

antihipertensivos. Interés de sus interacciones con otros fármacos en atención primaria

En la consulta diaria de atención primaria, ante un paciente hipertenso no controlado, diversos factores pueden influir en su control, entre los que se incluyen la efectividad del tratamiento, la observancia que el paciente realiza del mismo y la utilización por indicación del médico o del propio paciente de fármacos capaces de provocar potenciales interacciones con los antihipertensivos o de elevar *per se* la presión arterial. Tras la realización de nuestro estudio, podemos concluir que este último factor no es irrelevante y que aparece en una proporción superior a lo previsible, por lo que no se debe subestimar.

J. Abellán Alemán^a, A. Martínez Pastor^b, M.J. Sánchez Gómez^b, J.F. Arenas Alcaraz^b
^aCentro de Salud Docente Murcia S. Andrés.
^bCentro de Salud Docente de Torre Pacheco. Murcia.

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica muy prevalente que ocasiona una gran demanda asistencial y utiliza numerosos recursos, a la vez que genera enormes costes al sistema sanitario. Entre los fármacos más indicados en nuestro medio, los antihipertensivos ocupan un lugar muy destacado y la prescripción de estos fármacos sigue aumentando por encima del 11% anual.

Es de sobra conocido que la mayoría de hipertensos, en general pacientes de mediana o avanzada edad, presentan otras enfermedades añadidas, ya sea porque asocian otros factores de riesgo cardiovascular, presenten daño orgánico promovido por el propio proceso hipertensivo o, debido a su edad, coincidan otros procesos morbosos crónicos. Estas asociaciones hacen que los pacientes frecuentemente estén polimedicados, generándose la posibilidad de potenciales interacciones medicamentosas entre los distintos tratamientos^{1,2}. Una interacción entre medicamentos es cuando se observa una modificación de la respuesta de un fármaco como consecuencia de la administración previa o coincidente con otro³. También se define «interacción medicamentosa» (IM) como las acciones que un fármaco ejerce sobre otro, de manera que se produce un cambio cualitativo o cuantitativo en los efectos de uno o ambos⁴.

En algunas ocasiones la HTA es promovida por la acción de medicamentos⁵. En otras, determinados fármacos pueden perder parte de su eficacia antihipertensiva al verse contrarrestados sus efectos por alteraciones en su metabolismo renal o hepático. El riesgo de desarrollar una posible interacción depende del número de fármacos que el paciente tome. Por todo lo expuesto, el médico debe prestar cada vez más atención a las posibles IM, sobre todo en las de los fármacos más prescritos como es el caso de los antihipertensivos⁴. De hecho, el Consenso Español para el Control de la Hipertensión Arterial incluye las IM entre los aspectos básicos del protocolo diagnóstico en la anamnesis, y dentro de las causas de resistencia al tratamiento antihipertensivo^{6,7}. El VI Informe del Joint National Committee y la OMS también consideran una respuesta inadecuada al tratamiento antihiper-

TABLA 1
Fármacos de uso crónico que pueden interaccionar con los antihipertensivos

AINE (incluidos salicilatos)
Corticoides
Símpaticomiméticos (B-2 inhalados)
Antidiabéticos orales
Antidepresivos tricíclicos
Barbitúricos
Antiácidos
AntiH ₂
Colestiramina
Sales de hierro
Ciclosporina
Antihistamínicos (astemizol, terfenadina)

tensivo las interacciones de los fármacos^{8,9}. Las IM pueden afectar hasta a uno de cada tres hipertensos y propiciar elevaciones medias de hasta 20 mmHg.

Vamos a describir las potenciales interacciones farmacológicas de los antihipertensivos dentro de cada grupo terapéutico: diuréticos, bloqueador beta, antagonistas del calcio dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina-2 (ARA-2) y bloqueadores alfa posinápticos.

En la tabla 1 se recogen algunos de los fármacos de mayor uso implicados frecuentemente en las IM con los antihipertensivos.

Interacciones medicamentosas con diuréticos^{4,8,10-13} (tablas 2-4)

Entre las interacciones específicas cabe destacar las de la espironolactona, que puede interaccionar con:

- Alimentos. Se debe administrar durante la comida porque aumenta la biodisponibilidad, al retrasarse el vaciamiento gástrico.
- Ácido acetilsalicílico (AAS). Inhibe la acción diurética de la espironolactona (aunque sea escasa), pero no la antihipertensiva ni ahoradora de potasio.
- Digoxina. Se aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina al asociar espironolactona, en un 20%, por disminuir su excreción renal.
- Litio. Aumenta los valores de litio. El amiloride sería la alternativa terapéutica.

