	Indometacina	Aumentó PAS 13 mmHg; PAD 5 mmHg (Morgan, 2002)	Moderada	Definida	2	Monitorización estricta de la PA. Evitar el uso prolongado de esta combinación. Evaluar riesgo-beneficio. Considerar la utilización de otro AINE
	Lisinopril	Indometacina	Aumento en la PAS mayor de 10 mmHg y PAM $6,0 \pm 0,8$ mmHg (Salveti, 1987) Aumentó PAS $5,45 \pm 16,96$ mmHg; PAD $3,22 \pm 7,63$ mmHg (Fogari, 2002)	Moderada	Definida	2	
	Lisinopril	Naproxeno	Paciente con fallo renal desarrolló hiperpotasemia y parálisis (Wilson, 2009)	Grave	Posible	2	Realizar análisis previo en insuficiencia renal. Ajuste de dosis. Introducir medicamentos ahorradores de potasio
	Lisinopril	Diclofenaco	Disminuyó la efectividad del lisinopril y la función renal (Goswami, 2011)	Moderada	Definida	2	Monitorizar la PA. Ajustar dosis. Cambiar el AINE
	Bloqueantes beta	Labetalol	Sulindac	Aumentó PAS $14,3$ mmHg (Abate, 1991)	Moderada	Definida	2
Labetalol Atenolol		Indometacina Indometacina	Aumentó PAS $8,8$ mmHg (Abate, 1991) Aumentó PAM $9,8$ mmHg. Disminución efecto antihipertensivo 40-50% (Salveti, 1984)	Moderada Moderada	Definida Definida	2 2	

Tabla 1 (continuación)

Grupo	Fármaco	AINE	Comentario	Gravedad	Probabilidad	REL	Recomendación
	Propranolol	Indometacina	Aumentó PAM $8,0 \pm 6,7$ mmHg (Watkins, 1980)	Moderada	Definida	2	
	Propranolol	Piroxicam	Aumentó PAM $11,5$ mmHg (Beckmann, 1988) Aumentó PAM $4,6 \pm 6,3$ mmHg (Baez, 1987)	Moderada	Definida	2	Considerar la utilización de otro AINE. Evaluar la necesidad de combinar antihipertensivos. Ajustar dosis de antihipertensivo
Diurético	HCTZ	Ibuprofeno	$3,2$ g/día de ibuprofeno aumentó la PAM $4,0$ mmHg (Wright, 1989)	Leve	Definida	3	No usar por periodos largos de tiempo. Vigilar PA
Diurético e iECA	Lisinopril + HCTZ	Ibuprofeno	Aumentó PAS $11,2$ mmHg (Pavlicević, 2008)	Moderada	Definida	2	Evitar el uso prolongado. Vigilar PA. Considerar terapia antihipertensiva con BCC. Considerar el uso de otro AINE como celecoxib
	Lisinopril + HCTZ	Piroxicam	Aumentó PAS $14,1$ mmHg (Pavlicević, 2008)	Moderada	Definida	2	
	Trandolapril + HCTZ	Diclofenac	Aumentó PAS $4,2$ mmHg; PAD 3 mmHg. Disminución de la tasa de filtración glomerular (Izhar, 2004)	Moderada	Definida	2	
Diurético + ARA-II	Condesartán + HCTZ	Celecoxib	Fallo renal agudo asociado a acumulación de metformina (acidosis láctica y pancreatitis) (Audia, 2008)	Grave	Posible	2	Vigilar niveles de creatinina. Precaución al prescribir AINE. Revisión de la terapia antihipertensiva. Cambio de AINE
ARA-II	Valsartán	Indometacina	Aumentó PAS $2,12 \pm 13,52$ mmHg; PAD $1,87 \pm 5,38$ mmHg. Disminuyó efecto antihipertensivo en 10% (Fogari, 2002)	Moderada	Definida	2	Monitorización estricta de la PA. Evaluar riesgo-beneficio. Considerar cambio de terapia analgésica
	Losartán	Indometacina	Aumentó PAS $4,3$ mmHg; PAD $2,5$ mmHg. Reducción efecto antihipertensivo en 24 h (Conlin, 2000)	Moderada	Definida	2	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; HCTZ: hidroclorotiazida; iECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; REL: relevancia clínica.

