Efecto del tratamiento con AINE sobre la presión arterial en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado

J. R. GONZÁLEZ-JUANATEY, J. RIVERA¹, R. GABRIEL SÁNCHEZ²,
B. REVIRIEGO ALMOHALLA³, C. CASIMIRO⁴, COMITÉ CIENTÍFICO DEL
ESTUDIO TARVEST

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

¹*Unidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.* ²*Departamento de Investigación. Hospital Universitario La Paz. Madrid.* ³*Centro de Epidemiología, Investigación e Información en Salud (CEIIS). Madrid.* ⁴*Dpto. Médico. Abbott Laboratories. Madrid*

EFFECT OF NSAID ON BLOOD PRESSURE AMONG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH A HIGH CARDIOVASCULAR RISK

RESUMEN

Fundamento: Se ha visto un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares y de los niveles de PA en pacientes tratados con inhibidores COX-2 frente a AINE no selectivos.

Objetivos: Comparar los efectos del tratamiento con distintos AINE: (inhibidores COX-2 y no selectivos) sobre los niveles de PA, y sobre el grado de control de la HT en pacientes HT con riesgo CV elevado en España.

Métodos: Estudio epidemiológico transversal en 8.126 pacientes HT ambulatorios, mayores de 40 años, con riesgo CV elevado. Se obtuvo información sobre factores personales y de riesgo CV, antecedentes isquémicos, consumo de fármacos CV, analgésicos y AINE. Se evaluó el grado de control de la HTA en óptimo, subóptimo y no control de acuerdo a la clasificación del JNC-VII.

Resultados: El 44,2% de la muestra tomaba AAS y el 3,7% otros AINE. La PAS fue 5,90 mmHg (IC95%: 2,53-9,27 mmHg) más elevada ($p < 0,05$) en aquellos en tratamiento con cualquier AINE que en aquellos sin AINE. En el grupo de AAS, la PAS y PAD fueron 5,89 mmHg ($p < 0,01$) y 2,25 mmHg ($p < 0,05$) respectivamente, más bajas que en los tratados con AINE. Sin embargo, la PAS media fue similar en los tratados con ibuprofeno que en aquellos sin tratamiento AINE, 11,12 mmHg menor (IC95%: 3,66-18,58) que en el grupo con otros AINE ($p < 0,05$) y 8,82 mmHg (IC95%: 0,27-17,38) ($p < 0,05$) menor que la de los tratados con inhibidores COX-2.

Conclusiones: Los HT tratados con AINE presentaban niveles de PAS más elevados que los que no recibían tratamiento AINE. Sin embargo, los pacientes con ibuprofeno como único AINE, tuvieron cifras de PAS similares a aquellos sin tratamiento AINE. La frecuencia de cardiopatía isquémica fue significativamente mayor en el grupo tratado con inhibidores selectivos de la COX-2 que en el grupo de AINE no selectivos o sin AINE.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión. AINE. Riesgo cardiovascular. Ibuprofeno.

ABSTRACT

Background: An elevation in the risk of cardiovascular (CV) events and blood pressure (BP) levels in patients treated with COX-2 inhibitors compared to non selective NSAID has been shown previously.

Objectives: To compare the effects of NSAID (COX-2 inhibitors and non-selective) on BP levels and control of HT. To determine the association between NSAID use and coronary heart disease in HT patients with elevated CV risk.

Methods: Cross sectional epidemiological study in 8126 ambulatory HT patients, older than 40, with a high CV risk. We obtained data on personal variables, CV risk factors, previous CV history, CV medication, analgesic and anti inflammatory drugs (AID). Control of HT was classified: optimal, suboptimal and no control. Absolute CV risk was calculated according to the WHO-ISH score.

Results: 44.2% of subjects took ASA and 3.7% another NSAID. SBP was 5.90 mmHg (95%CI: 2.53-9.27 mmHg) higher ($p < 0.05$) in patients treated with NSAID than in those with no AID medication. Patients having ASA, both SBP and DBP were 5.89 mmHg ($p < 0.01$) and 2.25 mmHg ($p < 0.05$) respectively, lower than in patients with NSAID. However, mean SBP was similar in the ibuprofen group compared to without AID; 11.12 mmHg lower (95%CI: 3.66-18.58) than in the group on NSAID ($p < 0.05$) and 8.82 mmHg (95%CI: 0.27-17.38) ($p < 0.05$) lower than in those on COX-2 inhibitors.

