



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN
PACIENTES HIPERTENSOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

EDUARDO JUÁREZ HERRERA

TUTOR: C.D. HORACIO MOCTEZUMA MORÁN ENRÍQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios por permitirme llegar a esta etapa, sin él nada de esto sería posible.

A mis padres, por el apoyo incondicional que me brindan en todo momento, y que gracias a ellos es todo lo que tengo.

A mi hermano, gracias por su ayuda en todos los aspectos, muchas veces como paciente.

A todos aquellos integrantes de la familia que siempre me brindaron su apoyo cuando más lo necesitaba.

Al doctor Horacio Morán por ser partícipe en mi formación académica y su apoyo total en la realización de la tesina.

A todos los doctores que participaron en mi formación dentro de la facultad y a sus grandes enseñanzas y consejos que día tras día nos trasmitían.

A mis amigos, con los que compartí esta maravillosa experiencia.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



ÍNDICE

Introducción	6
Capítulo 1. Tensión arterial	9
1.1 Definición	9
1.2 Fisiología de la tensión arterial	9
Capítulo 2. Mecanismos reguladores que repercuten en la presión arterial	11
2.1 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	11
2.2 Catecolaminas	13
2.3 Metabolitos vasodilatadores	14
2.4 Sustancias secretadas por el endotelio	14
2.4.1 Prostaglandinas y Tromboxanos	14
2.4.2 Óxido Nítrico	15
2.4.3 Endotelinas	15
2.5 Hormonas circulantes que afectan el músculo liso vascular	15
2.5.1 Cininas	15
2.5.2 Hormonas Natriuréticas	16
2.6 Control neural en la vía del sistema simpático vasomotor	17
2.7 Sistema simpático vasodilatador	18
Capítulo 3. Hipertensión Arterial	18
3.1 Definición	18
3.2 Clasificación	18
3.3 Diagnóstico	19
3.4 Tratamiento	21
3.4.1 Tratamiento no farmacológico	21
3.4.2 Tratamiento farmacológico	22
3.4.2.1 Diuréticos	22



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



3.4.2.2	Betabloqueadores	22
3.4.2.3	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	22
3.4.2.4	Inhibidores directos de renina	23
3.4.2.5	Simpaticolíticos	23
3.4.2.6	Vasodilatadores	23
3.4.2.7	Antagonistas del calcio	24
3.4.2.8	Bloqueadores adrenérgicos alfa	24
3.4.3	Vacuna antihipertensiva	25
3.5	Complicaciones de Hipertensión	25
3.5.1	Arterioesclerosis	25
3.5.2	Cardiopatía Hipertensiva	26
3.5.3	Enfermedad Renal	26
3.5.4	Hipertensión Portal	26
Capítulo 4.	Prevalencia de hipertensión arterial en México	28
Capítulo 5.	Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos	31
5.1	Antecedentes	31
5.2	Aspectos generales	32
5.3	Efectos Farmacológicos	32
5.4	Mecanismo de Acción	33
5.4.1	COX-1	34
5.4.2	COX-2	34
5.4.3	COX-3	35
5.5	Farmacocinética	37
5.6	Farmacodinamia	38
5.7	Reacciones Adversas	40
Capítulo 6.	Interacción entre terapia Antihipertensiva y tratamiento con AINES	43
6.1	Interacciones Medicamentosas	43



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



6.2 Factores relacionados.....	44
6.3 Mecanismos de producción.....	45
6.3.1 Interacciones de carácter farmacéutico.....	45
6.3.2 Interacciones de carácter farmacocinético.....	45
6.3.3 Interacciones de carácter farmacodinámico.....	45
6.4 Interacción entre AINES y Antihipertensivos.....	46
Conclusiones.....	50
Bibliografía.....	52



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Introducción.

En pacientes hipertensos, el uso de Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES) selectivos y no selectivos se asocia a cifras de presión arterial más elevadas, lo cual parece ser debido a sus efectos renales y quizás vasculares.

Los AINES producen aumento de la retención hidrosalina, como consecuencia de la inhibición de las prostaglandinas renales que participan en la regulación de la función renal y tienen acción diurética y natriurética.

Esto es de importancia en pacientes mayores en donde la función renal es muy dependiente de la acción de estas prostaglandinas, que contrarrestan los efectos de la angiotensina II sobre distintos segmentos de la nefrona, manteniendo un equilibrio.

En la actualidad la cantidad de pacientes que padecen hipertensión arterial se ha incrementado, mostrando considerables cifras; a nivel mundial se estima que para el año 2025 habrá alrededor de 600 millones de hipertensos, mientras que en nuestro país refieren que 1:3 personas la padecen, estos números se deben principalmente a los hábitos que la sociedad esta desempeñando en la actualidad (alimentación, sedentarismo, estilo de vida, etc.).

Esta situación repercute en gran medida en la salud y en las actividades cotidianas de todas aquellas personas que presentan hipertensión, ya que muchas veces tienen que cambiar radicalmente todos sus hábitos para mantener bajo control a la hipertensión, por el contrario, en muchos casos el



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



paciente puede estar padeciendo esta patología y no percatarse de ello, debido a que la hipertensión no suele presentar síntomas, en la mayoría de ocasiones solo cuando se presenta una complicación derivada de esta enfermedad, es cuando se suele llegar a la detección de la misma.

El incremento de estas cifras, aumenta la posibilidad que dentro de la consulta dental sea más probable atender a pacientes hipertensos diagnosticados; y aquellos que la padecen y no lo saben, incluso el mismo odontólogo puede ayudar a la detección de la misma, ya que en el protocolo de atención dental debe de tomar signos vitales a todos sus pacientes, esto incluye la toma de presión arterial, identificando cambios o niveles anormales que esta pueda llegar a presentar.

El manejo de pacientes hipertensos en el consultorio dental, conlleva a que en todo momento se les brinde la atención necesaria, teniendo en cuenta la enfermedad que padecen y como tiene repercusiones dentro de la atención odontológica, desde tratamientos selectivos hasta tratamientos complejos, interacciones entre fármacos usados por el paciente y los prescritos en el consultorio.

Además, el hecho de asistir a recibir atención dental es motivo de situaciones de estrés en muchos pacientes, incluyendo a hipertensos; este tipo de situaciones incrementan los niveles de presión arterial mediante diversos mecanismos, por lo que el manejo del estrés dentro del consultorio dental para estos pacientes, tiene gran repercusión en el control de la hipertensión.

En odontología, el dolor desempeña un papel muy importante tanto en el paciente como en el tratamiento del mismo, ya que desgraciadamente el principal motivo por el cuál se acude a consulta dental, es el dolor. Esto



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



implica que el paciente hipertenso puede padecer dolor dental y acudir al odontólogo, por lo que es necesario conocer su manejo y tratamiento, la mayoría de las veces el dolor dental es solucionado con terapia farmacológica frecuentemente empleando farmacoterapia con AINES, que dentro de la odontología es uno de los grupos de medicamentos más empleados, pero desgraciadamente el odontólogo no dimensiona las reacciones adversas producidas por estos medicamentos, incluso llega a tener poco conocimiento acerca de interacciones que pueden llegar a presentarse con otras terapias que el paciente este llevando a cabo, por ejemplo, la interacción que puede presentarse con la terapia antihipertensiva.

Por desgracia el odontólogo dentro de sus prescripciones de analgésicos se limita a pocos medicamentos, y estos los prescribe en ocasiones sin restricciones a todo tipo de pacientes, pasando desapercibidas las diferentes reacciones que puedan llegar a presentarse en cada uno de ellos, se tiene que recordar que todo paciente es diferente y que cada uno, no reaccionará igual ante la misma medicación, teniendo en cuenta de igual forma alteraciones sistémicas como la hipertensión que puedan llegar a presentar, y debido a esto modificar la respuesta que se espera tras la prescripción de un medicamento.

Es conveniente conocer reacciones, interacciones o problemas que estos medicamentos lleguen a causar y de esta forma prevenir situaciones que puedan ser causantes de una urgencia.



Capítulo 1.- Tensión Arterial.

1.1 Definición.

La tensión arterial es la fuerza que ejerce el flujo de la sangre contra las paredes de las arterias, que se presenta en cada latido; la tensión se mide en milímetros de mercurio (mm/hg). La presión diastólica representa la resistencia total en reposo en el sistema arterial tras el paso de una fuerza pulsátil producida por la contracción del ventrículo izquierdo (latido), esta fuerza se modifica según el grado de elasticidad de las paredes vasculares. La presión sistólica consiste en la máxima presión en el momento de contracción ventricular.¹

1.2 Fisiología de la tensión arterial.

En el sistema del corazón y los vasos sanguíneos, la presión es proporcional a la cantidad de líquido bombeado, multiplicado por la resistencia al flujo dentro de los vasos.