Tabla 2 Aumento de las cifras de presión arterial asociado a la utilización de AINE

AINE	PAM (mm Hg)	DE	PAS (mm Hg)	DE	PAD (mm Hg)	DE
Indometacina	7,6	2,6	6,9	3,5	3,1	1,1
Ibuprofeno	4	0	8,8	2,3	3,5	0
Piroxicam	5,4	0,8	14	0	-	-
Total	7,1	2,5	8,0	3,8	3,1	1,0

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; DE: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 3 Aumento de las cifras de presión arterial en diferentes grupos antihipertensivos

Variable	iECA	DE	ARA-II	DE	BB	DE	BCC	DE	Diuréticos				TOTAL	DE
									SOLOS	DE	con iECA	DE		
PAM (mm Hg)	5,3	1,8	SD	SD	8,0	2,5	SD	SD	3,6	0,4	SD	SD	6,1	2,7
PAS (mm Hg)	6,6	3,4	3,3	1,1	7,8	5,7	SD	0	6,11	0	9,7	4,1	6,6	4,2
PAD (mm Hg)	3,6	0,9	2,2	0,3	SD	SD	SD	SD	SD	SD	3,0	0	3,1	0,9

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; DE: desviación estándar; iECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; SD: sin datos.

la combinación iECA-AINE se ha asociado con desarrollo de angioedema^{19,20}.

Relacionado con la combinación iECA-AINE inhibidores de la COX-2, la FDA retiró del mercado el rofecoxib (en 2004) y el valdecoxib (en 2005); además, existe un reporte de caso fatal asociado al rofecoxib²¹. Por su parte, el celecoxib sigue siendo comercializado y no se encontró evidencia de efecto notorio sobre la PA cuando se utiliza con lisinopril²².

En cuanto al ácido acetilsalicílico (AAS), no se encontró evidencia de que afecte las cifras de PA en pacientes en tratamiento antihipertensivo²³⁻²⁶.

Diuréticos

Los AINE causaron un aumento de la PA en pacientes en tratamiento con diuréticos utilizados como antihipertensivos (en monoterapia o en combinación con iECA)^{8,27,28}. En este sentido, varios AINE COX no selectivos causaron aumento de la PA en pacientes en tratamiento con diurético tiazídico/iECA^{29,30}. Sin embargo, el celecoxib y el acetaminofén no elevaron la PA. Aunque, relacionado con la seguridad, en pacientes en tratamiento con diuréticos y ARA-II (además con metformina) la adición de celecoxib se asoció a un evento grave no relacionado con cifras de PA³¹.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II

La indometacina causó ineffectividad de la terapia antihipertensiva de pacientes en tratamiento con ARA-II^{7,12}, efecto negativo que no se evidenció con el AAS, bien sobre las cifras de PA²⁴ o la prevención cardiovascular³², ni con el celecoxib³³.

Inhibidores de la renina

Dos investigaciones que evaluaron la interacción del aliskiren (inhibidor de renina) con celecoxib, en jóvenes sanos, no evidenciaron modificación en los parámetros farmacocinéticos evaluados^{34,35}.

Bloqueadores beta

Desde hace varios años existen resultados que han evidenciado el efecto negativo de la indometacina³⁶⁻³⁹, el sulindac y el piroxicam⁴⁰ sobre las cifras de PA. Por ello, de forma general se acepta que los BB son muy sensibles a la interacción con los AINE⁸. Sin embargo, en una revisión en bases de datos de pacientes en tratamiento con antihipertensivos no se identificó influencia de los AINE sobre la PA en pacientes tratados con BB²⁷.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los BCC dihidropiridínicos de acción prolongada presentan un buen comportamiento frente a los AINE, sin variación de la efectividad antihipertensiva. En este sentido, la indometacina^{14,15} y otros AINE^{31,41} no causaron aumento notorio en las cifras de PA. Similarmente, el AAS a dosis terapéutica analgésica no afectó la PA en pacientes tratados con BCC^{24,42}. De forma similar, los AINE no causaron un aumento notorio sobre las cifras de PA en pacientes en tratamiento con BCC tipo fenilalquilaminas como el verapamilo^{40,43}.