Conclusions: Among HT patients, NSAID therapy (selective or not) is associated with a higher level of SBP than in those without such medication. However, patients treated exclusively with Ibuprofen show similar levels of SBP than without NSAID treatment. Frequency of ischemic disease was significantly higher in the group treated with COX-2 inhibitors than in the non-selective NSAID treated group or in patients without NSAID treatment.

KEY WORDS: Hypertension. NSAID. Cardiovascular risk. Ibuprofen.

González-Juanatey JR, Rivera J, Gabriel Sánchez R, Reviriego Almohalla B, Casimiro C, Comité Científico del Estudio Tarvest. Efecto del tratamiento con AINE sobre la presión arterial en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 420-427.

Estudio patrocinado por ABBOTT Laboratories, S.A.

Trabajo aceptado: 25 de abril de 2006

Correspondencia: César Casimiro. Avda. de Burgos, 91. 28050 Madrid. e-mail: cesar.casimiro@abbott.com

INTRODUCCIÓN

El 30 de septiembre de 2004 la compañía farmacéutica *Merck Sharp and Dohme* anunció la retirada en todo el mundo de forma inmediata y voluntaria de su molécula rofecoxib, un inhibidor de la ciclo-oxigenasa-2. Esta decisión estuvo basada en la aparición de un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares observados en el ensayo clínico APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX*) a los tres años de tratamiento. Posteriormente a esta decisión varios estudios, tanto observacionales como ensayos clínicos, han mostrado que este efecto adverso lo producen también otros fármacos de la familia de los inhibidores COX-2 como celecoxib, parecoxib y valdecoxib, pero no los AINE no selectivos, lo que sugiere la existencia de un posible “efecto de clase” para este grupo de medicamentos (1-5).

El mecanismo fundamental postulado para explicar este exceso de riesgo es a través de una elevación de la presión arterial (PA) inducida por una estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona y el deterioro de la función renal (6). El efecto indeseado de los AINE sobre la PA se traduce en un peor control de la hipertensión arterial (HA), fenómeno que se observa más frecuentemente en pacientes hipertensos ancianos tratados a largo plazo, en los que el uso de AINE es más común que en los adultos más jóvenes (7).

No obstante, existe cierta controversia en la literatura científica y algunas dudas sobre que la magnitud de la respuesta desfavorable de la PA sea atribuible solamente a los AINE inhibidores COX-2, o bien a todos ellos en general (8). Hasta la fecha existen pocos estudios, algunos de ellos retrospectivos (8,9) con las limitaciones que estos presentan, que han tratado de responder a esta pregunta y son escasos los estudios prospectivos que se han aproximado a este problema (10-12).

Los objetivos del presente estudio son comparar los efectos de los distintos AINE (inhibidores COX-2 y no selectivos), sobre los niveles de PA y el grado de control de la HA en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular (CV) elevado en España.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio epidemiológico, observacional, de carácter transversal en el ámbito ambulatorio –tanto atención especializada como asistencia primaria (AP)– en toda España, en una serie de pacientes hipertensos con riesgo CV elevado seleccionados consecutivamente y que representan en su conjunto a la totalidad de estos pacientes atendidos en la red pública asistencial española.

El presente artículo se basa en un subanálisis del proyecto TARVEST (prácticas diagnósticas y terapéuticas en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado en España) (13) en el que se ha analizado la asociación del consumo de distintos tipos de AINE con los niveles de PA y el grado de control de la misma en pacientes hipertensos con riesgo CV elevado en España.

SELECCIÓN DE LOS MÉDICOS PARTICIPANTES

A partir de la base de datos de médicos con ejercicio profesional en cardiología, medicina general y unidades/consultas

monográficas de HA de cada zona sanitaria participante en el estudio TARVEST, se eligieron al azar diez médicos de AP, dos cardiólogos extrahospitalarios y un médico de unidad o consulta monográfica de HA. Cada facultativo reclutó un mínimo de 5 pacientes hasta completar el número de casos predeterminado.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población diana fueron todos los pacientes hipertensos diabéticos o con enfermedad CV concomitante (cardiopatía isquémica, ictus cerebral/accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica), mayores de 40 años, de ambos sexos, atendidos en la red ambulatoria pública española. Este grupo de pacientes se encuentra entre los sujetos con riesgo CV elevado según la tabla de estratificación de la OMS y de la Sociedad Internacional de Hipertensión (Tabla I) (14).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES

Pacientes hipertensos según el criterio JNC-VII (15), mayores de 40 años, que además presentaban al menos una de las siguientes afecciones: diabetes mellitus, historia previa de ictus/AIT, infarto de miocardio verificados por registro hospitalario, o historia de enfermedad oclusiva arterial periférica confirmada por un angiólogo.