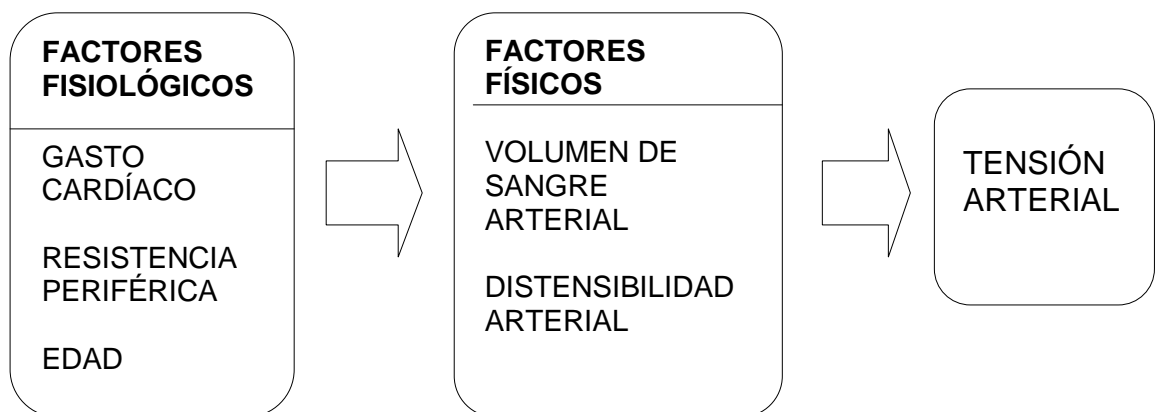
Esto significa que la presión arterial incrementa cuando aumenta el gasto cardíaco o cuando disminuye el diámetro de los vasos sanguíneos. Cabe mencionar que estos se distienden por la fuerza de la expulsión cardíaca durante la sístole y el tejido elástico permite que se recuperen durante la diástole,² el flujo en los vasos es laminar, es decir, que una capa inmediata muy delgada íntimamente pegada al vaso no se mueve, la siguiente se desplaza lentamente y la capa siguiente se mueve con mayor rapidez, al tener el flujo más rápido en el centro, este se da con suavidad y no genera sonido alguno; sin embargo, al acelerarlo se vuelve turbulento, llegando a un punto llamado velocidad crítica, aunado a esto, la constricción de los vasos sanguíneos produce un flujo más rápido en la región.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Los factores que determinan la presión arterial no pueden analizarse con mucha precisión, por lo que se dividen arbitrariamente en físicos y fisiológicos. En los primeros se considera el volumen sanguíneo y la distensibilidad arterial, mientras que en los fisiológicos se encuentran el gasto cardíaco, las resistencias periféricas y la edad.³ Esto se traduce en:



Los factores que determinan el flujo en un vaso sanguíneo corresponden a la diferencia de presión entre los dos extremos, la viscosidad de la sangre y el radio del vaso, esto explica en parte que el cambio de diámetro en vasos pequeños como los capilares produzca cambios significativos en la presión arterial.²

Además, esta puede verse modificada por diversos factores del propio organismo, que actúan como reguladores del sistema cardiovascular, entre estos encontramos: barorreceptores, autorregulación de los tejidos, sustancias secretadas por el endotelio, hormonas circulantes que afectan el músculo liso vascular, control neural en la vía del sistema simpático vasomotor y sistema simpático vasodilatador.²



Capítulo 2. Mecanismos reguladores que repercuten en la presión arterial.

Si se considera la naturaleza del sistema cardiovascular, como el encargado de conservar el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales, y como participa en la regulación de la presión arterial, es necesario mencionar múltiples mecanismos reguladores.

Estos ajustes se efectúan mediante la modificación en el gasto cardíaco, cambio en el diámetro de los vasos (especialmente en las arteriolas) y modificación en el contenido de sangre.

Cuando se habla de hipertensión es necesario mencionar que el calibre de los vasos es un factor determinante para esta; los cambios en el diámetro de los vasos tiene repercusión considerable en el aumento de la tensión arterial, un ejemplo de esto es el calibre de las arteriolas, que se regula de diferentes formas, entre ellas podemos mencionar: sistemas reguladores, metabolitos vasodilatadores producidos en tejidos, diversas sustancias vasorreguladoras producidas por células endoteliales, hormonas vasoactivas circulantes, sistemas de nervios vasomotores en vasos sanguíneos y corazón.²

2.1 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona contribuye a la regulación de la presión arterial por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y la capacidad de retención de sodio de la aldosterona.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



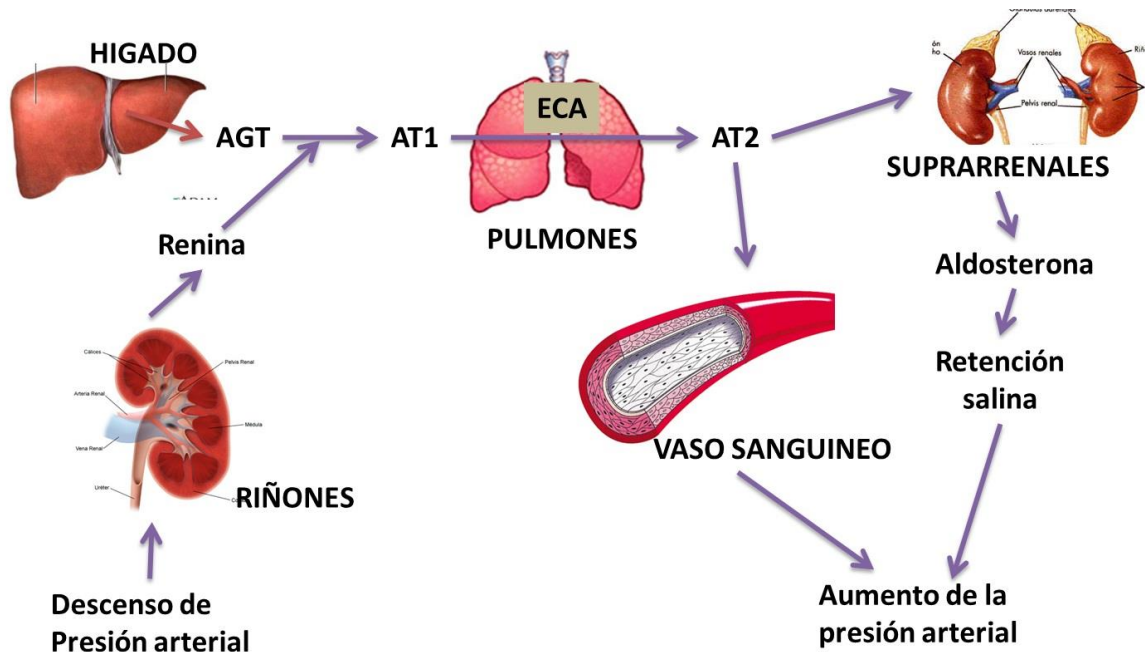
La renina es una enzima que se encuentra en la circulación y es sintetizada en segmentos de la arteria eferente renal (células yuxtaglomerulares). Se conocen tres estímulos primarios para la secreción de renina:

- Menor transporte de cloruro de sodio en la rama corta ascendente del asa de Henle.
- Disminución de la presión arterial o el estiramiento de la arteria aferente renal.
- Estimulación por parte del sistema nervioso simpático de las células reninógenas a través de adrenorreceptores.

La renina activa una vez liberada en la circulación, desdobra un sustrato el angiotensinógeno para formar la angiotensina I, y esta a través de una enzima convertidora que es predominante en la circulación pulmonar, se transforma en angiotensina II, una sustancia presora potente que es el principal factor trópico de la secreción de aldosterona por parte de las suprarrenales. La aldosterona es un potente mineralocorticoide que aumenta la resorción de sodio por los conductos de epitelio en la superficie del conducto colector de la corteza de los riñones.^{4 5}

Aunque el origen de la renina es siempre renal, su precursor, la prorenina se puede sintetizar en otros sitios como el hígado, la suprarrenal, la aorta, el corazón o los testículos.⁵ Fig 1

Figura 1. Participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la regulación de la presión arterial.



FUENTE: http://www.sebbm.es/archivos_tinymce/septiembre2013_felixgomez_2.pdf http://www.sebbm.es/archivos_tinymce/septiembre2013_felixgomez_2.pdf

2.2 Catecolaminas.

Dentro de estas sustancias encontramos a tres catecolaminas endógenas que son: noradrenalina, adrenalina y dopamina, las cuales son importantes en la regulación cardiovascular tónica y física.

La noradrenalina y la adrenalina son agonistas de todos los subtipos de receptores adrenérgicos que a su vez se dividen en alfa y beta, y estos a su vez se subdividen en α_1 , α_2 , β_1 y β_2 .

Los receptores α_1 están situados en las células en músculo de fibra lisa y desencadenan la vasoconstricción; los receptores α_2 al ser activados inhiben la síntesis ulterior de noradrenalina.



La activación de receptores β_1 estimula la rapidez y fuerza de la contracción cardiaca, aumentando de esta forma el gasto cardíaco; por su parte los receptores β_2 al ser activados por la adrenalina relaja el músculo de fibra lisa en vasos y ocasiona vasodilatación.⁴

2.3 Metabolitos vasodilatadores.

Diversos tejidos activos producen sustancias que dilatan los vasos que suministran, asegurando mantener una adecuada presión e irrigación para desempeñar sus actividades tisulares. Entre estos metabolitos se encuentran CO_2 , K^+ , y la adenosina, que provocan una dilatación en los vasos, el aumento de la temperatura y la disminución del PH teniendo también efecto vasodilatador.²

2.4 Sustancias secretadas por el endotelio.

Los vasos sanguíneos están recubiertos por una capa de células endoteliales, las cuales, tienen una importante participación en la producción de sustancias vasoactivas, que actúan generalmente en una modalidad parácrina y regular así el tono vascular y por ende la tensión arterial.

Entre estas sustancias encontramos a las prostaglandinas como la prostaciclina, tromboxanos, óxido nítrico y las endotelinas.

2.4.1 Prostaglandinas y Tromboxanos.

La prostaciclina se produce por las células endoteliales y el tromboxano A_2 por las plaquetas, a partir del precursor común el ácido araquidónico. El tromboxano promueve la vasoconstricción mientras que la prostaciclina produce vasodilatación. Existe un equilibrio entre ambas y sus funciones correspondientes.²



2.4.2 Óxido Nítrico.

Fue el primer agente vasodilatador que se conoció, primeramente con el nombre de factor relajante derivado del endotelio (EDRF), pero actualmente se conoce como óxido nítrico (ON), se le atribuye la función de ser el principal regulador local del flujo sanguíneo. Su amplia participación en la regulación del sistema vascular se indica por el hecho de que la infusión de aminoácidos análogos de la arginina inhibidores de la sintetasa de ON, producen un aumento de la presión arterial, de esta manera actúa de forma crónica para conservar la dilatación del sistema vascular y si esta se pierde existe un mayor riesgo de hipertensión.²

2.4.3 Endotelinas.

Las endotelinas son otro grupo de sustancias producidas por las células endoteliales, que participan en la vasoconstricción, dentro de estas la de mayor importancia es la endotelina 1. Esta se difunde hacia el músculo liso participando así en la vasoconstricción del mismo y es considerado el principal vasoconstrictor conocido hasta ahora.²

2.5 Hormonas circulantes que afectan el músculo liso vascular.

2.5.1 Cininas.

Las cininas son dos polipéptidos interrelacionados denominados bradicinina y lisilbradicinina, esta última por metabolismo se convierte a cininasa II que junto con la enzima convertidora de angiotensina (IECA) constituyen una misma enzima, de manera que la inhibición de esta en tratamiento antihipertensivo incrementa las cininas plasmáticas y tisulares.



