

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 24-N.º 4- 2000

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

SUMARIO

- Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada
- Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca
- Nuevos principios activos
- Informaciones de interés:
 - * Vigabatrina: Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano

Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada

Prieto Yerro, C¹
Vargas Castrillón, E¹

RESUMEN

■ Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos muy prescritos como tratamiento sintomático de procesos agudos y crónicos. Se estima que el 20% de las personas mayores de 65 años los toman y que se prescriben a alrededor del 20% de los pacientes ingresados en los hospitales. Como son medicamentos muy accesibles, se consumen en grandes cantidades como automedicación, de forma no controlada y al margen de la prescripción médica. Aunque se trata de fármacos relativamente seguros cuando se administran a dosis adecuadas y en pacientes seleccionados, pueden producir efectos adversos e interacciones potencialmente graves que amenacen la vida. Estos hechos tienen especial importancia en los ancianos, que presentan una alta incidencia de patología crónica asociada (insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, etc); en estos pacientes los efectos secundarios asociados al uso crónico de AINE pueden exacerbar los síntomas de las otras patologías y aumentar su morbilidad y mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorios no esteroideos, patología crónica, interacciones.

Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 85-91.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo heterogéneo de medicamentos que comparten sus acciones terapéuticas (analgésica, antiinflamatoria y antipirética) pero que se diferencian en su eficacia y toxicidad relativas. Son fármacos muy prescritos tanto para tratamiento sintomático de procesos agudos como crónicos y se estima que aproximadamente el 20% de

ABSTRACT

■ The non-steroidal antiinflammatory agents (NSAIDs) are drugs which are very often prescribed as a symptomatic treatment for acute and chronic diseases. About 20% of people over 65 years old are estimated to consume NSAIDs and these drugs are prescribed to almost 20% of hospitalized patients. As these drugs are rather accessible they are consumed in great quantity as self-medication in a uncontrolled way and aside from physician's prescription. Although NSAIDs are relatively safe when they are administered at the appropriate dose and to selected patients, they might be the cause of adverse effects and interactions which may be potentially severe and even life-threatening. These factors are of remarkable importance regarding the elderly as this group of people happens to have a high incidence of associated chronic diseases (cardiac failure, hypertension, diabetes mellitus); in these patients the side effects associated to a long-term use may aggravate the symptoms of other diseases and even increase their morbidity and mortality.

KEY WORDS: Non - steroidal antiinflammatory agents; chronic diseases; interactions.

las personas mayores de 65 años los toman y que se prescriben a alrededor del 20% de los pacientes ingresados en los hospitales (1).

En España durante 1998 y con cargo al Sistema Nacional de Salud se prescribieron cerca de 77 millones de envases de AINE (un 14% del consumo total) (2); como los AINE son medicamentos muy accesibles (muchos se venden sin receta), se consumen además en grandes cantidades como automedicación, de forma no controlada y al margen de la prescripción

(1) Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

médica. Aunque los AINE son fármacos relativamente seguros cuando se administran a dosis adecuadas y en pacientes seleccionados, pueden presentar efectos adversos e interacciones potencialmente graves que amenacen la vida. Se estima que entre el 21 y el 25% de los consumidores de AINE presentan reacciones adversas, sobre todo gastrointestinales y renales, y que entre el 15 y el 25% de los efectos secundarios comunicados al *sistema de notificación espontánea* de reacciones adversas en Estados Unidos se pueden atribuir a los AINE (3). Estos hechos tienen especial importancia en el caso de los ancianos, que son más susceptibles y tienen alta incidencia de patología asociada (insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, etc); en estos pacientes los efectos secundarios asociados al uso crónico de AINE pueden exacerbar los síntomas de las otras patologías y aumentar su morbilidad y mortalidad. En la Tabla I se muestran los principales grupos de AINE.