Los pacientes con IAM o ictus reciente durante el último mes, así como aquellos con insuficiencia cardiaca sintomática, fueron excluidos del estudio. También lo fueron aquellos que habían participado en un ensayo clínico con fármacos en el transcurso de los 3 últimos meses, los incapaces de firmar/otorgar el consentimiento informado, y los pacientes institucionalizados de forma indefinida en un centro socio-sanitario.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA Y PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para alcanzar los objetivos primarios del estudio TARVEST, se identificó una muestra representativa de los pacientes hipertensos con riesgo CV elevado atendidos en la red sanitaria pública (aunque no necesariamente representativa de los pacientes atendidos en cada CC AA o área de salud). Bajo estas premisas se calculó que sería necesaria una muestra mínima de 7.600 pacientes para cubrir los objetivos del estudio. Esta muestra ofrece un nivel de seguridad estadística del 95%, tanto para estimar el porcentaje de pacientes en los que se realizaba evaluación objetiva del riesgo CV, y de pacientes con tratamiento adecuado a las recomendaciones de las principales guías terapéuticas.

La muestra final de estudio quedó constituida por 8.126 pacientes con HA y alto riesgo CV, reclutados por 674 investigadores. Cada médico aportó al estudio 12 pacientes como promedio.

VARIABLES DE ESTUDIO

El cuestionario del estudio TARVEST recogía datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares y las enfermedades cardiovasculares, presencia y control de los

TABLA I

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR PARA ESTABLECER EL PRONÓSTICO
(ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2003)

	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS $\geq$ 180 o PAD $\geq$ 110
Sin FRC adicionales	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1 ó 2 FRC adicionales	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy alto
3 o más FRC, o diabetes o LOD	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Procesos Clínicos Asociados (PCA)	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto
Riesgo absoluto añadido de padecer complicaciones vasculares en 10 años: <div> < 15% 15-20% 20-30% > 30% </div>					

factores de riesgo CV en el momento actual, así como las recomendaciones terapéuticas y tratamientos prescritos.

La información referida al uso de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos, antiagregantes, anticoagulantes y otra medicación concomitante fue suficientemente exhaustiva y detallada (grupo terapéutico, principio activo, dosis y patrón de consumo) para permitir un análisis pormenorizado.

La información sobre los principales factores de riesgo CV (diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo y obesidad) se basó en las definiciones internacionales actuales (14-16).

Concretamente, para la determinación de la PA se realizaron dos mediciones en el mismo brazo, mediante un esfigmomanómetro automático validado, tras 5 minutos de reposo y en sedestación. El valor de la PA asignado a cada sujeto fue la media de las dos determinaciones (15).

Igualmente, se determinó el grado de control de la HA en cada individuo como: control óptimo: presión arterial sistólica (PAS) < 140 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg; control subóptimo: PAS > 140 mmHg o PAD > 90 mmHg; no control: PAS > 140 mmHg y PAD > 90 mmHg, ambas al mismo tiempo (Tabla I) (14).

Todas las guías de práctica clínica recomiendan la estratificación del riesgo en pacientes no diabéticos y diabéticos. En estos últimos, se considera control óptimo cuando la PAS es < 130 mmHg y la PAD < 85 mmHg; control subóptimo: si la PAS > 130 mmHg ó la PAD > 85 mmHg; no control: cuando ambas PAS y PAD son superiores a 130 mmHg y 85 mmHg, respectivamente (16).

Por último, en cada individuo se realizó la estimación del riesgo global individual (riesgo absoluto) de sufrir un evento CV en 10 años mediante la tabla de riesgo de la OMS-SIH (14).