2.5.2 Hormonas Natriuréticas.

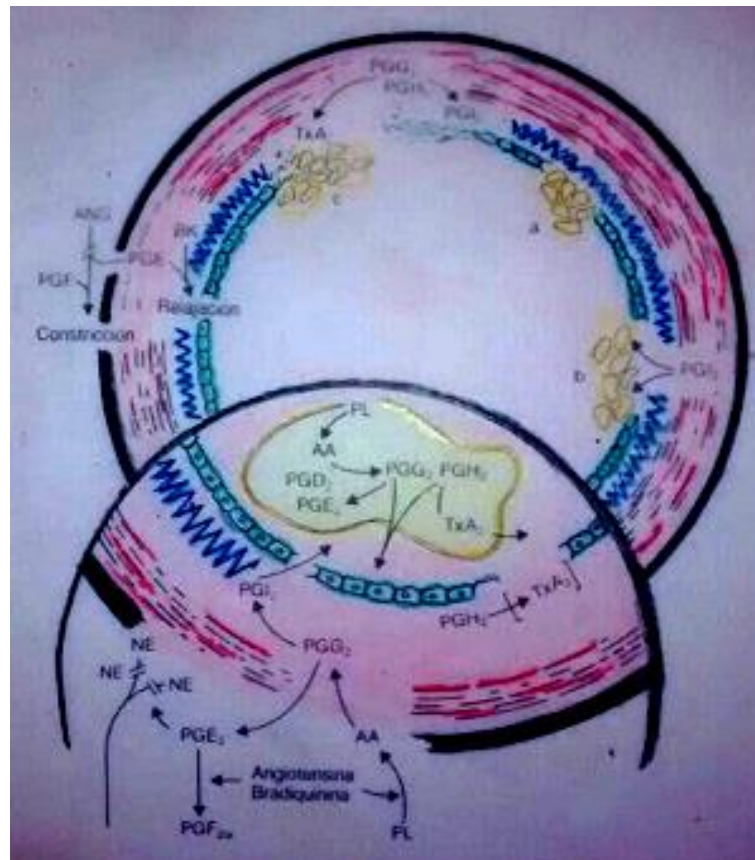
Son péptidos secretados durante el estiramiento de los miocitos de la aurícula, son liberados como una respuesta al aumento de la presión arterial, poseen una acción vasodilatadora pero algunos de ellos actúan mejor sobre las venas a diferencia de las arteriolas. Existe además la ouabaína, una hormona secretada por las glándulas suprarrenales que incrementa la presión arterial en vez de disminuirla.²

Su repercusión en el control de la presión arterial se atribuye a efectos en diversos sistemas, en el riñón dilata la arteria aferente glomerular, contrayendo la arteria eferente glomerular. Esto, aumenta la presión en los capilares glomerulares, lo que incrementa la filtración glomerular, produciendo una mayor secreción de sodio y agua.

Aumenta el flujo sanguíneo a través de los vasos rectos que eliminarán los solutos (NaCl y urea) del intersticio medular. La baja osmolaridad del intersticio medular conduce a una menor reabsorción del líquido tubular y a un aumento de la excreción. Además, inhibe la secreción de renina, lo cual, provoca que el sistema renina-angiotensina deje de actuar, reduce la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y disminuye la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal.

Dentro del sistema cardiovascular, relaja el músculo liso vascular en las arterias y venas debido a la inhibición de los efectos de las catecolaminas.⁶ Fig. 2

Figura 2. Participación de vasoconstrictores y vasodilatadores en vasos sanguíneos.



Fuente: Sodeman W.A. Sodeman T.M. Fisiopatología Clínica. 7ª ed. México. Interamericana. 1988

2.6 Control neural en la vía del sistema simpático vasomotor.

El control de la tensión arterial también puede lograrse mediante nervios simpáticos vasomotores, noradrenérgicos y en algunos casos colinérgicos hacia las arteriolas.

La descarga de los nervios vasomotores noradrenérgicos produce constricción de las arteriolas inervadas por dichos nervios, y con la descarga general en vez de local, se presenta un incremento en la presión arterial. Además, la descarga de los nervios simpáticos noradrenérgicos que inervan al corazón incrementa la presión de igual forma, esto al aumentar la fuerza, frecuencia de la contracción cardíaca, y



el volumen por latido y el gasto cardíaco. Este tipo de impulso también inhibe el efecto de la estimulación vagal, la cual normalmente baja el ritmo del corazón y disminuye el gasto cardíaco.²

2.7 Sistema simpático vasodilatador.

El sistema simpático vasodilatador consiste en neuronas anatómicamente simpáticas, pero colinérgicas, que inervan los vasos sanguíneos en el músculo esquelético. Este sistema se activa en una vía que pasa sin interrupción por el hipotálamo y el bulbo raquídeo, proveniente de la corteza cerebral hasta el cordón gris intermedio lateral de la medula espinal.²

Capítulo 3. Hipertensión Arterial.

3.1 Definición.

La hipertensión es la elevación sostenida de la presión arterial, por arriba de 140 mm/Hg la sistólica y de 90 mm/Hg la diastólica, lo que implica que se efectúe mayor trabajo en el corazón y una mayor fuerza ejercida hacia los vasos sanguíneos.

3.2 Clasificación.

Se clasifica en dos grandes grupos: esencial y secundaria.

Hipertensión esencial.

Es el término que se aplica cuando no puede identificarse una causa en específico.



Hipertensión secundaria.

Es aquella que se presenta cuando la elevación de la presión es debida a una causa conocida, y tiende a corregirse al tratar al agente causante.⁷

3.3 Diagnóstico.

La hipertensión se identifica con la medición en repetidas ocasiones de la tensión arterial; el diagnóstico se suele establecer tras encontrar datos superiores a los 140 mm/hg en la presión sistólica y 90 mm/hg en la presión diastólica en más de dos tomas, realizadas en reposo y con horarios diferentes, dentro de un ambiente tranquilo y silencioso como sea posible. Como la presión arterial es muy variable, se recomienda medir en distintas ocasiones en un periodo de varias semanas, incluso meses, con un intervalo de 30 a 45 minutos⁶, antes de establecer el diagnóstico, a menos que la elevación sea extrema o se acompañe de fuertes síntomas.⁷

Se presume que durante las primeras horas de la mañana las cifras de presión arterial suelen ser más elevadas que las que se presentan durante el día; por el contrario durante la noche suelen encontrarse datos más bajos, por lo que se recomienda tomar datos durante el transcurso del día para establecer un promedio en las mediciones.⁸

Cabe mencionar que la hipertensión no suele presentar síntomas clínicos, debido a que la elevación progresiva de la tensión arterial no es notoria para el organismo, hasta que desencadena complicaciones visibles clínicamente. Aunque en ocasiones algunos pacientes pueden manifestar síntomas que pueden indicar aumentos de la presión arterial.^{8,9} (Tabla 1)



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



SINTOMAS RELACIONADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL.	
HIPERTENSIÓN PRIMARIA.	CRISIS HIPERTENSIVA.
<ul style="list-style-type: none"> Mareos. Cefaleas. Visión borrosa. Fatiga. 	<ul style="list-style-type: none"> Confusión. Visión borrosa. Tinitus. Nauseas. Vómitos. Dolor en el pecho. Sudoración excesiva. Epistaxis.

Tabla 1. Síntomas relacionados con Hipertensión arterial.

Una vez que se sospeche de hipertensión arterial se debe realizar una profunda anamnesis para tratar de identificar factores, signos o síntomas que nos aportarán más información acerca de su condición y si fuese el caso de una hipertensión secundaria establecer un probable origen. Esto ayudará a definir la condición en la que se encuentra el paciente, su nivel de afectación y el tratamiento más adecuado para su padecimiento.

De acuerdo con la NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Se clasifica a la hipertensión con fines clínicos de la siguiente forma:

CATEGORÍA PA	NORMOTENSIÓN O HTA CONTROLADA			HTA		
	ÓPTIMA	NORMAL	N-ALTA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
PAS, mmHg	< 120	120-129	130-139	140-159	160-179	≥ 180
PAD, mmHg	y < 80	o 80-84	o 85-89	o 90-99	o 100-109	o ≥ 110
	↓ Normal**	↓ Prehipertensión**		↓ Estadio 1**	↓ Estadio 2**	

Donde

PA: presión arterial PAS: presión arterial sistólica PAD: presión arterial diastólica.



3.4 Tratamiento.

La toma de decisión para iniciar un tratamiento antihipertensivo esta basada en el grado de elevación de la presión arterial y en el riesgo cardiovascular que pueda presentarse.¹⁰

3.4.1 Tratamiento no farmacológico.

Las medidas no farmacológicas van dirigidas a cambiar el estilo de vida y deben ser instauradas en todos los pacientes hipertensos y en aquellos en los que se considera con alto riesgo de desarrollar hipertensión. También debe incluirse el realizar ejercicio físico y la disminución del consumo de sodio;¹¹ estas se indican como tratamiento de inicio o como complemento al tratamiento farmacológico antihipertensivo. El propósito de estas medidas es el de reducir y prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Existen infinidad de dificultades para que los pacientes acepten de primera vez la reducción de la ingesta de sal y más problema aún el mantenerla a largo plazo, por lo que se intenta realizar esfuerzos coordinados por parte de fabricantes de alimentos y bebidas elaborados para reducir la cantidad de sodio en sus productos, ya que estos representan la mayor parte del consumo actual.¹²

La restricción estricta en la dieta presenta ventajas indiscutibles durante el tratamiento, entre estas encontramos: efecto antihipertensivo inherente, reducción de la pérdida de potasio producida por los diuréticos y potenciación del efecto antihipertensivo de la mayoría de los fármacos hipotensores, excepto los calcioangonistas, que ya poseen un efecto natriurético intrínseco, la potencialización del efecto antihipertensivo



permite emplear dosis más bajas, reduciendo así la aparición de efectos adversos.¹²

3.4.2 Tratamiento farmacológico.

En los casos en los que las modificaciones del estilo de vida son insuficientes por si mismas, se suele iniciar un tratamiento farmacológico.