Discusión

La HTA es una patología prevalente en la población, siendo posible su coexistencia con osteoartritis; por tanto, puede

Tabla 4 Medicamentos sin evidencia suficiente sobre interacción AINE-antihipertensivo (relacionado con aumento de las cifras de PA)

Grupo	Fármaco	AINE	Comentario
iECA	Enalapril	Ácido acetilsalicílico	ASA 100 mg/día por 2 semanas; sin efecto sobre la PA (Polonia, 1995)
	Lisinopril	Celecoxib	Dosis de ácido acetilsalicílico 81-325mg/día no ejerce efecto sobre PA (Nawarskas, 1999) Celecoxib 400 mg/día no se asocia con aumentos estadísticamente significativos de la PAM en 24 h (+ 1,6 mm Hg) (White, 2002)
iECA y diurético	Trandolapril e HCTZ		Celecoxib 200mg/día no afecta la PAS de manera significativa (+ 0,6 mm Hg) (Izhar, 2004)
ARA-II	Condesartán	Ácido acetilsalicílico	El uso de la combinación no modificó los resultados de morbimortalidad en pacientes con insuficiencia crónica (Chang, 2010)
	Losartán		Dosis de ácido acetil salicílico 81-325 mg/día no ejerció efecto sobre PA (Nawarskas, 1999)
	Irbesartán	Celecoxib	No se presenta elevación en la PA/Sin efecto sobre TFG
Inhibidor de la renina	Aliskiren		Estudio en individuos con depleción de volumen ligero (Kistler, 2001) No se detecta interacción. Se evalúan parámetros farmacocinéticos. Estudio en individuos sanos y jóvenes (Ayalasomayajula, 2008)
Bloqueadores de los canales de calcio	Nicardipino	Naproxeno	Naproxeno 375 mg 2 veces/día no presentó alteraciones en la PA (Klassen, 1995)
		Ácido acetilsalicílico	Sin efecto sobre la PA (Polonia, 1995)
	Nifedipino	Indometacina	No hubo cambio significativo en las cifras de PA (Morgan, 1993)
		Ibuprofeno	El aumento de 1,6 mm Hg en la PAS no fue de relevancia clínica (Pavlicević, 2008)
	Amlodipino	Piroxicam	El aumento de 2,3 mm Hg en la PAS no fue de relevancia clínica (Pavlicević, 2008)
		Indometacina	No se registraron cambios en la PAS (Morgan, 2000)
	Verapamilo	Ibuprofeno	No se presenta elevación de la PA (Houston, 1995)
		Naproxeno	No se presenta elevación de la PA (Houston, 1995)
		Piroxicam	La PAM disminuyó en 8,3 mmHg y, por tanto, no se afectó el efecto antihipertensivo del verapamilo (Baez, 1995)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; HCTZ: hidroclorotiazida; iECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PA: presión arterial; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtración glomerular.

ser necesaria la combinación de antihipertensivos y AINE¹. La presente revisión respalda la evidencia de que, en pacientes con HTA tratada, los AINE puedan elevar la PA. Los iECA, los BB y los diuréticos, debido a su mecanismo de acción relacionado con las prostaglandinas^{13,33}, son los grupos farmacológicos más afectados por el uso de AINE (tablas 1-3). De forma similar, existe evidencia del aumento de la PA en pacientes controlados con ARA-II^{7,12}. Por su parte, en los BCC dihidropiridínicos no se encuentra evidencia de la pérdida de su efecto antihipertensivo por los AINE.