CONTROL DE CALIDAD DE LA RECOGIDA DE DATOS

Antes del comienzo del estudio se realizó un estudio piloto en 50 casos para comprobar la aplicabilidad del cuestionario entre los investigadores preseleccionados para el estudio. Para comprobar la calidad de los datos registrados por el médico, un equipo de monitores independiente adiestrados en el manejo de los documentos y formularios efectuó una revisión de historias clínicas en una sub-muestra al azar de 500 pacientes. Se diseñó una base de datos y un programa con un algoritmo para el diagnóstico de cada caso y la evaluación del riesgo CV.

ASPECTOS ÉTICOS

Aunque no se realizaba ningún tipo de intervención, se consideró pertinente solicitar el consentimiento expreso del paciente para su inclusión en el estudio.

Cumpliendo con las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento, (EMA), sobre estudios observacionales, el protocolo del estudio se sometió a evaluación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Princesa. La confidencialidad de los datos

personales de los pacientes (nombre y apellidos, dirección, teléfono, número de historia, etc.) estuvo garantizada en todo momento. El estudio contó también con el aval científico de la Sociedad y Liga Españolas para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH/LELHA), del Grupo de Cardiología Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología, de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología y de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN).

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis secundario de los datos referidos al tratamiento con AINE en los pacientes participantes en el estudio TARVEST.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS, versión 10.0, aplicándose procedimientos de estadística descriptiva para las variables sociodemográficas y clínicas con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y de distribución de frecuencias para las cualitativas. Se realizaron análisis estratificados por los distintos niveles asistenciales participantes (AP, cardiólogos, unidades de hipertensión) y presencia/ausencia de enfermedad isquémica cardíaca.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

El 31,6% de los 8.126 casos reclutados procedía de atención especializada (cardiólogos: 20,1%; nefrólogos: 4,3%; internistas: 7,2%) y el 68,4% de AP. En el total de la muestra, la edad media de los pacientes fue de $66,7 \pm 10,9$ y la mediana de 68 años. El 56,8% eran hombres. El 14% de los pacientes presentaban antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ictus o AIT) y el 36% de cardiopatía isquémica (angor pectoris o IAM).

PA, FRECUENCIA CARDIACA Y GRADO DE CONTROL DE LA HA EN LA MUESTRA TOTAL DEL ESTUDIO

La PAS media del conjunto de la muestra fue de $145,2 \pm 18,2$ mmHg y la PAD media de $83,8 \pm 11,2$ mmHg. La FC media de la muestra fue de $73,8 \pm 10,1$ latidos/min.

En el conjunto de los pacientes, el 17% presentaba control óptimo de la PA, el 42% subóptimo y el 40% PA no controlada. El 29,2% de los hipertensos no diabéticos tenían control óptimo de la PA y el 70,4% restante control subóptimo. Por último, sólo el 9,6% de los pacientes hipertensos-diabéticos tenía control óptimo de la PA, el 27,4% control subóptimo y el 63% no estaban controlados.

En resumen, los pacientes hipertensos-no diabéticos presentaban un mejor control de la PA ($p < 0,01$) que los diabéticos.

CONSUMO DE AINE EN EL CONJUNTO DE LA MUESTRA

Del total de los 8.126 pacientes incluidos en el estudio, 4.369 (53,7%) no estaban tratados con ningún AINE. Entre los

tratados, 3.477 pacientes (92,5%) tomaban AAS exclusivamente, 224 otros AINE distintos de AAS y sólo 56 (1,4%) ambos.

El análisis de resultados se ha restringido a aquellos sujetos que tomaban exclusivamente un fármaco, para evitar el posible efecto de la interacción de fármacos sobre la PA, y que tenían cifras válidas de PA. En total, 165 pacientes tomaban AINE (36 ibuprofeno exclusivamente y 139 otros) y tenían cifras válidas de PA (Tabla IIb).

Los pacientes en tratamiento con cualquier tipo de AINE (inhibidores COX-2 y no selectivos) presentaban una PAS media 3,55 mmHg (IC95%: 0,54-6,55 mmHg) significativamente más elevada ($p < 0,05$), y un porcentaje (55,9%) significativamente mayor ($p < 0,05$) de HA descontrolada que los pacientes sin ningún fármaco antiinflamatorio (43,4%).

Estas diferencias fueron aún más evidentes cuando se analizaban sólo aquellos pacientes que tomaban AINE distintos de Ibuprofeno comparados con los que no recibían AINE. La diferencia de medias en la PAS alcanzó los 5,90 mmHg (IC95%: 2,53-9,27 mmHg) y el porcentaje de HA descontrolada llegó al 58,3% en este grupo.