TABLA I
PRINCIPALES GRUPOS DE AINE

<i>Salicilatos</i>	AAS Diflunisal	Salicilato sódico Salsalato
<i>Paraaminofenoles</i>	Paracetamol	
<i>Pirazolonas</i>	Metamizol	
<i>Ácidos propiónicos</i>	Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno Ketoprofeno Flurbiprofeno	Ac. Tiaprofénico Butibufeno Dexketoprofeno Fenbufeno
<i>Ácidos acéticos</i>	Indometacina Sulindaco Acetaminicina Proglutacina	Fentiazaco Ketorolaco Diclofenaco Aceclofenaco
<i>Ácidos antranílicos</i>	Ac. Mefenámico Ac. Meclofenámico	Ac. Niflúmico
<i>Oxicams</i>	Piroxicam Tenoxicam	Meloxicam
<i>Otros</i>	Etodolaco Nimesulida Rofecoxib	Nabumetona Celecoxib

MECANISMO DE ACCIÓN

La mayoría de las acciones terapéuticas y de los efectos secundarios de los AINE están relacionadas con la inhibición de la actividad de las ciclooxigenasas y de la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos. Se sabe que existen al menos 2 ciclooxigenasas

con acciones diferentes: la isoforma COX-1, constitutiva, está presente en concentraciones estables en muchos tejidos y es responsable de la producción continua de PG para funciones fisiológicas, como la regulación del flujo sanguíneo renal, la excreción de sodio o la protección de la mucosa gástrica; la isoforma COX-2 es inducida en células migratorias (monocitos y macrófagos), células sinoviales y condrocitos por citocinas y otros estímulos inflamatorios. Todo esto sugiere que las acciones terapéuticas de los AINE se podrían deber a la inhibición de COX-2 y que los efectos indeseables se relacionarían con la inhibición de COX-1 (4,5).

En general, los AINE inhiben ambas enzimas o bien la COX-1 en mayor medida. En los últimos años se han comercializado AINE altamente selectivos de la COX-2 que en los estudios disponibles hasta el momento parecen tener una capacidad considerablemente más baja de producir lesiones gástricas. Dos de estos fármacos, el *celecoxib* y el *rofecoxib*, se han estudiado ampliamente y parecen ser 100 veces más selectivos en su capacidad de inhibir la COX-2 que los AINE actualmente disponibles, y algunos estudios apuntan a que la gastrotoxicidad que producen no es mayor que la del placebo. Sin embargo, todavía quedan algunas preguntas por resolver relacionadas con la propia actividad de la COX-2 que aconsejan prudencia frente al entusiasmo inicial tras la comercialización de estos nuevos AINE (6,7). Si la selectividad COX-2 realmente se traduce en una mayor seguridad clínica a largo plazo sólo se podrá determinar con ensayos clínicos controlados cuidadosamente diseñados y la comunicación metódica de reacciones adversas durante su utilización. En un próximo número de esta revista, se publicará una extensa revisión de los inhibidores de la COX-2.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AINE

La mayoría de los efectos adversos son leves, están relacionados con la dosis y desaparecen cuando se suspende el tratamiento. Puesto que en muchas ocasiones los AINE no pueden suspenderse (por ejemplo en los pacientes con artritis para que puedan mantener una calidad de vida aceptable) es de máxima importancia prevenir estos efectos en la medida de lo posible (Tabla II).

1) ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Las lesiones gastrointestinales leves (pirosis, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento) se producen en el 15-20% de los pacientes que toman AINE de forma crónica; además se producen erosiones y úlceras gástricas y/o duodenales que pueden ocasionar complicaciones graves por hemorragia o perforación. La lesión de la mucosa puede producir-

TABLA II
EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS
NO ESTEROIDEOS

SISTEMA	EFEECTO
<i>Gastrointestinal</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Úlcera péptica - Esofagitis - Ulceraciones del intestino delgado y del grueso - Colitis
<i>Renal</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal aguda reversible - Alteraciones del agua y de los electrolitos - Insuficiencia renal crónica - Nefritis intersticial - Síndrome nefrótico, cistitis
<i>Cardiovascular</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Exacerbación de la hipertensión arterial - Exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva - Exacerbación de la angina
<i>Hepático</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación de las transaminasas - Insuficiencia hepática fulminante
<i>Sistema nervioso central</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea, somnolencia - Alteraciones del comportamiento y confusión
<i>Hematológico</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia
<i>Otros</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Exacerbación de asma en pacientes con poliposis nasal - Rash cutáneo

se por dos efectos, uno *local*, dependiente del pH y del preparado que se utilice, y que puede minimizarse usando preparaciones con cubierta entérica, profármacos o reduciendo la acidez del medio con antagonistas de los receptores H₂ o inhibidores de la bomba de protones; y otro *sistémico* que se produce por inhibición de la síntesis de PG y puede producir úlceras gastroduodenales profundas y crónicas que pueden sangrar y perforarse. Esto quiere decir, que aunque un AINE se administre por vía parenteral, también puede producir úlceras gastroduodenales y sus complicaciones, especialmente cuando se administra de forma crónica.