Relacionado con la efectividad del tratamiento antihipertensivo, los resultados de la presente revisión soportan un

aumento de la PA asociado a la utilización simultánea de los AINE no selectivos^{2,8,10,27}. En el caso de los iECA existe evidencia de un efecto de clase y se clasifica como interacciones de relevancia 2 (riesgo alto).

En pacientes en tratamiento con BB, los resultados del efecto de los AINE sobre las cifras de PA son controvertidos. En este sentido, el metaanálisis de Johnson et al.⁹ reporta un aumento de 5,0 mmHg; mientras que Ishiguro et al.²⁷ no encontraron cambios significativos en los valores de PA. Sin embargo, se destaca que el estudio de Ishiguro es en una base de datos, y además no hay claridad sobre los BB estudiados y, por tanto, limitan la generalización de los resultados.

Los resultados encontrados muestran que el AAS no afecta la efectividad del tratamiento antihipertensivo relacionada con las cifras de PA. Por su parte, en lo que respecta al efecto protector de los iECA a largo plazo, existe controversia sobre el efecto del AAS. El estudio HOT de Zanchetti et al.²³ muestra que las dosis bajas de AAS no afectan estos beneficios, mientras que MacIntyre et al.²⁶ reportan la posibilidad de una disminución de los efectos del captopril en el tiempo, aunque el estudio HOT se fundamenta en resultados con 18.790 pacientes, mientras que el de MacIntyre se realizó con solo 9 pacientes.

Relacionado con el efecto de los AINE COX-2 selectivos sobre la efectividad del tratamiento antihipertensivo, no se identificó evidencia de que celecoxib genere aumento en las cifras de PA. Sin embargo, relacionado con la seguridad, existe un reporte de caso de reacción adversa grave a nivel renal³¹, al igual que un estudio que muestra que, en pacientes con infarto de miocardio previo, el uso de celecoxib durante más de 14 días se asocia a un mayor riesgo de muerte⁵.

Por ello, en pacientes con HTA y con osteoartritis o dolor crónico los BCC, en especial del tipo dihidropiridínicos, son el grupo de antihipertensivos con menor probabilidad de interacciones con los AINE no selectivos. En este sentido, en esta revisión no encontró interacción entre 9 parejas de antagonistas del calcio (6-dihidropiridínicos) y AINE no selectivos^{6,14,24,30,40,41,43}. Por su parte, relacionado con el grupo de analgésicos, los resultados sugieren que el celecoxib es el AINE con menor probabilidad de afectar las cifras de PA, y se podría incluir con el paracetamol como opciones para el tratamiento del dolor en pacientes que requieran tratamiento^{30,33,44}.

Por su parte, relacionado con la seguridad, la combinación AINE-iECA puede favorecer la aparición de angioedema^{19,20}. Además, debido al posible aumento de la probabilidad de la disminución de la función renal y la aparición de hiperpotasemia, en pacientes de edad avanzada con función renal disminuida a quienes se les prescriban iECA y AINE no selectivos se debe realizar un seguimiento más cercano^{29,30}.

La revisión y el método empleado para valorar la relevancia clínica de las 21 interacciones encontradas, de las cuales 16 fueron clasificadas en el nivel 2 (riesgo alto), es un aporte para favorecer la toma de decisiones de los médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud relacionadas con la selección de medicamentos más apropiados en pacientes con HTA que necesiten la prescripción de un AINE por tiempo prolongado. Sin embargo, se requiere el diseño y la realización de trabajos de investigación que contribuyan a mejorar la evidencia disponible de los resultados en la salud en los pacientes de la interacción entre los antihipertensivos y los AINE.