Sin embargo, los pacientes que tomaban exclusivamente Ibuprofeno no mostraban ninguna diferencia estadísticamente significativa, ni en los niveles de PA, ni en el grado de descontrol de la HA, ni en la presencia de enfermedad cardio o cerebrovascular respecto a los pacientes que no tomaban ningún fármaco antiinflamatorio AINE.

Finalmente, los pacientes en tratamiento exclusivo con Ibuprofeno mostraban cifras de PAS media significativamente más bajas (11,1 mmHg menores como media; IC95%: 3,66-18,58) que los pacientes en tratamiento exclusivo con otros AINE distintos de Ibuprofeno (Tabla IIa). Esta diferencia en la PAS media se mantiene en 8,82 mmHg (IC95%: 0,27-17,38) ($p < 0,05$) cuando se comparan los pacientes tratados exclusivamente con ibuprofeno frente a los tratados exclusivamente con inhibidores COX-2.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de PA entre los tratados con inhibidores COX-2 y ningún otro grupo.

Los pacientes tratados con cualquier tipo de AINE (inhibidores COX-2 y no selectivos) mostraban niveles tanto de PAS ($p < 0,001$) como de PAD ($p < 0,05$) media significativamente mayores (5,89 mmHg y 2,25 mmHg, respectivamente, más elevados) que los tratados con AAS exclusivamente (Tabla III).

Por otra parte, el 17,5% de los hipertensos tratados con AAS presentaba control óptimo de la hipertensión arterial, el 47% control subóptimo y el 35% hipertensión no controlada frente al 14,9, 29,2 y 55,9, respectivamente, entre los pacientes tratados con AINE ($p < 0,01$).

Estas diferencias se hacen aún más evidentes cuando se excluyen de este análisis comparativo los pacientes tratados con ibuprofeno. La PAS y la PAD fueron respectivamente 8,25 mmHg y 2,79 mmHg más elevadas ($p < 0,05$) en los tratados con AINE no ibuprofeno, que las observadas en el grupo tratado con AAS exclusivamente. Asimismo, la tasa de HA no controlada ascendió hasta el 58,3% en los tratados con AINE no ibuprofeno frente al 35% en los tratados exclusivamente con AAS ($p < 0,01$).

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de PA, en el grado de control de la HA ni en la frecuencia de cardiopatía isquémica entre los pacientes tratados exclusivamente con Inhibidores COX-2 y AAS.

TABLA IIA

NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES QUE TOMAN SÓLO IBUPROFENO (N = 36) VS. PACIENTES QUE TOMAN SÓLO AINE NO IBUPROFENO (N = 139)

	<i>Ibuprofeno (sin AAS)</i>	<i>No ibuprofeno (sin AAS)</i>	<i>Diferencias estadísticamente significativas</i>			
			<i>d</i>	<i>IC 95%</i>	<i>T</i>	<i>P</i>
PASM	140,86 mmHg (n = 32)	151,98 mmHg (n = 117)	11,12 mmHg	3,66-18,58	2.945	< 0,05

TABLA IIB

NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL Y GRADO DE CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN EN PACIENTES TRATADOS SÓLO CON AINE (N = 165) VS. PACIENTES SIN TRATAMIENTO (N = 4369)

	<i>AINE</i>	<i>No tratamiento</i>	<i>Diferencias estadísticamente significativas</i>			
			<i>d</i>	<i>IC 95%</i>	<i>T</i>	<i>P</i>
PASM	151,98 mmHg (n = 117)	146,08 mmHg (n = 4057)	5,90 mmHg	2,53-9,27	3.432	< 0,05
PADM	85,94 mmHg (n = 117)	84,30 mmHg (n = 4045)	1,15 mmHg	0,61-1,67	4.382	<0,001
FCM	76,91 lpm (n = 115)	74,85 lpm (n = 3856)	2,06 lpm	0,30-3,82	2.314	<0,05

Por último, tampoco se observaron diferencias significativas en los niveles de PAS, PAD, ni en el grado de control de HA entre los pacientes tratados exclusivamente con AAS y los tratados exclusivamente con ibuprofeno (Tabla III).