3.4.2.1 Diuréticos.

Inhiben la bomba de sodio y cloruro en la porción distal del túbulo contorneado y con ello aumenta la extracción de sodio; a largo plazo también pueden actuar como vasodilatadores, tienen un mejor efecto hipotensor si son combinados con bloqueadores beta, IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina.

3.4.2.2 Betabloqueadores.

Los fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos B₁ disminuyen la presión sanguínea al reducir y lentificar la frecuencia cardíaca y disminuir la contractibilidad del corazón.

3.4.2.3 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Otros medicamentos empleados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Desde la introducción de los IECA en la década de los 80's se demostró su efectividad para el tratamiento de la hipertensión arterial, su función radica en inhibir la conversión de angiotensina I en angiotensina II, aumentando los niveles de bradicinina y reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático.⁴



Los efectos de los IECA no solo se deben a la inhibición de la síntesis de angiotensina, sino también a un aumento de la disponibilidad de bradicinina que participa en la liberación de óxido nítrico y PGI, vasodilatadores producidos por las células endoteliales. Estos son mediadores de los efectos de los IECA, y el tratamiento con estos fármacos aumentan la vasodilatación dependiente de óxido nítrico en pacientes hipertensos. Es por ello que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras y natriuréticas como consecuencia de la administración de AINES puede reducir los efectos de los IECA y los receptores de angiotensina.¹³

3.4.2.4 Inhibidores directos de renina.

Recientemente se ha introducido en la terapéutica un nuevo grupo de medicamentos, los inhibidores directos de renina (IDR); su mecanismo de acción consiste en ocupar el sitio activo de la renina, lo que impide que el angiotensinogeno lo haga, de esta forma impide la síntesis de angiotensina I.

3.4.2.5 Simpaticolíticos.

Los agonistas α_2 disminuyen la resistencia periférica al inhibir la corriente simpática de salida. Son de gran utilidad en aquellos pacientes que presentan grandes variaciones en la presión arterial, debido a la denervación de los baroreceptores

3.4.2.6 Vasodilatadores.

Disminuyen la resistencia periférica y de manera concomitante activan mecanismos que protegen la presión arterial, en particular el sistema



nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la retención de sodio.

3.4.2.7 Antagonistas del calcio.

Los antagonistas de calcio inhiben la difusión de Ca^{2+} en las células musculares lisas vasculares, causando vasodilatación y disminuyendo la resistencia periférica.

3.4.2.8 Bloqueadores adrenérgicos alfa.

A nivel postsináptico estos fármacos disminuyen la presión arterial al aminorar la resistencia vascular periférica.⁴

En diversas situaciones el tratamiento con un solo antihipertensivo no es suficiente, por lo que la terapia de combinación se hace necesaria, especialmente en casos en los que se presentan cifras muy elevadas, largo tiempo de evolución, diabéticos o con enfermedad vascular más avanzada.

Con este tipo de tratamiento combinado, se producen reducciones en las cifras de presión arterial mayores a las esperadas, además las asociaciones alargan la duración del efecto antihipertensivo y permiten la reducción de las dosis y mejora el cumplimiento terapéutico.

Una ventaja de esta terapia es disminuir los efectos colaterales y aumentar su eficacia; en estas combinaciones encontramos a los IECA junto con los antagonistas del calcio, esta alternativa reduce de manera significativa la morbimortalidad.



Los antagonistas del calcio presentan efectos beneficiosos en la función renal en comparación con diuréticos y IECAS, disminuyendo así la probabilidad de complicaciones renales de gran importancia en hipertensión.¹⁴

3.4.3. Vacuna antihipertensiva.

Uno de los tratamientos innovadores para la HTA podría ser la utilización de vacunas que actúan generando anticuerpos frente a sustancias vasoactivas que repercutieran en cifras tensionales. Los primeros ensayos clínicos mostrados se realizaron con vacunas que producen anticuerpos frente a la Angiotensina II y reduce los niveles sostenidos de presión arterial. El compuesto utilizado fue CYT006-AngQb, que tras administrarse se obtuvo reducción de la presión arterial sistólica de

9mm/hg y de 4 mm/hg en la diastólica; los anticuerpos generados tienen una vida media de 17 semanas, tiempo que fue mayor, en comparación con cualquier fármaco antihipertensivo.⁵

3.5 Complicaciones de Hipertensión.

3.5.1 Arteriosclerosis.

Cuando los vasos sanguíneos están sujetos a un aumento de presión mantenido, responden engrosándose, lo que los hace menos flexibles. En estas arterias se fijan con facilidad las grasas que circulan en exceso en la sangre. A nivel de las arterias renales, la arteriosclerosis hace que llegue menos flujo, y estos órganos responden liberando renina, que a su vez causa un aumento de la presión arterial. Esto exagera la hipertensión y causa aún más daño sobre los vasos sanguíneos.



3.5.2 Cardiopatía Hipertensiva.

Cuando la arteriosclerosis afecta a los vasos que alimentan el músculo cardíaco, el corazón se ve obligado a trabajar más para mantener el flujo sanguíneo en los tejidos. En algunos casos lo hace aumentando de tamaño, con una hipertrofia de este músculo, haciéndose más rígido y menos eficaz. El resultado final puede ser la insuficiencia cardíaca congestiva: el corazón se queda atrás en el bombeo de lo que la sangre circulante necesita, y los líquidos se estancan en todo el organismo.

3.5.3 Enfermedad renal.

La quinta parte de la sangre bombeada por el corazón va a los riñones. Estos filtran los productos de deshecho y ayudan a mantener los valores químicos adecuados. También controlan el balance de ácidos, sales, y agua.

Los riñones son especialmente sensibles a las variaciones en el flujo sanguíneo que resultan de la HTA y de sus complicaciones. No pueden funcionar bien si este decrece, así que la disminución de este hace que secreten más renina, subiendo la presión en un intento de restaurar un equilibrio. Sin embargo, en última instancia, lo que se produce es un círculo vicioso que termina en más hipertensión y mala función renal, hasta llegar al fallo renal.

3.5.4 Hipertensión Portal.

La hipertensión portal, (HTP) se define como una presión arterial anormalmente alta en vasos de gran calibre que llevan la sangre desde el intestino al hígado.

Este aumento sostenido de la presión portal provoca la formación de una extensa red de vasos colaterales que intentan descomprimir el sistema,



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



derivando parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica sin pasar por el hígado; la presión portal puede aumentar como consecuencia de un aumento del flujo portal, un aumento en la resistencia vascular intrahepática o una combinación de ambos.

En la actualidad, se conoce que este aumento no sólo se debe a lo anteriormente citado, sino también a un componente dinámico debido al incremento reversible del tono sinusoidal, con el resultado de un desequilibrio entre los estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores.

Estudios recientes han demostrado que existe un déficit en la producción de óxido nítrico en el hígado cirrótico, y éste parece ser el principal factor, pero otras sustancias vasoactivas que parecen influir en el tono vascular intrahepático y que contribuyen al aumento de la presión portal son vasoconstrictores como endotelina-1, noradrenalina, angiotensina II, leucotrienos y tromboxano A y vasodilatadores como monóxido de carbono y prostaciclina.

La teoría más aceptada para explicar el desarrollo de las alteraciones circulatorias es la de vasodilatación arterial. La HTP induciría un aumento de la síntesis de factores vasodilatadores en el territorio esplácnico, que produciría una vasodilatación arteriolar a este nivel.¹⁵

Aunque la hipertensión portal es la principal complicación de la cirrosis hepática, los niveles altos de HTA pueden alterar los mecanismos en este órgano.



Capítulo 4. Prevalencia de hipertensión arterial en México.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la hipertensión arterial (HTA), causa la muerte de 7.5 millones de personas y representan 12.8% del total de las muertes; además, señala que 1:3 adultos tiene la presión alta. ¹⁶

En México, las enfermedades crónicas degenerativas han sido caracterizadas epidemiológicamente a partir de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (ENSANUT) de los años 2000 a 2012.

Ésta es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal, que son importantes causas de mortalidad en nuestro país. Las complicaciones de la hipertensión se relacionan directamente con la magnitud del aumento de la tensión arterial y el tiempo de evolución.

El tratamiento temprano tiene importantes beneficios en términos de prevención de complicaciones, así como menor riesgo de mortalidad. En tan solo seis años, entre 2000 y 2006, la prevalencia de hipertensión incrementó 19% hasta afectar a 1 de cada 3 adultos mexicanos (31%). Además, de los adultos previamente diagnosticados únicamente 39% recibía tratamiento. ¹⁶

Sin embargo, la incidencia de HTA disminuyó de 7 casos nuevos por cada mil habitantes de 15 años y más, a 6 casos de 2006 a 2010 datos que podrían contrastar con los datos obtenidos en estudios anteriores.

Entre los factores que se han identificado y que contribuyen a la aparición de hipertensión, diversos estudios citan gran variedad de ellos, algunos pueden mantenerse bajo control, y otros sobre los cuales no puede realizarse acción alguna. (Tabla 2)



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Factores modificables	Factores hereditarios
<ul style="list-style-type: none"> • Alta ingesta de sodio • Dieta elevada en grasas • Tabaquismo • Inactividad física • Obesidad* 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Predisposición genética • Enfermedades crónico degenerativas • Obesidad*
*Se considera en ambos grupos ya que puede ser de origen multifactorial.	