La búsqueda se realizó solamente en PubMed/Medline, lo cual puede limitar la identificación de trabajos relacionados con el tema, aunque este efecto se pudo minimizar al incluir referencias identificadas en los artículos. Los resultados podrían estar afectados por sesgos de publicación, de idioma y posiblemente de selección, y también por algunos factores metodológicos de los estudios revisados, como la corta duración de los tratamientos y la diferencia en las formas de medir la PA, al igual que limitaciones en el análisis del efecto de las variables asociadas con la cifra de PA, tales

como la edad, la idiosincrasia, la sensibilidad a la sal y las comorbilidades.

Lo conocido sobre el tema

- La coexistencia de artrosis e hipertensión arterial (HTA), especialmente en mayores de 60 años, comporta a menudo el uso conjunto de analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihipertensivos.
- El uso simultáneo de estos fármacos provoca interacciones medicamentosas y puede causar problemas de efectividad en el tratamiento antihipertensivo; sin embargo, es un tema que aún genera controversia.
- La información sobre la relevancia clínica de las interacciones derivadas del uso de AINE, en pacientes con HTA tratada con medicamentos y su efecto sobre el control de la presión arterial, es limitada.

Qué aporta este estudio

- La categorización de la influencia de los AINE sobre la presión arterial en pacientes con HTA tratada con medicamentos, clasificada por grupo de antihipertensivos.
- Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos son los antihipertensivos que mejor se comportan al usarlos junto a AINE en pacientes con HTA y dolor crónico. El acetaminofén y el celecoxib (si no hay antecedentes de enfermedad cardiovascular) serían los medicamentos de elección.
- El método de valoración de la relevancia clínica de las interacciones encontradas puede contribuir en la toma de decisiones por el personal asistencial para seleccionar la mejor combinación de medicamentos en pacientes con HTA que necesiten AINE.

Conclusiones

En pacientes con HTA, el uso simultáneo de AINE y antihipertensivos puede incrementar las cifras de PA generando problemas de ineffectividad en algunos pacientes, especialmente con los iECA > BB > diuréticos > ARA-II. De los BCC, especialmente dihidropiridínicos, no se encuentra evidencia de la afectación de su efecto antihipertensivo, relacionado con las cifras de PA, por los AINE. Por tanto, son los medicamentos adecuados en pacientes hipertensos que presenten algún tipo de dolor crónico y necesiten la prescripción de AINE. Por su parte, el celecoxib no se asocia con aumento relevante en las cifras de PA, y se podría incluir con el paracetamol (acetaminofén) como opciones analgésicas en pacientes en tratamiento antihipertensivo.

Financiación

El Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica recibió apoyo económico de la convocatoria de