Interacciones medicamentosas con bloqueador beta^{4,8,14-16} (tabla 5)

Entre las interacciones de los nuevos bloqueadores beta con acción vasodilatadora, como carvedilol y nevibolol, destacan:

TABLA 2
Tiazidas: interacciones generales

AINE
Inhiben la síntesis de prostaglandinas y disminuyen el efecto del diurético
Agonistas betaadrenérgicos
Terbutalina y salbutamol favorecen la hipopotasemia que inducen estos diuréticos
Alopurinol
Disminuye la eliminación renal de alopurinol y se favorecen cuadros alérgicos graves, hepatitis y vasculitis. Hay que tener una especial precaución en su administración o evitar su asociación en pacientes con insuficiencia renal
Antiácidos con sales de calcio
Aunque no disminuyen la eficacia antihipertensiva, favorecen la hipercalcemia, la alcalosis metabólica y la insuficiencia renal
Glucocorticoides
Disminuyen la eficacia antihipertensiva y diurética de las tiazidas y favorecen la hipopotasemia. Se aconseja controlar el potasio
Digoxina
La hipopotasemia que inducen las tiazidas favorece la intoxicación digitálica y las arritmias derivadas. Se debe controlar el potasio
Sales de litio
Se potencian los efectos y toxicidad del litio
Diuréticos de asa
Se potencia la diuresis. Se incrementa el riesgo de hiperuricemia, hipopotasemia e hiponatremia. Se debe controlar el potasio
IECA
Se incrementa el riesgo de hipotensión por efecto de la primera dosis. Se recomienda suspender el diurético 24-48 h antes de introducir el IECA
Resinas hipolipemiantes
Disminuyen la absorción, condicionando una menor diuresis y eficacia antihipertensiva
Citostáticos
Disminuyen la excreción de metotrexato, ciclofosfamida y 5-fuorouracilo, aumentando su acción mielodepresora
Antidiabéticos orales e insulina
Disminuyen la eficacia hipoglucemiente. Se puede precisar un ajuste de la dosis para optimizar el control del paciente diabético

TABLA 3
Ahorreadores de potasio: interacciones generales

IECA
Riesgo de hipopotasemia
Suplementos de potasio
Riesgo de hipopotasemia, más acentuado en nefropatías crónicas. Se debe tener precaución con los sustitutos de la sal, ricos en potasio

- Alcohol: enmascaramiento de los síntomas de *delirium tremens*.
- Ansiolíticos: aumenta la toxicidad de las benzodiazepinas.

TABLA 4
Diuréticos de ASA: interacciones generales

AINE	Inhiben la síntesis de prostaglandinas y disminuyen el efecto del diurético
Agonistas betaadrenérgicos	Terbutalina y salbutamol favorecen la hipopotasemia que inducen estos diuréticos
Alimentos	Retrasan la absorción y disminuyen la eficacia
Digoxina	Aumentan el riesgo de intoxicación digitalítica por inducir hipopotasemia. Riesgo de arritmias
IECA	Riesgo de hipotensión con la primera dosis, sobre todo en pacientes deplecionados de volumen por el tratamiento diurético
Corticoides	Disminuyen la eficacia antihipertensiva y se potencia la hipopotasemia
Litio	Aumenta el riesgo de toxicidad por litio. Se deben controlar los valores de litio. Esta interacción es menos peligrosa que la inducida por las tiazidas

- Antiarrítmicos: riesgo de bradicardia e hipotensión.
- Antiasmáticos: disminución del efecto broncodilatador.
- Antidepresivos tricíclicos: aumenta el riesgo de toxicidad de los antidepresivos.
- Ergotamínicos: riesgo de vasoconstricción periférica grave.
- Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos: riesgo de trastornos de la conducción cardíaca.
- Hipnóticos: aumenta su toxicidad.