Tabla 2. Principales factores predisponentes para el desarrollo de hipertensión arterial

Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control. México. 2012

La prevalencia de hipertensión arterial varía de acuerdo con regiones, localidades y nivel socioeconómico, y esto pudo ser observada en la ENSANUT 2012 donde se registró una prevalencia significativa en ciertas regiones de México. (Tabla 3)

Región principal del país		Nivel socioeconómico		Tipo de localidad	
Norte	36%	Alto	31%	Urbana	31%
Sur	28%	Bajo	29%	Rural	29%

Tabla 3. Prevalencia de hipertensión arterial de acuerdo a regiones, localidades y nivel socioeconómico de mayor interés en México.

Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control. México. 2012

Los adultos con mayor vulnerabilidad y pobreza presentan prevalencias más bajas de hipertensión en el ámbito nacional y son los grupos que tienen en un mayor porcentaje de la misma controlada. Esta menor prevalencia y mayor porcentaje de control puede estar atribuido a que

estos mismos grupos tienen menor prevalencia de obesidad, tabaquismo y consumo de sodio, factores causales de la hipertensión y que complican su control, mientras que presentan menos tiempo de actividad sedentaria.

De los adultos que son diagnosticados por un médico, solo 73% reciben tratamiento farmacológico y menos de la mitad de éstos tiene la enfermedad bajo control.¹⁷

La presencia de hipertensión es factor importante para propiciar otras enfermedades, una de las más importantes son las renales, estas pueden ser consecuencia de una hipertensión arterial, en el gráfico se muestran por rango de edad la prevalencia de complicaciones debidas a hipertensión. (Gráfico 1)

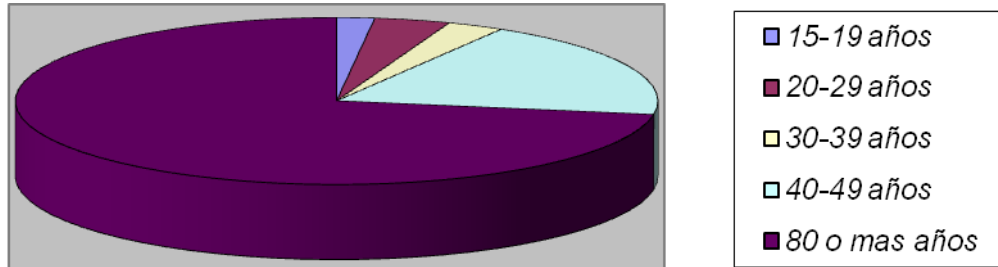


Gráfico 1: Prevalencia de complicaciones de hipertensión de acuerdo a la edad en México.

Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.

Para hablar de mortalidad en pacientes con presencia de hipertensión, el análisis está enfocado a las muertes asociadas con las complicaciones que esta pudiera llegar a ocasionar, por eso se ve como un factor de riesgo y no como causal de la muerte.



Del total de personas con trastornos hipertensivos en México, 34 de cada 100 fallecen por enfermedades renales relacionadas, además del total de mujeres que fallecen por trastornos relacionados con la hipertensión, 34 de cada 100 mueren por hipertensión esencial y 32 por enfermedad cardíaca hipertensiva; entre los hombres hipertensos de 15 años y más, la principal causa de muerte son las enfermedades renales hipertensivas.¹⁷

Capítulo 5. Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos.

5.1 Antecedentes.

Desde la antigüedad el ser humano ha buscado innumerables formas para atenuar sufrimientos, preservar su estado de salud y mantener la vida.

Esto desde la descripción de la triada propuesta por Aulo Cornelio Celso (25 a.C.-50 a.C.) de dolor, calor y tumor, posteriormente añadiéndose la pérdida de la función, estos síntomas son considerados en la mayoría de las enfermedades, anunciando la existencia de alteraciones. Esto propició la búsqueda de sustancias que disminuyeran estas manifestaciones de alarma con las que cuenta el organismo; de igual forma se pretendía conocer factores que desencadenaban estos, tratando así de corregirlos, actualmente esto constituye la razón principal del porque se consumen medicamentos y de las consultas médicas.

Uno de estos síntomas, el dolor, es considerado por la Asociación Internacional para el Estudio y tratamiento del Dolor (IASP por sus siglas en inglés), como una experiencia sensorial y emocional displacentera asociada a daño real o potencial o descrito en términos de ese daño.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Con el avance en el conocimiento sobre los mecanismos y factores que desencadenan el dolor, se desarrollaron fármacos que tratan a este síntoma; dentro de estos medicamentos destaca el grupo de analgésicos conocidos como AINES.¹⁸

5.2 Aspectos generales.

Los AINES son un grupo de medicamentos que pertenecen a diversas clases químicas y de origen diferente. Por contraposición a los opiáceos, son conocidos también como analgésicos menores, porque son usados clínicamente para el manejo del dolor de baja a mediana intensidad; en otras ocasiones suele emplearse como antipirético o como antiinflamatorios.¹⁸

5.3 Efectos Farmacológicos.

Todos los AINES comparten la mayoría de los efectos que producen a excepción del paracetamol que no es antiinflamatorio,^{19,20} entre los que encontramos:

- Efecto antipirético.
- Efecto analgésico.
- Efecto antiinflamatorio.
- Efecto antiplaquetario.

Los AINES ocasionan un alivio de los síntomas dolorosos y de inflamación en problemas articulares; de igual forma son usados también en procesos inflamatorios agudos como fracturas, esguinces y traumas relacionados con el desarrollo de actividad física, así como también para



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



aliviar el dolor postoperatorio dental y el producido por cefaleas y migraña.²¹

Debido a su utilidad terapéutica son uno de los grupos más frecuentemente usados en odontología, (en la siguiente tabla aparecen los más utilizados) (Tabla 4).

AINES MAS EMPLEADOS EN ODONTOLOGÍA.	
Salicilatos.	Ácido Acetilsalicílico. Diflunisal.
Derivados de pirazonas.	Metamizol. Fenilbutazona.
Derivados de ácido propiónico.	Naproxeno. Ibuprofeno Ketoprofeno . Flurbiprofeno
Derivados de para aminofenol.	Acetaminofen o paracetamol Fenilbutazona.
Derivados del ácido acético	Ketorolaco Etodolaco Tolmentin Diclofenaco
Sulfoanilida.	Nimesulide.
Oxicanos.	Piroxicam. Tenoxicam Meloxicam.
Coxibs.	Celecoxib. Valdecoxib. Parecoxib. Etoricoxib.
Clonixinato de Lisina.	

Tabla 4. AINES más empleados en Odontología.²²

5.4 Mecanismo de Acción.

Para que estos medicamentos produzcan su efecto en el organismo, interfieren dentro de procesos que éste realiza, de esta forma inhiben o disminuyen los resultados.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



El mecanismo de acción de los AINES consiste en el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, al inhibir isoformas de ciclooxigenasa (COX), que es una enzima presente en las células que es la precursora de la aparición del dolor; estos medicamentos bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico que es el sustrato para la producción de prostaglandinas y tromboxanos.²⁰

Cuando determinados estímulos (traumatismos, enzimas lisosomales liberadas por leucocitos en la inflamación) alteran las membranas celulares, la fosfolipasa A2 actúa sobre los fosfolípidos de membrana y libera ácido araquidónico.²³

Existen tres isoformas principales de ciclooxigenasa, COX1, COX2 y recientemente descubierta COX3.

5.4.1 COX-1.

Es la isoforma constitutiva de la enzima que se expresa en la mayoría de los tejidos incluyendo a las plaquetas; su función radica en el mantenimiento de la homeostasis tisular.

De igual forma participa en la producción de prostaciclina que interfiere en la producción de moco gástrico protector y en la función renal mediada por prostaglandinas.²²

5.4.2 COX-2.

Se encuentra en cantidades menores en los tejidos, pero su concentración aumenta en respuesta a estímulos inflamatorios por lo que es tendiente a facilitar la respuesta inflamatoria.^{19,21}

La inhibición de esta isoforma estimula la proagregación plaquetaria y la vasoconstricción. ²³

La COX-2 se expresa inductivamente entre 2-4 horas después de un trauma. En odontología esta reacción se observó en el postoperatorio de cirugía oral mostrando su acción en el lapso de una hora. ²⁴

5.4.3 COX-3.

Esta isoforma de reciente descubrimiento se cree solo es afectada por el paracetamol. ^{13,22}

Éstas tienen el mismo peso molecular y son muy similares en su estructura; este parecido explica que las prostaglandinas que producen sean prácticamente las mismas, aunque desempeñen su función en diferentes tejidos del organismo. Fig. 3

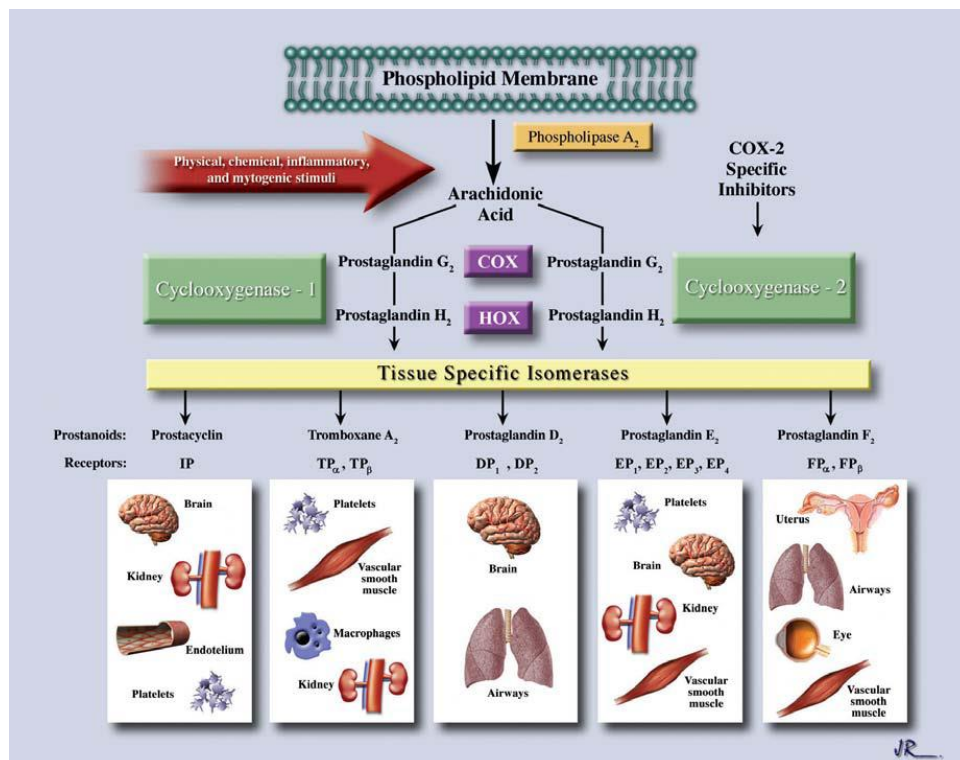


Figura 3. Función de las prostaglandinas en distintos tejidos del organismo.