estrategia de sostenibilidad 2013-2014 de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- White WB. Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. *Am J Med.* 2009;122:3–9.
- Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev.* 2011;19:184–91.
- Leinonen VM, Varis J, Vesalainen R, Päiväranta J, Sillanpää M, Kantola I. Low-dose acetylsalicylic acid and blood pressure control in drug-treated hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18:136–40.
- Elliott WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8:731–7.
- Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Circulation.* 2011;123:2226–35.
- Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5:53–7.
- Amariles P, Giraldo N, Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin.* 2007;129:27–35.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153:477–84.
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289–300.
- Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A, Italian Collaborative Study Group. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: A multicentre study. *J Hypertens.* 2002;20:1007–14.
- Quilley J, Duchin KL, Hudes EM, McGiff JC. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension: Relationship to prostaglandins and the kallikrein-kinin system. *J Hypertens.* 1987;5:121–8.
- Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension.* 2000;36:461–5.
- Salvetti A, Abdel-Haq B, Magagna A, Pedrinelli R. Indomethacin reduces the antihypertensive action of enalapril. *Clin Exp Hypertens A.* 1987;9:559–67.
- Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertens Suppl.* 1993;11:S338–9.
- Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens.* 2000;13:1161–7.
- Palmer R, Weiss R, Zusman RM, Haig A, Flavin S, MacDonald B. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens.* 2003;16:135–9.
- Goswami SK, Jain S, Chudasama H, Santani D. Potential pharmacodynamic drug-drug interaction between concomitantly administered lisinopril and diclofenac sodium: A call for appropriate management in hypertensive osteoarthritic patients. *Drug Metabol Drug Interact.* 2011;26:127–37.
- Wilson NS, Hudson JQ, Cox Z, King T, Finch CK. Hyperkalemia-induced paralysis. *Pharmacotherapy.* 2009;29:1270–2.
- Kampitak T. Recurrent severe angioedema associated with imidapril and diclofenac. *Allergol Int.* 2008;57:441–3.
- Prlesi L, Plakogiannis R. Angioedema after nonsteroidal anti-inflammatory drug initiation in a patient stable on an angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67:1351–3.
- Hay E, Derazon H, Bukish N, Katz L, Kruglyakov I, Armoni M. Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J Emerg Med.* 2002;22:349–52.
- White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkewith JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension.* 2002;39:929–34.
- Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens.* 2002;20:1015–22.
- Polonia J, Boaventura I, Gama G, Camoes I, Bernardo F, Andrade P, et al. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24 h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995;13:925–31.
- Nawarskas J, Townsend R, Cirigliano M, Spinler S. Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan. *Am J Hypertens.* 1999;12 Pt 1:784–9.
- MacIntyre I, Jhund P, McMurray J. Aspirin inhibits the acute arterial and venous vasodilator response to captopril in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:261–5.
- Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, Sato T. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol.* 2008;18:119–24.
- Wright JT, McKenney JM, Lehany A, Bryan DL, Cooper LW, Lambert CM. The effect of high-dose short-term ibuprofen on antihypertensive control with hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:440–4.
- Izhar M, Alausa T, Folker A, Hung GE, Bakris GL. Effects of COX inhibition on blood pressure and kidney function in ACE inhibitor-treated Blacks and Hispanics. *Hypertension.* 2004;43:573–7.
- Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: A controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15:e372–82.
- Audia P, Feinfeld DA, Dubrow A, Winchester JF. Metformin-induced lactic acidosis and acute pancreatitis precipitated by diuretic, celecoxib, and candesartan-associated acute kidney dysfunction. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:164–6.
- Chang SM, Granger CB, Johansson PA, Kosolcharoen P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockade are not modified by aspirin in patients with chronic heart failure: A cohort study from the Candesartan in Heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:738–45.
- Kistler T, Ambühl PM. Renal safety of combined cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and angiotensin II receptor blocker administration in mild volume depletion. *Swiss Med Wkly.* 2001;131:193–8.
- Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, Mann J. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:527–35.

35. Ayalasmayajula S, Tchaloyan S, Yeh CM, Bizot MN, Dieterich HA, Howard D, et al. A study of the pharmacokinetic interactions of the direct renin inhibitor aliskiren with allopurinol, celecoxib and cimetidine in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:717–26.
36. Beckmann ML, Gerber JG, Byyny RL, LoVerde M, Nies AS. Propranolol increases prostacyclin synthesis in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 1988;12:582–8.
37. Watkins J, Abbott EC, Hensby CN, Webster J, Dollery CT. Attenuation of hypertensive effect of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *Br Med J.* 1980;281:702–5.
38. Salvetti A, Pedrinelli R, Alberici P, Magagna A, Abdel-Haq B. The influence of indomethacin and sulindac on some pharmacological actions of atenolol in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17 Suppl 1:108S–11S.
39. Abate MA, Neely JL, Layne RD, d'Alessandri R. Interaction of indomethacin and sulindac with labetalol. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31:363–6.
40. Baez MA, Alvarez CR, Weidler DJ. Effects of the non-steroidal antiinflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive actions of propranolol and verapamil. *J Hypertens Suppl.* 1987;5:S563–6.
41. Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nicardipine. *Am J Hypertens.* 1995;8:146–53.
42. Avanzini F, Palumbo G, Alli C, Roncaglioni MC, Ronchi E, Cristofari M, et al., Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)—Hypertension study. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2000;13 6 Pt 1:611–6.
43. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihonen PM, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med.* 1995;155:1049–54.
44. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.