NIVELES DE PA SEGÚN PRESENCIA O AUSENCIA DE HISTORIA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Dado que el 44% de la muestra seguía tratamiento regular con AAS y que el 36% presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica, y que ambas condiciones tienen efecto conocido sobre la PA y están muy asociadas entre sí, se procedió a realizar un análisis estratificado de los niveles de PA en sujetos con y sin antecedentes de cardiopatía isquémica, comparando los niveles de PA y el grado de control de la PA para los diferentes grupos de fármacos antiinflamatorios considerados.

Entre los pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica, los sujetos tratados con AINE mostraban una PAS significativamente más elevada (4,82 mmHg de media) que los pacientes sin AINE y el 40,3% tenían controlada la PA en este grupo frente al 52% en el grupo de pacientes no tratados con ningún fármaco antiinflamatorio ($p < 0,05$). En el grupo sin antecedentes de cardiopatía isquémica, la PAS fue como media 11,5 mmHg más elevada (IC95%: 3,4-19,6 mmHg) en los pacientes tratados con AINE distintos de Ibuprofeno que en los tratados exclusivamente con ibuprofeno ($p < 0,05$).

Por el contrario, entre los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica no se encontraron diferencias significativas en los niveles de PAS ni en el grado de control de la HA

entre ninguno tipo de fármaco antiinflamatorio analizado. Únicamente se observaron diferencias significativas en los niveles de PAS media entre los pacientes tratados con inhibidores COX-2 (149,7 mmHg $\pm$) y los tratados exclusivamente con ibuprofeno (140,86 mmHg $\pm$) ($p < 0,05$) (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Todas las guías de práctica clínica enfatizan claramente la necesidad de evaluar y categorizar el riesgo CV global individual y de efectuar recomendaciones apropiadas para la prevención primaria y secundaria en estos pacientes. Estas guías no siempre ofrecen recomendaciones sobre cómo abordar el tratamiento de la patología concomitante asociada y su posible interacción con los fármacos cardiovasculares y sobre los factores de riesgo CV (14,16).

La patología osteoarticular es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la población general y también en los pacientes con riesgo CV elevado, especialmente en los de mayor edad. El uso continuado y crónico de AINE es muy común en estos sujetos para el tratamiento del dolor.

Los AINE clásicos como AAS, ibuprofeno, naproxeno y otros, aunque relativamente seguros, pueden irritar la mucosa gastroduodenal y causar úlcera péptica y sangrado gastrointestinal. Los inhibidores COX-2 son una nueva generación de AINE selectivos de potencia clínica equiparable a los AINE clásicos no selectivos y que parecen no causar tantas complicaciones gastrointestinales como los AINE clásicos no selectivos.

TABLA III

NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL Y GRADO DE CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN EN PACIENTES TRATADOS SÓLO CON AINE (N = 165) VS. PACIENTES TRAADOS SOLO CON ASS (N = 3477)

	Sólo AINE	Sólo AINE No ibuprofeno		Diferencias estadísticamente significativas		
			<i>d</i>	IC 95%	<i>T</i>	<i>P</i>
PASM	143,73 mmHg (n = 3288)	151,98 mmHg (n = 119)	8,25 mmHg	4,99-11,50	4.962	< 0,001
PADM	83,14 mmHg (n = 3289)	85,94 mmHg (n = 117)	2,79 mmHg	0,73-4,86	2.605	< 0,05
FCM	72,33 lpm (n = 3122)	76,91 lpm (n = 115)	4,58 lpm	2,72-6,44	4.818	< 0,001

	Control de la presión arterial	Sólo AAS	Sólo AINE no ibuprofeno	Diferencias estadísticamente significativas	
				χ^2	<i>p</i>
En hipertensos	Óptimo Subóptimo No control	605 (17,5%) 1.623 (47,0%) 1.223(35,4%)	30 (13,6%) 69 (31,4%) 121 (55,0%)	34.441	< 0,001
En hipertensos- diabéticos	Óptimo Subóptimo No control	200 (9,9%) 616 (30,5%) 1.203 (59,6%)	9 (5,6%) 33 (20,5%) 119 (73,9%)	112.967	< 0,05

PASM: presión arterial sistólica media; PADM: presión arterial diastólica media; FCM: frecuencia cardiaca media.