Existen factores de riesgo que se asocian a la presencia úlcera gástrica inducida por AINE, como son: edad avanzada, antecedentes de úlcera péptica, intolerancia previa a AINE, consumo de tabaco, historia de alcoholismo y enfermedades graves concomitantes.

Aunque todos los AINE producen lesiones gástricas, se han publicado varios estudios que sugieren importantes diferencias en su capacidad gastrolesiva; parece que el *ibuprofeno* es el AINE menos gastrolesivo, seguido del *diclofenaco* y el *salsalato*; el *piroxicam* se

mostró como el más gastrolesivo en la mayoría de los trabajos, mientras que las conclusiones fueron contradictorias en relación al *ketoprofeno*, *indometacina* y *fenoprofeno*; el resto de los AINE se asoció a toxicidad intermedia. Estos resultados son consistentes con los estudios epidemiológicos disponibles y con las comunicaciones de reacciones adversas (8-10). No se ha demostrado que el paracetamol se asocie a lesión gastrointestinal. En cuanto a los inhibidores selectivos de la COX-2 las perspectivas son prometedoras, pero no se dispone todavía de datos suficientes.

2) ALTERACIONES RENALES

Mientras que el efecto de los AINE sobre el riñón sano es prácticamente despreciable, en los pacientes con hipovolemia, insuficiencia renal crónica, cirrosis o que reciben tratamiento con diuréticos se pueden producir alteraciones renales, siendo las más frecuentes la insuficiencia renal, la retención de sodio y la hipercalemia.

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como un rápido deterioro de la función renal con aumento de la creatinina sérica, disminución del filtrado glomerular y del aclaramiento de creatinina, edemas e hiperpotasemia. Para que se produzca deben coincidir altas dosis de AINE durante al menos una semana con un paciente susceptible. Los pacientes en mayor riesgo son los que necesitan del efecto vasodilatador de las PG para preservar su homeostasia renal, es decir, los que tienen insuficiencia cardíaca, renal o hepática, ascitis, hiperreninemia, hiperaldosteronemia, shock, sepsis, lupus eritematoso sistémico o ancianos (11-13). Aunque en un principio cualquier AINE podría producir IRA, parece que se asocian menos a esta alteración AAS, *ibuprofeno* y *naproxeno* (14,15). En lo que se refiere a la *retención de agua y sodio* ésta se produce en casi todos los consumidores de AINE, aunque sólo en el 3-5% hay edema periférico clínicamente significativo (11).

La nefritis intersticial aguda (NIA) es un proceso inflamatorio transitorio que se manifiesta por una reducción en el filtrado glomerular, IRA y retención de sodio y agua, y que puede producirse en cualquier momento del tratamiento con AINE. Los factores de riesgo de la NIA no están bien documentados aunque parece que podrían ser el sexo femenino y la edad avanzada (16,17). Los estudios disponibles hasta el momento sugieren que todos los AINE pueden potencialmente causar NIA.

3) HIPERSENSIBILIDAD

Las de carácter alérgico (angioedema y shock anafiláctico) son raras siendo más frecuentes las de

origen pseudoalérgico (rinorrea, vasodilatación facial y asma), que se producen en alrededor de un 1-2% de los que se tratan con estos fármacos. Las reacciones alérgicas se producen por grupos específicos (pirazolonas) y no son cruzadas con otros AINE; las pseudoalérgicas, sin embargo, puede producirlas cualquier AINE y son cruzadas entre ellos. Parece existir acuerdo en recomendar que en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los AINE es preferible utilizar salicilatos no acetilados o paracetamol.

4) REACCIONES HEMATOLÓGICAS

Aunque su incidencia es baja, es preciso tenerlas en cuenta dada su potencial gravedad. La mayoría están relacionadas con mecanismos inmunitarios, siendo las más importantes la agranulocitosis, la anemia aplásica, la trombocitopenia y la anemia hemolítica. Dado la bajísima frecuencia de presentación de estos efectos secundarios, es muy difícil establecer incidencias relativas para cada grupo de fármacos.