Fuente: Fernandes Araujo, L. de Lara Fernandes. Cardiovascular events: a class effect by COX-2 inhibitors. September 2005. Vol 85, n° 3

Sin embargo, las COX difieren en que tanto el sitio activo como la entrada, los canales de COX-1 son más pequeños que los presentes en la COX-2, de forma que acepta una cantidad menor de sustratos, esto explica el porque AINES inhibidores de COX-1 también inactivan a COX-2 y por el contrario AINES selectivos de COX-2 poseen escasa acción sobre COX-1.

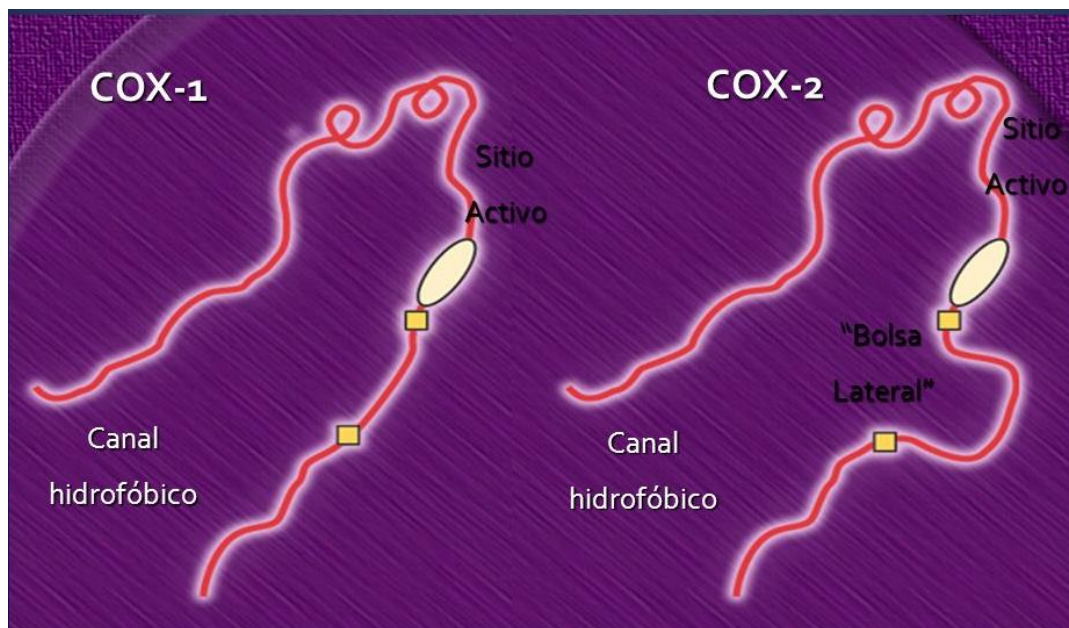


Figura 4. Principales diferencias entre COX-1 y COX 2.

Fuente: http://images.slideplayer.es/2/137032/slides/slide_11.jpg

Para AINES inhibidores de COX1 se encuentran tres modos de unión a ella:

- Unión rápida y reversible.
- Unión rápida de baja afinidad dependiente del tiempo, de gran afinidad y lentamente reversible.
- Unión rápida y reversible seguida de modificaciones irreversibles.

Para los AINES selectivos de COX2 solo se encuentra una forma, se produce una inhibición reversible dependiente del tiempo.²⁰

Los AINES convencionales son inhibidores de ambas isoformas de las COX aunque esto se realice en distinto grado.²⁵

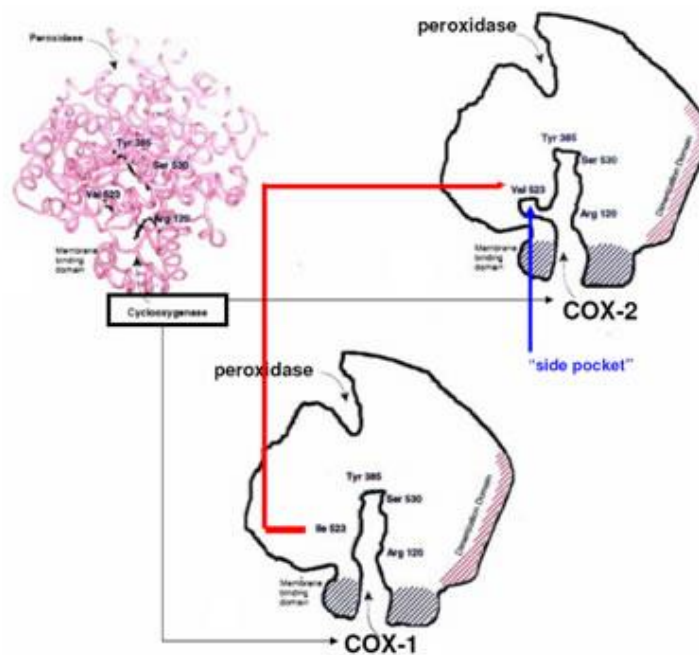


Figura 5: Inhibición de COX dependiendo de su selectividad.

Fuente: http://www.ff.up.pt/monografias_toxicologia/monografias/ano0708/g3_nimesulide/Imagens/locais.jpg

5.5 Farmacocinética.

Todos los AINES son ácidos orgánicos débiles al momento de su administración, excepto la nabumetona, que es un fármaco de tipo cetona que se degrada hasta constituir el fármaco activo ácido.¹⁹

Si la administración es por vía oral con deglución, se absorben de manera adecuada, por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Como estas drogas son ácidos débiles, no son ionizados en el medio ácido de la mucosa gástrica, en este estado, los AINES son lípidos solubles y se difunden rápidamente dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y la droga se disocia, de esta forma, se convierte en un ión atrapado dentro de las células gástricas.²⁵

Generalmente, no ven afectada su biodisponibilidad si llegan a consumirse con los alimentos; son metabolizados por mecanismos de fase I seguidos de fase II y otros a través de glucoronidación directa sola. El metabolismo de gran parte de los AINES proviene en gran parte a través de las familias CYP3A o CYP2C de las enzimas hepáticas P450.¹⁹

Mientras que la excreción renal constituye la vía de eliminación final más importante; cabe destacar, que su biotransformación es específica para cada fármaco, debido a su naturaleza química, casi todos sufren varios grados de excreción biliar y de reabsorción hacia la circulación enterohepática.

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 98%, siendo la albumina la más habitual.

Todos estos fármacos pueden encontrarse en el líquido sinovial después de dosis repetidas o tras su administración de manera continua.¹⁹

5.6 Farmacodinamia.

Los AINES, impiden la producción de las prostaglandinas, siendo ésta la acción terapéutica fundamental de estos.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Para ser más específicos, estos fármacos inhiben la biosíntesis y liberación local de las prostaglandinas a concentraciones terapéuticas, lo que quiere decir que existe una correlación razonable entre la actividad enzimática y la potencia terapéutica.

Esto explica el efecto antiinflamatorio de los AINES, pero también el analgésico y antipirético, ya que las prostaglandinas son mediadores bioquímicos que están presentes tanto en la inflamación como en el dolor y la fiebre.

Las prostaglandinas, aumentan notablemente los niveles de sustancia P y glutamato en las vías que involucran la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal; además, sus niveles incrementados favorecen la continuación del estímulo doloroso en las fibras C.

Además, las prostaglandinas están involucradas en el bloqueo de la liberación de Noradrenalina. De esta forma, al evitar la síntesis de prostaglandinas, los AINES pueden prevenir la amplificación de los impulsos dolorosos.²⁵

Otras acciones que se asocian a los AINES son:

- Privan al tejido inflamado de la energía metabólica necesaria para mantener la respuesta inflamatoria.
- Impiden la producción de inmunoglobulinas.
- Interfieren en las funciones realizadas por los polimorfonucleares neutrófilos como adhesividad, agregación, fagocitosis, generación de metabolitos reactivos de oxígeno.
- Interfieren en el metabolismo de los nucleótidos cíclicos.
- Desintegran la membrana lisosomal.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



- Alteran los receptores de membrana.
- Interfieren en la interacción ligando-receptor.

Estas acciones son llevadas a cabo a nivel bioquímico, pero aún no está definido el mecanismo exacto por el que se producen.²⁵

La eficacia de los AINES depende de múltiples factores, como la selectividad relativa por cada isoforma de la COX, la variabilidad genética de la misma y de las enzimas metabolizadoras de los AINE, su concentración plasmática y semivida, las interacciones farmacológicas y características del paciente.²³

La mayoría de los AINES tradicionales son no selectivos e inhiben tanto a COX-1 como a COX-2.¹³

5.7 Reacciones Adversas.

Los efectos adversos de los AINES están relacionados con la dosis; desaparecen en cuanto se suspende el tratamiento. En diversas ocasiones el paciente se encuentra sometido a tratamiento crónico con este tipo de fármacos por lo que es imprescindible prevenir estas reacciones en la medida de lo posible.