Interacciones medicamentosas con antagonistas del calcio dihidropiridínicos^{4,8,16-18} (tabla 6)

Entre otras interacciones de los antagonistas del calcio destacan:

- Nifedipino-amoxicilina. El nifedipino aumenta la absorción y la concentración de amoxicilina, potenciando su efecto bactericida.
- Nifedipino-quinidina. Disminuye los valores plasmáticos de quinidina y reduce su efectividad como antiarrítmico. Al mismo tiempo, la quinidina puede aumentar los valores de nifedipino y potenciar la reacción antihipertensiva.
- Nifedipino-rifampicina^{4,8}. La rifampicina disminuye la eficacia de nifedipino.
- Nifedipino-tacrolimo. En pacientes con trasplante hepático, el uso de ambos disminuye las necesidades de tacrolimo en casi un 40%.

TABLA 5
Bloqueadores beta: interacciones generales

Alimentos	Disminuye hasta en un 20% la biodisponibilidad en los hidrosolubles. Aumenta del 30 al 80% con propanolol y metoprolol
Antagonistas del calcio	Con los dihidropiridínicos se potencian los efectos antihipertensivos y antianginosos. Con los no dihidropiridínicos se incrementa el riesgo de bloqueo auriculoventricular avanzado
AINE	Al disminuir la síntesis de prostaglandinas, disminuyen su eficacia
Amiodarona	Propanolol y metoprolol aumentan la acción cardiodepresora. El atenolol no interacciona
Fluoxetina	Aumenta los valores de propanolol y metoprolol. No interacciona con atenolol
Teofilinas	Propanolol aumenta su concentración
Cimetidina	Aumenta las concentraciones de bloqueadores beta liposolubles en un 50-70%
Antiarrítmicos	Frecuentes interacciones e incremento del efecto cardiodepresor
Benzodiazepinas	Diacepam ve disminuida su eliminación con propanolol y metoprolol
Antiácidos	El hidróxido de aluminio reduce la biodisponibilidad de propanolol en un 50%
Carbamazepina	Aumenta las concentraciones de propanolol y metoprolol
Digoxina	El atenolol aumenta el efecto cardiodepresor en los pacientes tratados con digoxina y su concentración plasmática
Ergotamina	Aumenta la vasoconstricción periférica pudiendo agravar la crisis de migraña
Tabaco	Actúa como inductor enzimático y disminuye los valores de bloqueadores beta liposolubles
Antidiabéticos orales-insulina	Enmascaran los síntomas iniciales de las hipoglucemias. Este efecto es más acentuado con bloqueadores beta no selectivos. Además, bisoprolol aumenta el efecto hipoglucemante de clorpropamida y glibencamida
Sumatriptan	La asociación incrementa el riesgo y gravedad de angina vasospástica
Haloperidol	Riesgo de hipotensión grave asociado a propanolol

Interacciones medicamentosas con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos^{4,8,19-22} (tabla 7)

El verapamilo presenta las siguientes interacciones específicas:

TABLA 6
Antagonistas del calcio dihidropiridínicos.
Interacciones generales

Bloqueadores beta	Nifedipino y felodipino aumentan las concentraciones plasmáticas de propanolol y metoprolol, no las de atenolol
Itraconazol	Multiplica por 4 las concentraciones de los antagonistas del calcio por inhibición del citocromo P-450 y CYP3A
Inductores del sistema microsomal hepático	Barbitúricos, etambutol, rifampicina, carbamazepina, difenilhidantoína, estradiol, corticoides y etanol incrementan el metabolismo de los antagonistas del calcio y disminuyen su biodisponibilidad y eficacia
Antidepresivos tricíclicos	Aumentan los efectos secundarios cardiovasculares
Cimetidina	Aumenta las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. Se pueden utilizar, como alternativa, ranitidina y famotidina
Teofilina	Felodipino disminuye la absorción digestiva de las teofilinas
	Amlodipino y nifedipino aumentan el efecto y la toxicidad de la teofilina
Zumo de pomelo	Los flavonoides presentes en este zumo aumentan la eficacia de los antagonistas del calcio y sus efectos secundarios (cefalea, enrojecimiento cutáneo, mareo, etc.) al comportarse como un inhibidor enzimático
Eritromicina	Aumenta los valores plasmáticos de felodipino por interferir su metabolismo hepático
Bloqueadores alfa	Con prazosina y terazosina se incrementa el riesgo de hipotensión de la primera dosis
Fluoxetina	Incrementa los valores de nifedipino y sus reacciones adversas
Digoxina	Nifedipino aumenta los valores de digoxina
Antidiabéticos orales e insulina	Nifedipino reduce su efecto hipoglucemiante