TABLA IV

DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA DE CARDIOPATIA ISQUEMICA EN PACIENTES TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON INHIBIDORES COX-2 VS. IBUPROFENO

Presión arterial

	COX2 (n = 32)	Sólo ibuprofeno (n = 36)		Diferencias estadísticasmente significativas		
			<i>d</i>	IC 95%	<i>T</i>	<i>P</i>
PASM	149,68 mmHg	140,86 mmHg	8,82 mmHg	0,27-17,38	2.064	< 0,05

Cardiopatía isquémica

	COX2 (n = 32)	Sólo ibuprofeno (n = 36)		Diferencias estadísticamente significativas	
				χ^2	<i>P</i>
Cardiopatía isquémica	13 (40,6%)	3 (8,3%)		9.818	< 0,05

Sin embargo, varios estudios recientes han informado que algunos inhibidores COX-2 pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y que los AINE en general (tanto selectivos como no selectivos) producen elevación de la PA (17).

El proyecto TARVEST es un estudio epidemiológico en pacientes diagnosticados de HA asociado a enfermedad CV o diabetes (pacientes de alto riesgo CV), atendidos en consultas de la red pública sanitaria española que se realizó para evaluar el control y seguimiento de la HA (13). Es el primero en su

género que ha permitido analizar el efecto del consumo crónico de AINE sobre la PA en España y además sus datos son "inocentes" ya que se obtuvieron con otra intención. Los resultados del estudio TARVEST sobre el efecto de los AINE sobre la PA están en consonancia con la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha y ponen claramente de manifiesto que en general todos los AINE y en particular los inhibidores COX-2 producen elevación de la PA, pudiendo inducir un peor control de la HA.

El efecto de los AINE distintos de la aspirina, sobre la PA fue puesto ya de manifiesto hace más de 10 años por Gurwitz et al (7) que mostraron un incremento en el riesgo de iniciar tratamiento antihipertensivo en personas ancianas tratadas de forma crónica con AINE. Del mismo modo se observó que el riesgo era directamente proporcional a la dosis total de AINE consumida (7). La mayoría de los estudios publicados coinciden en indicar que el efecto de los AINE sobre los niveles de PA y sobre el grado de control de la HA no puede ser exclusivamente atribuido a diferencias en la edad, al tiempo de evolución de la HA, a los niveles de riesgo CV o al potencial tratamiento diferencial de la HA en los sujetos con o sin AINE.

En nuestro estudio, el 71% de los pacientes tratados con AINE eran mujeres, y la edad media dos años mayor en el grupo tratado con AINE (68,5 años) que en el grupo sin tratamiento AINE (66,4 años). Sin embargo, ambos grupos exhibían un riesgo global CV similar y un número parecido de fármacos antihipertensivos prescritos (2,6 y 2,5, respectivamente). Además, las diferencias mencionadas en la edad y sexo desaparecen cuando se comparan los resultados entre los distintos subgrupos de pacientes analizados.

Nuestros datos son también concordantes con el meta-análisis de Aw y cols. (8) en el que los inhibidores COX-2 incrementaron tanto la PAS como la PAD respecto a los AINE no selectivos y a placebo. No obstante, en este estudio el tratamiento con inhibidores COX-2 no se asoció a un aumento significativo de HA respecto del tratamiento con placebo (no tratamiento antiinflamatorio o con AINE).

Varios estudios han mostrado también que la AAS tiene *per se* un efecto hipotensor. Concretamente el estudio HOT (17) mostró una reducción significativa de las cifras de la PA en el grupo tratado con antihipertensivos más AAS observándose, además, una reducción del 15% de todos los eventos CV y del 36% de los IAM. En nuestro estudio se observan también cifras menores de PA y un mejor perfil del control de la HA en los pacientes tratados exclusivamente con AAS que en aquellos en tratamiento con otros AINE (tanto no selectivos como selectivos).

Especial mención requiere el hallazgo de una mayor frecuencia de antecedentes de cardiopatía isquémica entre los hipertensos tratados exclusivamente con inhibidores COX-2 que entre los pacientes tratados con otros AINE no selectivos o sin ningún tratamiento antiinflamatorio. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros estudios tipo caso-control (4,5) que han comparado el riesgo de eventos CV en pacientes tratados con AINE inhibidores COX-2 frente a AINE no selectivos. Estos estudios no encontraron un exceso de riesgo de eventos CV en los pacientes tratados con AINE frente a los no tratados, pero mostraban que el riesgo de IAM se elevaba 2-3 veces en los pacientes tratados con inhibidores COX-2 frente a los tratados con AINE no selectivos.