En la siguiente tabla se muestra los efectos adversos comúnmente atribuidos al uso de AINES.²⁶ (Tabla 5)



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



EFECTOS ADVERSOS DE LOS AINES	
SISTEMA	EFEECTO
Gastrointestinal.	<ul style="list-style-type: none">• Úlcera péptica.• Esofagitis.• Ulceraciones intestinales.• Colitis.
Renal.	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal aguda reversible.• Alteraciones del agua y electrolitos.• Insuficiencia renal crónica.• Nefritis intersticial.• Cistitis.
Cardiovascular.	<ul style="list-style-type: none">• Exacerbación de hipertensión arterial.• Exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva.• Exacerbación de angina de pecho.
Hepático.	<ul style="list-style-type: none">• Elevación de las transaminasas.• Insuficiencia hepática fulminante.
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none">• Cefalea, somnolencia.• Alteraciones del comportamiento.
Hematológico.	<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenia.
Hipersensibilidad.	<ul style="list-style-type: none">• Anafilaxia.

Tabla 5. Principales efectos adversos de los AINES.

De igual forma se han encontrado otros efectos; tanto AINES selectivos como no selectivos están asociados con reacciones adversas, y debido a que son los medicamentos más utilizados a nivel mundial para el control del dolor, inflamación y fiebre que acompañan a una gran variedad de padecimientos agudos y crónicos, en años recientes se le ha dado cada vez más importancia a los efectos adversos a nivel cardiovascular.

Se ha descrito que los inhibidores de COX-2 pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y que todo AINE en general produce aumento de la presión arterial.²⁷



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Los AINES que están más relacionados con efectos cardiovasculares son los inhibidores de COX-2. Los coxibs, como son conocidos estos medicamentos fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en 1999; debido a su menor incidencia de efectos adversos en comparación con los AINES tradicionales.²⁴

Poco tiempo después, se relacionaron con efectos cardiovasculares adversos cuando se administraban a dosis elevadas durante tiempo prolongado.¹³

La primera vez que se observó riesgo cardiovascular en el consumo de AINES fue en el año 2000, esto comparando Naproxen con Rofecoxib; en el cual, se observó que este último tiene cuatro veces más posibilidades de producir infarto al miocardio (IAM), posteriormente se le comparó con un placebo arrojando que el Rofecoxib tiene el doble de incidencia de IAM en comparación al placebo,²⁸ debido a la aparición de diversas reacciones adversas cardiovasculares, el 30 de septiembre de 2004 la compañía farmacéutica Merck Sharp and Dohme anunció la retirada del Rofecoxib, basado en la aparición de incrementos en los riesgos cardiovasculares observados en el ensayo clínico APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On VIOXX) a los tres años de tratamiento.²⁹

Los AINES prolongan la gestación, ya que la PGE y PGF son potentes uterotrópicos; su síntesis aumenta en las horas previas al parto, iniciando el borramiento del cuello. Su uso terapéutico para inhibir el parto pretérmino se ve contrarrestado con la posibilidad de que cierren prematuramente el conducto arterioso en el feto.

Ciertos tipos de neoplasias cursan con una elevación significativa de la COX-2, se relaciona a los AINES con la inhibición de factores de transcripción de oncogenes.²⁰



Las ventajas que ofrecen los inhibidores de COX-2 en sus reacciones adversas gastrointestinales, los ubican como un adecuado tratamiento en el caso de dolor crónico, en odontología tal es el caso de afecciones dolorosas en la articulación temporomandibular y en dolor orofacial crónico; pero entra en controversia en vista de la relación costo-beneficio para el tratamiento del dolor agudo.²⁴

Con el uso crónico de los AINES se ha observado una disminución de enfermedades neurodegenerativas.²⁰

Capítulo 6. Interacción entre terapia Antihipertensiva y tratamiento con AINES.

6.1 Interacciones Medicamentosas.

Al prescribir un medicamento, las interacciones entre fármacos es un fenómeno frecuente al que debemos prestar atención, cuando el resultado de este fenómeno sea una consecuencia clínica beneficiosa o perjudicial para el paciente.

La frecuencia con la que se producen interacciones junto con la gravedad de las mismas, son los aspectos que determinan su relevancia clínica. Es preciso conocer, características de los fármacos que con más frecuencia interaccionan entre sí, las consecuencias de sus interacciones y los mecanismos de producción para así evitar en lo posible las consecuencias adversas derivadas de dichas interacciones.

Se denomina interacción a la respuesta que no es explicada por la acción de solo un fármaco, sino que es atribuida a la reacción de dos o más fármacos actuando de manera simultánea en el organismo, estos



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



fármacos pueden verse modificados en su efecto, mediante la administración de otro o que estos sean modificados entre si.

Las consecuencias de estas interacciones pueden beneficiar o perjudicar al paciente, inclusive algunas de ellas son utilizadas clínicamente para obtener beneficios terapéuticos, pero las interacciones que implican mayor problema, son aquellas cuya consecuencia es perjudicial debido a que aumentan los efectos adversos o disminuyen el efecto terapéutico perseguido.

En la actualidad, aún esta por definir la importancia cualitativa y cuantitativa de estas reacciones, pero adquiere gran relevancia debido a que el incremento de la politerapia en pacientes es en caso obligada, en relación a que padezcan más de una patología o una sola que requiera el tratamiento de diversos síntomas.³⁰

6.2 Factores relacionados.

Existen diferentes factores que aumentan la posibilidad de que presenten estas interacciones estos pueden estar relacionados con el mismo fármaco administrado o en el paciente en el que es administrado.(Tabla 6)

FACTORES RELACIONADOS CON INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.	
FACTORES RELACIONADOS CON EL FÁRMACO.	FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE.
Dosis. Politerapia. Vía de administración. Forma farmacéutica. Metabolismo del fármaco. Margen terapéutico.	Enfermedades crónicas. Alteraciones de la función hepática. Alteraciones de la función renal. Consideraciones genéticas. Hábitos nocivos. Edad.

Tabla 6. Factores relacionados con interacciones medicamentosas.



6.3 Mecanismos de producción.

Las diferentes formas de producción de interacciones pueden clasificarse en tres grupos:

1. De carácter farmacéutico.
2. De carácter farmacocinético.
3. De carácter farmacodinámico.

6.3.1 Interacciones de carácter farmacéutico.

Son aquellas que tienen que ver con incompatibilidades físico-químicas. En general se producen fuera del organismo, y son las que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución, o diluir un fármaco en una determinada solución. Por ejemplo la ampicilina y la amikacina se inactivan mutuamente.

6.3.2 Interacciones de carácter farmacocinético.

Son las que se producen cuando el fármaco desencadenante de la interacción altera la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco. Por ejemplo AINES con hipoglucemiantes orales.

6.3.3 Interacciones de carácter farmacodinámico.

Se producen a nivel del mecanismo de acción del fármaco, o bien por una modificación en la respuesta del órgano efector, a nivel del receptor farmacológico de los procesos moleculares o de sistemas fisiológicos diferentes.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



Como consecuencia aparecen fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación del fármaco afectado por la interacción. Por ejemplo penicilinas con cefalosporinas.

6.4 Interacción entre AINES y Antihipertensivos.

En el caso de las terapias antihipertensivas, tienen interacción con los AINES; en la siguiente tabla se muestran principales grupos de medicamentos antihipertensivos y otros fármacos con los cuales puede existir interacción. (Tabla 7)

FÁRMACO.	EFFECTO PRODUCIDO POR AINES.
IECA.	<ul style="list-style-type: none">▪ Reduce el efecto hipotensor.▪ Disminuyen la capacidad de reducir la post carga en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.▪ Inducen retención de sodio.
Anticoagulantes.	<ul style="list-style-type: none">▪ Inhiben la agregación plaquetaria aumentando el riesgo de sangrado.
Betabloqueantes.	<ul style="list-style-type: none">▪ Inducen retención de sodio.
Digoxina.	<ul style="list-style-type: none">▪ Reducen el aclaramiento de creatinina aumentando la concentración plasmática de digoxina y el riesgo de toxicidad.
Diuréticos.	<ul style="list-style-type: none">▪ Reducen el efecto diurético y natriurético.▪ Exacerban la insuficiencia cardíaca.

Tabla 7. Efecto de los AINES sobre los medicamentos más prescritos en patologías cardiovasculares.³⁰



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



La mayoría de los efectos cardiovasculares de los AINES se asocian a inhibidores de COX-2; pero al administrar dosis de estos no selectivos, se observan aumentos transitorios de la presión arterial; lo que sugiere la disminución de la generación vascular de prostaglandinas vasodilatadoras dependientes de COX y señala la importancia de estas en la regulación del tono vasomotor basal en pacientes hipertensos.¹³

El balance entre prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras afecta niveles de presión arterial a partir de mecanismos renales y sistémicos, en este sentido los AINES interfieren en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, que entre sus funciones resalta la mejoría del filtrado glomerular y la reducción de la reabsorción de sodio en el asa de Henle. Estas acciones actúan de forma contraria a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II y las catecolaminas sobre la vascularización renal, por ello son fármacos que pueden potencialmente aumentar los niveles de presión arterial.^{12,27,31}

Debido a su efecto inhibitor de la síntesis de prostanoides, los AINES pueden interaccionar con fármacos antihipertensivos, especialmente aquellos en cuyo mecanismo de acción intervienen estos compuestos, dentro de estos fármacos encontramos a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y a los antagonistas de receptores de angiotensina y los diuréticos.^{13,27}

La acción diurética y natriurética e hipotensora de la furosemida, fármaco antihipertensivo de la familia de los diuréticos, parece relacionarse con el incremento de las prostaglandinas renales, por lo tanto sus acciones pueden verse disminuida si se administran junto con tratamiento con AINES.²⁷