- Bloqueadores alfaadrenérgicos. El verapamilo aumenta la eficacia de prazosina y terazosina.
- Difenilhidantoína. Disminuye la eficacia de verapamilo y aumentan los valores de difenilhidantoína. Debemos reducir la dosis de difenilhidantoína.
- Fluoxetina. Aumenta el efecto de verapamilo, así como de reacciones secundarias.
- Teofilinas. El verapamilo aumenta los valores de teoflina, elevándose también la incidencia de efectos secundarios.
- Sulfinpirazona. Disminuye los valores de verapamilo.
- Fentanilo. Existe riesgo de hipotensión grave.

TABLA 7
Diltiazem y verapamilo. Interacciones comunes

Antidepresivos tricíclicos	Aumenta el riesgo de hipotensión y alteraciones electrocardiográficas. Se incrementan las concentraciones de imipramina
Antiarrítmicos grupo I: quinidina, propafenona...	Se potencia la disminución de contractilidad, la disminución de la frecuencia cardíaca y el enlentecimiento A-V. Riesgo de bloqueo auriculoventricular avanzado. Aumenta la concentración de quinidina
Amiodarona	Se potencia la disminución de contractilidad, la disminución de la frecuencia cardíaca y el enlentecimiento A-V. Riesgo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular avanzado
Bloqueadores beta	Se potencia la disminución de contractilidad, la disminución de la frecuencia cardíaca y el enlentecimiento A-V. Riesgo de bloqueo auriculoventricular avanzado
Cimetidina y ranitidina	Disminuye el metabolismo hepático de verapamilo y diltiazem y aumenta sus valores
Carbamazepina	Aumentan hasta un 50% los valores de carbamazepina y sus efectos secundarios: diplopía, mareo, cefalea. Se recomienda reducir la dosis de carbamazepina
Digoxina	Disminuyen el efecto inotropo positivo de la digoxina, aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo A-V. Aumentan las concentraciones de digoxina entre un 30 y un 70%
Ciclosporina	Elevan los valores de ciclosporina. Se debe reducir la dosis de ésta
Inductores del sistema microsomal hepático	Barbitúricos, etambutol, rifampicina, carbamazepina, difenilhidantoína, estradiol, corticoides y etanol incrementan el metabolismo de los antagonistas del calcio y disminuyen su biodisponibilidad y eficacia
Tabaco	El tabaco disminuye la potencia antianginosa al diltiazem, e incluso habría que aumentar la dosis de diltiazem, para mantener la eficacia
Litio	Aumentan las concentraciones plasmáticas de litio, incrementando sus efectos adversos: temblor, ataxia, rigidez y alucinaciones. Este efecto puede prolongarse días después de suspendido el antihipertensivo
Antifúngicos: itraconazol	Aumentaría las concentraciones del antagonista del calcio

Interacciones medicamentosas con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina^{4,8,23-28} (tabla 8)

Fosinopril. Los antiácidos con hidróxido de magnesio, aluminio o asociados a dimeticona disminuyen la eficacia antihipertensiva de fosinopril hasta un 30%. Se aconseja esperar 2 h entre ambos para administrarlos.