Recientemente, un nuevo estudio caso-control (19) ha mostrado la existencia de un riesgo significativamente elevado de IAM asociado al uso de rofecoxib, diclofenaco e ibuprofeno. Este exceso de riesgo se asociaba también con otros AINE selectivos y no selectivos sugiriendo que el riesgo de IAM puede elevarse con cualquier AINE. Sin embargo, al tra-

tarse de un estudio observacional, los autores no descartan la presencia de confusión residual en esta asociación por lo que estos resultados deben tratarse con precaución hasta que no dispongamos de estudios clínicos aleatorizados que permitan descartar el sesgo de prescripción y de confusión asociados a los estudios observacionales (20).

En este sentido, de particular interés es el hallazgo contrario observado en nuestro estudio, de una frecuencia de cardiopatía isquémica y de niveles de PA significativamente más bajos en el grupo tratado con ibuprofeno que en los demás grupos.

Los datos obtenidos invitan a reflexionar sobre el diferente comportamiento de los AINE no selectivos y las consecuencias terapéuticas que se derivan de ello.

Estos resultados, aunque necesitan confirmación, están en consonancia con estudios previos que han sugerido también una menor incidencia de eventos trombóticos con ibuprofeno o diclofenaco que con los inhibidores COX-2 (21). Sin embargo, debido a que en nuestro estudio el número de sujetos en tratamiento exclusivo con ibuprofeno es pequeño ($n = 36$) no podemos llegar a ninguna conclusión definitiva en lo que se refiere a la comparación con los otros subgrupos de AINE no selectivos.

Además, entre las limitaciones del estudio, es preciso tener en cuenta que el diseño de la encuesta (retrospectiva) y el tipo de cuestionario empleado impiden conocer con exactitud el tiempo de tratamiento y de evolución de la HA. Del mismo modo tampoco es posible con este diseño retrospectivo discernir entre IAM y angina por lo que la información sobre estas patologías se han reagrupado bajo el epígrafe más genérico de cardiopatía isquémica.

En conclusión, los pacientes hipertensos con riesgo CV elevado en tratamiento con AINE, tanto selectivos como no selectivos, tienden a presentar niveles de PAS más elevados y peor grado de control de la HA que los pacientes en tratamiento con AAS o sin tratamiento antiinflamatorio. Sin embargo, la frecuencia de cardiopatía isquémica sólo es significativamente mayor en el grupo tratado con inhibidores COX-2 en comparación con el grupo tratado con AINE no selectivos o con el grupo sin tratamiento antiinflamatorio que no muestran diferencias entre ellos.

Estos resultados confirman en una muestra no seleccionada y representativa del conjunto de la población de pacientes hipertensos de alto riesgo atendidos en las consultas externas de los hospitales públicos y centros de salud españoles, los hallazgos de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales previos en muestras seleccionadas de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al comité científico del estudio TARVEST, compuesto por: J. Redón (Hospital Clínico de Valencia), V. Barrios (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), L. M. Ruilope (Hospital 12 de Octubre, Madrid) y M. de la Figuera (Centro de la Salud La Mina, Barcelona).

Bibliografía

1. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenomachemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
2. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91.
3. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
4. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, 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: 475-81.
5. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, Strom BL. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142: 157-64.
6. Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 140-5.
7. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994; 272: 781-6.
8. 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.
9. Grover SA, Coupal L, Zowall H. Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization? *Hypertension* 2005; 45: 92-7.
10. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161-8.
11. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002; 39: 929-34.
12. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 959-63.
13. Barrios V, Hernández R, Ruilope LM, Redón JM, de la Figuera M, Calderón A. Management of high-risk hypertensive patients in Spain. The TARVEST study. *Am J Hypert* 2005; 18 (Supl. S): 140A, 139A.
14. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al. ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. *J Hypertens* 2003; 21: 1779-86.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
16. Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular. Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona, 2003.
17. Greenberg JD, Bingham CO 3rd, Abramson SB, Reed G, Sebaldt RJ, Kremer J. Effect of cardiovascular comorbidities and concomitant aspirin use on selection of cyclooxygenase inhibitor among rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 12-7.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
19. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366-72.
20. Jüni P, Reichenbach S, Egger M. COX 2 inhibitors, traditional NSAID, and the heart. *BMJ* 2005; 330: 1342-3.
21. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425-30.