5) HEPATOTOXICIDAD

La hepatotoxicidad inducida por AINE es rara y generalmente leve; habitualmente se manifiesta como una elevación asintomática y transitoria de las enzimas hepáticas. Muy raramente se manifiesta como anorexia, astenia, náuseas, ictericia y prolongación del tiempo de hemorragia. Se puede producir hepatotoxicidad reversible en pacientes sanos o un empeoramiento de una patología hepática previa, como cirróticos, alcohólicos o antecedentes de hepatitis. La lesión histológica más frecuente es la hepatocelular, aunque también se puede producir colestasis, lesiones mixtas y esteatosis o cambios granulomatosos. Salvo en el caso del AAS, en el resto de los AINE parece ser que las lesiones tienen un carácter idiosincrático mediado por mecanismos inmunológicos o metabólicos. Al igual que sucede con la toxicidad gástrica o renal, la hepatotoxicidad parece estar relacionada con la inhibición de las PG (18,19). Aunque se puede producir hepatotoxicidad con cualquier AINE, el AAS a altas dosis parece producirla con más frecuencia.

INTERACCIONES DE LOS AINE CON OTROS MEDICAMENTOS DE USO FRECUENTE

Puesto que los AINE se prescriben con frecuencia a pacientes que reciben simultáneamente otros tratamientos farmacológicos, es importante tener en cuenta sus potenciales interacciones, la mayoría de las cuales se relacionan con los efectos antiplaquetarios y gastrointestinales de los AINE, con sus efectos sobre el túbulo renal y la eliminación renal de algunos medicamentos y con su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Corticoides: el consumo simultáneo de AINE y corticoides puede incrementar la incidencia de gastropatía como consecuencia de una mayor interferencia en la síntesis de PG. Esta combinación debería utilizarse con extrema precaución y hacer profilaxis de gastropatía con misoprostol (20).

Anticoagulantes orales (ACO): el riesgo de sangrado gastrointestinal se incrementa en los pacientes que toman simultáneamente AINE y ACO. Este riesgo parece ser mayor con el AAS. Como en el caso de los corticoides, debe tenerse cuidado en los pacientes que se tratan con ambos fármacos y administrar profilácticamente misoprostol.

Antihipertensivos: el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueantes y de los IECA se puede reducir cuando se administran AINE concomitantemente; esto se ha demostrado más claramente con la *indometacina* aunque podrían producirse alteraciones similares con otros AINE. Este efecto podría estar mediado por la inhibición de las PG inducida por los AINE (Tabla III).

TABLA III

EFFECTO DE LOS AINE SOBRE LOS MEDICAMENTOS MÁS PRESCRITOS EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

FARMACO	EFFECTO INDUCIDO POR LOS AINE
<i>IECA</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce el efecto antihipertensivo. - Disminuyen la capacidad de reducir la postcarga en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. - Inducen retención de sodio.
<i>Anticoagulantes</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhiben la agregación plaquetaria aumentando el riesgo de sangrado.
<i>Betabloqueantes</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Inducen retención de sodio.
<i>Digoxina</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Reducen el aclaramiento de creatinina aumentando la concentración plasmática de digoxina y el riesgo de toxicidad.
<i>Diuréticos</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Reducen el efecto natriurético y diurético. Pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca.

Diuréticos: la acción diurética, natriurética e hipotensora de la furosemida parece relacionarse con el incremento de las PG renales; por tanto, su acción podría verse reducida por la administración simultánea de AINE que inhibe la síntesis de PG. Los efectos clínicamente significativos de los AINE sobre la respuesta de las tiazidas son raros.

Insulina y antidiabéticos orales: los diabéticos pueden precisar ajuste de su dosis cuando se les prescribe además AAS o *fenilbutazona*. Los *salicilatos* a dosis moderada poseen efecto hipoglucemiante; los demás AINE parecen ser relativamente seguros en los diabéticos.

Uricosúricos: los pacientes con gota pueden precisar dosis más bajas de AINE al aumentar la concentración sérica de AINE por reducción de la excreción renal. La combinación con AAS a altas dosis puede producir hiperuricemia.

Litio: los AINE pueden alterar la concentración sérica de litio. El *ibuprofeno*, la *indometacina*, el *diclofenaco* y el *piroxicam* pueden reducir el aclaramiento renal e incrementar los niveles séricos de litio.