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



El aumento de la presión arterial observado en pacientes tratados con AINES, también podría ser debido de igual forma a la inhibición de las prostaglandinas a nivel endotelial, influyendo de manera directa en los niveles altos de presión. Sin embargo, la participación de estas en la regulación del tono vasomotor de las arterias y arteriolas es de mayor importancia dentro del mecanismo de acción de fármacos antihipertensivos.¹³

Los pacientes en mayor riesgo, son los que necesitan del efecto vasodilatador de las prostaglandinas para preservar su homeostasia renal, pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o hepática, ascitis, hiperreninemia, hiperaldosteronemia, lupus eritematoso sistémico y en ancianos.²⁷

De la misma manera, a la forma farmacéutica de algunos medicamentos a los que se añaden sales aniónicas o sódicas(bicarbonato, carbonato y citrato en pastillas efervescentes) para mejorar su solubilidad, en ocasiones se les atribuye un aumento el presión arterial, pero debido a las bajas cantidades de estas sales en estos fármacos no tienen efectos perjudiciales sobre los niveles de presión, se ha observado inclusive en algunos fármacos disminución de los niveles de la misma, pero la mayoría de ellos se considera con un efecto neutro.^{12,31}

Se asocia que cualquier AINE podría provocar complicaciones, pero se asocian menos alteraciones a Acido Acetilsalicílico, Ibuprofeno y Naproxeno. Sin embargo el paracetamol esta relacionado con un menor riesgo de producir efectos adversos debido a una menor acción sobre las prostaglandinas vasodilatadoras en comparación con otros AINES, es por eso que es considerado como el fármaco de primera elección.^{12, 27}



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



La American Heart Association (AHA) recomienda un manejo escalonado de los síntomas en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida; o con factores de riesgo a propiciarla, de esta manera indica usar un protocolo para el manejo farmacológico del dolor. (Tabla 8)

	FÁRMACO.
1°	Paracetamol.
2°	Tramadol o AAS.
3°	AINES no selectivos.
4°	Inhibidores COX-2.

Tabla 8. Uso de analgésicos en pacientes con riesgo cardiovascular según la AHA.²⁸

Otros estudios retrospectivos refieren que el AINE que más riesgo produce aparte de los coxibs es diclofenaco.

Una vez que se ha decidido implementar tratamiento con AINES en pacientes hipertensos, es indispensable monitorizar las cifras de presión arterial, teniendo en cuenta que estos fármacos deben utilizarse con precaución instaurando un tratamiento con la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.

Si durante el tratamiento con AINES se pierde el control de las cifras de presión, se recomienda aumentar la dosis de antihipertensivo, o si el paciente no presenta contraindicaciones, cambiar su tratamiento a antagonistas del calcio; ya que se ha demostrado que los AINES pueden utilizarse con antagonistas del calcio sin que se produzcan alteraciones en las cifras de presión arterial.²⁷



Conclusiones.

La cantidad de personas que padecen hipertensión arterial tiene un incremento considerable; a consecuencia de malos hábitos. Esto conlleva que se manifiesten complicaciones derivadas de este padecimiento, que se asocian a un mayor riesgo de mortalidad.

Dentro de la consulta odontológica, es frecuente atender a pacientes con enfermedades crónicas degenerativas, como la hipertensión; de esta forma, es importante valorar la relación que esta puede presentar con procedimientos en la clínica.

Para pacientes comprometidos sistémicamente, la toma de signos vitales debería de ser parte del protocolo de atención, previo a cualquier tratamiento.

La presión arterial puede ser muy variable, debido a mecanismos reguladores presentes en el organismo y ante situaciones que el paciente experimente, por ejemplo, situaciones de estrés en el consultorio dental, que tienden a aumentar los niveles de presión arterial.

Dentro de las prescripciones realizadas en la consulta dental, los AINES es el grupo de fármacos más frecuentemente empleados; debido al uso indiscriminado de medicamentos en los pacientes, se incrementa la aparición de reacciones adversas, por lo que se deben prescribir racionalmente.

Casi en su totalidad, los efectos adversos cardiovasculares de los AINES son atribuidos a Inhibidores selectivos de COX-2, sin embargo, este tipo de efectos se han observado de igual forma en medicamentos no



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



selectivos, debido a que la mayoría de estos medicamentos pueden inhibir tanto a COX-1 como a COX-2.

Los pacientes con alto riesgo, que se encuentran bajo tratamiento con AINES tienden a presentar niveles de presión arterial más altos. Esto se incrementa a mayores dosis empleadas y durante un mayor tiempo de tratamiento.

Las interacciones, entre terapia antihipertensiva y terapia con AINES se observan, principalmente entre los fármacos en el que, su mecanismo de acción depende de vasodilatadores como las prostaglandinas. Por otro lado, en fármacos como los antagonistas de calcio se asocia un menor riesgo de interacción.

Al momento de prescribir cualquier AINE, deben valorarse riesgos y beneficios para cada paciente. Se ha observado, en la medicación con paracetamol un menor riesgo de producir efectos adversos cardiovasculares. Este fármaco es seguido de Ibuprofeno, Ácido Acetilsalicílico y Naproxeno, como alternativas, en comparación a otros AINES.

Cuando el uso de un AINE es indispensable en pacientes con riesgo, deben usarse dosis bajas durante el menor tiempo posible; manteniendo bajo observación los niveles de presión arterial.

Reacciones colaterales de los AINES pueden interactuar con enfermedades crónico degenerativas, por lo que se debe, realizar una prescripción minuciosa.



BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Guyton A.C., Tratado de Fisiología Médica, 11^a. ed., Madrid, Elsevier, 2006.
- ² Ganong, W.F., Fisiología Médica, 20^a ed, México, Manual Moderno, 2006.
- ³ Berne, Robert M., Mathew N. Levy., Fisiología, 3a. ed. Madrid, Elsevier, 2006.
- ⁴ Harrison, Eugene y Wald. Principios de medicina interna. 14^a ed. México: Ed. Int. McGraw-Hill; 1998.
- ⁵ Morales Olivas F.J., Estañ Yago L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. Hipertensión y riesgo cardiovascular. 2010:27 (5). 211-217.
- ⁶ Sodeman W.A. Sodeman T.M. Fisiopatología Clínica. 7^a ed. México. Interamericana. 1988.
- ⁷ Porth C.M. Fundamentos de Fisiopatología. 3^a ed. México. Wolters Kluwer, 2011.
- ⁸ Rose L, Kaye D. Medicina Interna en Odontología; España: Salvat Editores; 1992.
- ⁹ Bayley J. Leinster S.J. Enfermedades sistémicas en odontología. 4^a reimpresión, Editorial Científica, 1985.
- ¹⁰ Farreras- Rozman. Medicina Interna. 17^a ed. Barcelona. Elsevier. 2012.
- ¹¹ Fox, S.I. Fisiología Humana, 7^a. ed. Madrid, Mc Graw Hill Interamericana, 2003.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



- ¹² Benítez Camps M, Foguet Boreu Q., Bayo Llibre J., Coll de Tuero G., ¿Interfiere en el control de HTA el consumo de paracetamol en formulaciones solubles?. Hipertens riesgo vasc. 2010;27(4). pp 154-161.
- ¹³ Lahera V. Interacciones entre los inhibidores de la ciclooxigenasa y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. 2009;26(2).pp53-55.
- ¹⁴ García Donaire J.A., Cerezo C., Ruilope L.M. Efectos renales de los antagonistas del calcio. Hipertens Riesgo vasc. 2009;26(3). pp 116-120.
- ¹⁵ Catalina-Rodriguez M.V., Rincon-Rodriguez D. Ripoll Noiseux C. Bañares-Canizares R. Hipertensión portal. Medicine. 2012;11(11):634-43.
- ¹⁶ Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a Propósito del día mundial de la salud. Abril 2013.
- ¹⁷ Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control. México. 2012.
- ¹⁸ Nicandro. Mendoza. Díaz. Farmacología Médica. México. Editorial Médica Panamericana. 2008.
- ¹⁹ Katzung Bertram G. Farmacología básica y clínica. 10ª ed. México. Editorial El manual Moderno; 2007.
- ²⁰ Velázquez L. Farmacología Básica y Clínica. 18ª ed. México. Editorial Panamericana. 2009.
- ²¹ Rang y Dale. Farmacología. 7ª ed. España. Editorial Elsevier. 2012.
- ²² Espinosa Meléndez M.T. Farmacología y terapéutica en Odontología. México. Editorial Panamericana. 2012.



RIESGOS EN EL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES HIPERTENSOS.



- ²³ Garrido López B.C. Navarro Sarabia F. Montero Martín E.M. Antiinflamatorios no esteroideos: farmacodinámica, reacciones adversas e indicaciones en reumatología. *Medicine*. 2011;10(92):62 pp 6255-6261.
- ²⁴ Cicconetti A. Bartoli A. Ripari F. Ripari A., Cox-2 selective inhibitors: A literatura review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology* . 2004;97. No 2.pp 139-146.
- ²⁵ Barrientos A., Chacón C., Luces G., Natz P., Romero I., Salazar de Plaza E., Empleo de antiinflamatorios no esteroideos como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Acta odontológica Venezolana*. 2009; 47. No 1.
- ²⁶ Ramos-Bello D. Ramos Niembro F., Coxib: una alternativa terapéutica factible en pacientes con intolerancia o hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol. *Gac Méd Méx*. 2009. Vol 145. No. 6. 505-515.
- ²⁷ Prieto Yerro C. Vargas Castrillón E. Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada. *Sistema Nacional de salud*. 2000. Vol 24. No.4. pp 85-91.
- ²⁸ Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. *Infac*. 2008. Vol 16. No 4. 17-22.
- ²⁹ González J.R., Rivera J., Gabriel-Sánchez R., Casimiro C. Efecto del tratamiento con AINE sobre la presión arterial en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado. *An Med Interna*. 2006; 23:420-427.
- ³⁰ De Blas Mata B., Laredo Velasco LM. Vargas Castrillón E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004;28:1-11.
- ³¹ Camanfort M. Coca A. Hipertensión arterial y consumo de analgésicos: claroscuros de un viejo problema. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(3) 265-267.