RECOMENDACIONES DE USO DE AINE EN PACIENTES CON MORBILIDAD ASOCIADA

La utilización de AINE debe ser especialmente cuidadosa en los pacientes con patología asociada, situación muy frecuente en los ancianos; en estos casos tanto las reacciones adversas como las interacciones de los AINE con los otros medicamentos pueden exacerbar los síntomas de las otras patologías y aumentar su morbilidad y mortalidad.

1) PACIENTES CON PATOLOGÍA GÁSTRICA

Los pacientes tratados con AINE que presentan un mayor riesgo de gastropatía grave (sangrado o perforación) son los que tienen patología gástrica concomitante y los que toman simultáneamente fármacos gastrolesivos. Se considera, por tanto, *pacientes de alto riesgo*:

- los que tienen antecedentes personales de úlcera
- los que presentan antecedentes de hemorragia digestiva o perforación relacionada con la toma de AINE
- los mayores de 60 años
- los que consumen AINE a dosis alta o de acción prolongada
- los que consumen simultáneamente anticoagulantes orales o corticoides

En estos pacientes se debería *evitar* la utilización de un AINE *siempre que sea posible* y en caso de ser necesario su administración se recomienda la utilización de tratamiento profiláctico. El misoprostol, un análogo de las prostaglandinas, ha demostrado reducir la incidencia de úlcera gástrica en un 50-90% y sus complicaciones cuando se administra junto al AINE a dosis de 800 µg/día durante 3 a 12 meses. La diarrea es un efecto secundario que se presenta en el 10-29% de los que toman la medicación. Parece que se tolera mejor si se empieza con dosis bajas (100 µg/día) y se

incrementan paulatinamente; no se ha podido determinar si dosis inferiores a 800 µg/día son también eficaces en la profilaxis de las úlceras gástricas (21, 3).

Los antagonistas de los receptores H₂ como la cimetidina, famotidina, ranitidina y los protectores de la mucosa como el sucralfato, no parecen prevenir la formación de úlceras gástricas inducidas por los AINE (22-26) que son las más frecuentes en estos pacientes. El omeprazol, se considera la alternativa de elección en los pacientes que no toleran el misoprostol o en los que éste está contraindicado (27, 28). La dispepsia se puede minimizar con la administración de comprimidos con cápsula entérica o tomando el fármaco con comida o antiácidos.

En cuanto a los pacientes infectados por *H. pylori* no hay acuerdo sobre los beneficios de su erradicación en la incidencia de la gastropatía por AINE (27, 29-32), pero en la práctica resulta difícil justificar la decisión de no tratar a los pacientes infectados que ya han desarrollado la úlcera.

En los pacientes que presenten síntomas gástricos durante el tratamiento con AINE se debe intentar la aproximación diagnóstica más precisa posible y administrar el tratamiento de elección en cada caso. En los pacientes que desarrollan una úlcera mientras toman un AINE, se debería sustituir el antiinflamatorio por paracetamol siempre que sea posible y limitar el uso de corticoides para facilitar la cicatrización de la úlcera; desde un punto de vista farmacológico, debería tratarse a estos pacientes con un antagonista-H₂, sucralfato o un inhibidor de la bomba de protones.

En general las **recomendaciones** actuales son:

- Siempre que sea posible se evitará la utilización de AINE. El *paracetamol* a dosis de 1g/6 horas, es el tratamiento de elección en el dolor leve-moderado sin componente inflamatorio importante. El *ibuprofeno* a dosis analgésica (400 mg/8 horas) y administrado durante el menor tiempo posible, es el AINE menos gastrolesivo y es una buena alternativa al paracetamol.
- En *pacientes de alto riesgo* (mayores de 65 años, antecedentes de úlcera péptica, uso concomitante de anticoagulantes o corticoides) en los que utilizar un AINE sea imprescindible, se recomienda la utilización de profiláctica de 800 µg diarios de misoprostol u omeprazol a dosis de 40 mg/día durante el tiempo que dure la administración del AINE.
- En los *pacientes de bajo riesgo* (los demás pacientes no incluidos en el epígrafe de «alto riesgo»), no está indicada la utilización de medicación con finalidad profiláctica.

- Los *pacientes infectados por H. pylori*, se podrían beneficiar del tratamiento erradicador (actualmente la terapia recomendada en nuestro medio es amoxicilina 1 g/12 horas o metronidazol 500 mg/12 horas más claritromicina 500 mg/12 horas y omeprazol 20 mg/12 horas o lansoprazol 30 mg/12 horas durante 7-14 días).

2) PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL ALTERADA

Los pacientes con función renal alterada en tratamiento con AINE pueden empeorar como consecuencia de la inhibición de la síntesis de PG. En el caso de los diabéticos, además, los AINE pueden desplazar de las uniones a las proteínas, pudiéndose producir una mayor actividad del fármaco y, por tanto, incrementar su capacidad hipoglucemiante. En los *ancianos diabéticos* se deberían realizar controles periódicos de creatinina sérica y de su aclaramiento. En los *pacientes* considerados *de riesgo* (insuficiencia cardiaca, cirrosis, enfermedad renal crónica, deshidratación y ancianos en general) deberían tomarse las mismas precauciones y administrarse los AINE a la dosis más baja posible.

3) PACIENTES CON ALTERACIONES HEPÁTICAS

Dado que la mayoría de los AINE son potencialmente hepatotóxicos, sería deseable monitorizar las enzimas hepáticas las primeras semanas de los tratamientos crónicos con AINE. Inicialmente una elevación de estas enzimas 2 veces por encima de la cifra basal, debería alertar sobre una posible hepatotoxicidad inducida por AINE. Si las enzimas aumentan progresivamente o hay signos o síntomas de enfermedad hepática, se debería suspender inmediatamente el tratamiento. Cuando se trata de pacientes con enfermedad hepática previa, debería suspenderse el tratamiento siempre que se produzca un empeoramiento de la situación basal del paciente mientras toma AINE (18).

4) PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben tomar los AINE con precaución. La disminución de la volemia asociada a insuficiencia cardiaca provoca la producción de PG renales en un intento de mantener la perfusión renal; cuando los AINE bloquean la producción de PG también se bloquea la vasodilatación compensadora, se retiene sodio y agua y se produce empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. Dado que los edemas periféricos se han descrito en alrededor del 35% de los pacientes que toman AINE (33), las precauciones deben extremarse en los pacientes ancianos en los que con frecuencia coexisten insuficiencia cardiaca y diabetes.

En un estudio caso-control publicado recientemente (34), se encontró que los ancianos tratados con AINE tienen el doble de riesgo de ser ingresados en

el hospital por insuficiencia cardiaca (OR: 2.1; IC 95% de 1.2-3.3) que los que no los toman; este riesgo se incrementó sustancialmente en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca (OR: 10.5; IC 95% de 2.5-44.9). Aunque estos resultados deben interpretarse con cautela debido a algunas limitaciones del diseño, los AINE se deben *utilizar con cuidado* en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca. Siempre se debería disponer de una creatinina basal y realizar una determinación de los niveles de creatinina y electrolitos dentro de los primeros 7 días de tratamiento.

Debe hacerse también un seguimiento cuidadoso de los pacientes que toman digoxina, dado que los AINE pueden reducir la función renal y por tanto, el aclaramiento de creatinina, lo que comporta riesgo de intoxicación digitalica.

5) PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

El principal mecanismo por el que los AINE incrementan la tensión arterial (TA) está en relación con la inhibición de la síntesis de PG, que produce un incremento de la reabsorción de sodio y retención de agua. Por un mecanismo similar, los AINE interactúan con todos los antihipertensivos que basen su mecanismo de acción en un incremento de las PG vasodilatadoras, tales como los diuréticos de asa, las tiazidas, los beta-bloqueantes, los bloqueantes alfa-adrenérgicos y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

Dos metaanálisis publicados recientemente muestran una fuerte correlación entre el consumo de AINE y la HTA, aunque no todos los AINE tienen la misma capacidad de incrementar la TA: *naproxeno*, *piroxicam* e *indometacina* parecen tener efectos hipertensivos moderados a corto plazo, especialmente en pacientes con elevación previa de la TA, mientras que otros AINE como *ibuprofeno*, *sulindaco*, y *AAS* no parecen afectar la sustancialmente (35,36).

Se recomienda monitorizar la TA de todos los pacientes que tomen AINE y diuréticos, beta-bloqueantes o IECA. Parece que los AINE pueden utilizarse con antagonistas del calcio y alfa-adrenérgicos sin que se produzcan alteraciones en las cifras de TA. Cuando se utilizan AINE en hipertensos con tratamiento farmacológico (IECA, beta-bloqueantes o diuréticos) y se pierde el control de la TA, se recomienda aumentar la dosis de antihipertensivos o, si el paciente no presenta contraindicaciones, cambiar el tratamiento a antagonistas del calcio o alfa-agonistas (37, 38).

Si durante el tratamiento con un AINE se pierde el control de la TA en un paciente que estaba previamente controlado, se debe considerar el sustituir el AINE por *paracetamol* o un *salsalato*, ya que estos medicamentos no inhiben la síntesis de PG.

En la Tabla III se muestran los principales efectos de los AINE sobre los medicamentos más frecuentemente utilizados en patología cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brooks PM, Day RO. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities. *New Engl J Med* 1991;324:1716-25.
2. Banco de Datos ECOM. Dirección General de Farmacia. Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. Silverstein FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs: the development of misoprostol from hypothesis to clinical practice. *Dig Dis Sci* 1998;43:447-58.
4. Frölich JC. Prostaglandin endoperoxide synthetase isoenzyme: clinical relevance of selective inhibitors. *Ann Rheumatol Dis* 1995; 54:942-3.
5. Brooks P, Emery P, Evans J, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of ciclooxigenase-1 and ciclooxigenase-2. *Br J Rheumatol* 1999; 38:779-88.
6. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Sing G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24):1888-98.
7. Sing G. Recent considerations in NSAID gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31s-8s.
8. Henry D, Lim L, García Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAID: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1998;312:1563-6.
9. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of NSAID. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115: 787-96.
10. Whelton A, Hamilton CW. NSAID drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.
11. Whelton A. Renal effects of over-the-counter analgesics. *J Clin Pharmacol* 1995;35:454-63.
12. Ruoff G. Management of pain in patients with multiple health problems. A guide for the practicing physician. *Am J Med* 1998;105(1B):53S-60S.
13. Kincaid-Smith P. Effects of non-narcotic analgesic on the kidney. *Drugs* 1986;32:109-28.
14. Stillman MT, Schlesinger PA. NSAID nephrotoxicity: should we be concern? *Arch Intern Med* 1990;150: 268-70.
15. Clive DM, Stoff JS. Medical progress: renal syndromes associated with NSAID. *N Engl J Med* 1984;310:563-72.
16. Brater DC. Clinical aspects of renal prostaglandins and NSAID therapy. *Sem Arthritis Rheum* 1988;17:17-22.
17. Rabinovitz M, Van Thiel DH. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(12):1696-1702.
18. Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am J Med* 1998; 105(1b):13s-19s.
19. Furts DE. Clinically important interactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with other medications. *J Rheumatol* 1988;15 (suppl 17):58-62.
20. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving NSAID. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
21. McCarthy DM. NSAID induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterol* 1989;96: 662-74.
22. Roth SH. Efficacy of antiacid therapy for NSAID induced symptomatic gastropathy. *Pract Gastroenterol* 1994;18:14-20.
23. Hudson N, Taha AS, Russell RI. Famotidine for healing and maintenance in NSAID-associated gastrointestinal ulceration. *Gastroenterol* 1997;112:1817-22.
24. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by NSAID. *N Engl J Med* 1996;334:1435-9.
25. Biljsma JWJ. Treatment of NSAID-induced gastrointestinal lesions with cimetidine: an international multicentre collaborative study. *Pharmacol Ther* 1988;2:85-96.
26. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L. Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with NSAID. *N Eng J Med* 1998;338:727-34.
27. Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994;96:274-81.
28. Chan FKL, Karrasch JA, Chung SCS. Randomised trial of eradication of H. pylori before NSAID therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.
29. Wilcox CM. Relationship between NSAID use, H. pylori and gastroduodenal mucosal injury. *Gastroenterol* 1997;113:S85-S89.
30. Bianchi-Porro G, Parente F, Imbesi V. Role of H. pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996;39:22-6.
31. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with NSAID. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
32. Yost JH, Morgan CJ. Cardiovascular effects of NSAIDs. *J Musculoskeletal Med* 1994;11:22-34.
33. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An unrecognized health problem. *Arch Intern Med* 2000;160(27):777-84.
34. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of NSAID on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
35. Johnson AG, Day RA. Do NSAID affect blood pressure? A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;121:289-300.
36. Oates JA. Antagonism of antihypertensives drug therapy by NSAID. *Hypertension* 1988;11(3):II4-6.
37. JNCV. The Fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993;153:154-83.