TABLA 8
IECA. Interacciones generales

AINE	Mientras los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, los IECA la aumentan, al igual que aumentan las bradicininas y el óxido nítrico. Como consecuencia se ve disminuida la eficacia antihipertensiva de los IECA
	Esta interacción tiene más importancia con IECA con grupo sulfidrilo como captopril, y con enalapril. La interacción es más acusada en hipertensos con actividad de renina baja, y en estos hay más riesgo de hiperpotasemia. Entre los AINE con mayor implicación figuran: piroxicam, indometacina, ibuprofeno y otros, entre los que se incluyen los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2. La alternativa de uso podría ser sulindaco, o mantener el AINE deseado y emplear antagonistas del calcio como antihipertensivos
Blockadeadores alfa	Se potencian los efectos antihipertensivos con el consiguiente incremento de riesgo de hipotensión ortostática
Blockadeadores beta	No aumenta el efecto antihipertensivo del IECA al añadirlo a propanolol o atenolol. No se considera una asociación sinérgica. Disminuye la eficacia antihipertensiva de ambos
Diuréticos tiazídicos y de ASA	Al introducir un IECA en paciente que estaba previamente con diurético, puede provocarse hipotensión ortostática. Se recomienda la supresión del diurético 24-48 h antes. No ocurre en el caso contrario
Diuréticos ahorreadores de potasio y sales ricas en potasio	Los IECA aumentan la hiperpotasemia producida por estos fármacos, y se ve agravada en la insuficiencia renal crónica, la insuficiencia cardíaca grave, el hiperaldosteronismo hiporeninémico, la diabetes mellitus y toma concomitante de AINE, entre otros procesos
Neurolépticos/antidepresivos tricíclicos	Se potencia el efecto antihipertensivo y desencadenan hipotensión ortostática
Digoxina	Se altera la determinación de digoxinemia y se producen unos falsos valores de digoxina sérica con el método del carbón activado
Insulina y antidiabéticos O	Los IECA aumentan la sensibilidad tisular a la insulina, factor que si no se tiene en cuenta podría favorecer la posibilidad de inducir hipoglucemias
Ciclosporina	Al asociarlos en pacientes con trasplante renal, puede desencadenar insuficiencia renal aguda
Clorpromazina y clozapina	La clorpromazina y la clozapina aumentan su eficacia
Litio	Aumenta sus valores y riesgo de intoxicación, sobre todo en ancianos y pacientes con insuficiencia renal

Enalapril. Cabe destacar las siguientes potenciales interacciones:

- Alopurinol. Aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- Antiácidos. Disminuyen la biodisponibilidad de enalapril.
- Diuréticos ahorreadores de potasio (espironolactona, triamtereno y amilorida): riesgo de hiperpotasemia.
- Rifampicina. Produce una disminución de los efectos de enalapril.
- Atenolol y propanolol. Disminuyen la eficacia antihipertensiva. Es una asociación no sinérgica, y reduce la biodisponibilidad de enalapril.
- Felodipino. Aumenta el efecto antihipertensivo, así como las reacciones adversas.

Captopril. Cabe destacar las siguientes potenciales interacciones:

- Alimentos. Se debe administrar 1 h antes de la ingestión de alimentos ya que disminuye su biodisponibilidad en un 50%, retrasando el comienzo de su efecto antihipertensivo.
- Digoxina. El captopril puede reducir la eliminación renal de digoxina y aumentar sus valores en un 30%, en pacientes con insuficiencia cardíaca previa. No ocurre en pacientes sanos. En cualquier caso, aumenta el riesgo de intoxicación digitalítica.
- Litio. Aumenta la concentración de litio y sus efectos secundarios.
- Alopurinol. Aumentan las reacciones de hipersensibilidad provocadas por alopurinol. Por ello está contraindicada su asociación, y se podría sustituir por otro IECA.
- Antiácidos. Al asociarlos con hidróxido de magnesio o de aluminio, bajan los valores de captopril en un 50%. Se deben espaciar las tomas.
- Furosemida. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva el captopril disminuye el efecto de furosemida como diurético, aumentando los edemas y el peso.

Quinapril. Podemos destacar las siguientes potenciales interacciones:

- Alimentos. La toma del fármaco con comida retrasa su vaciamiento y tarda más en hacer su efecto.
- Tetraciclinas. Disminuye la absorción de tetraciclinas en un 25-37%, si lleva carbonato de magnesio como excipiente, el cual quela el antibiótico.

Interacciones medicamentosas con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II²⁹⁻³³ (tabla 9)

Entre las interacciones específicas, cabe citar la originada entre valsartán y la toma de alimentos. Su absor-

TABLA 9
ARA II. Interacciones generales

Diuréticos	
Ocurre algo similar a lo ya descrito para los IECA.	
En pacientes deplecionados de volumen por el tratamiento con diuréticos, aumenta el riesgo de producir hipotensión ortostática tras la primera dosis	
Antagonistas del calcio	
Aumentan su eficacia antihipertensiva	
Diuréticos tiazídicos	
Aumentan su eficacia antihipertensiva	
Ahorreadores de potasio	
Pueden provocar hiperpotasemia, al igual que las sales de alto contenido en potasio	
Litio	
Aunque no está descrito para ARA II, los IECA aumentan las concentraciones de litio, y probablemente pueda ocurrir lo mismo con ARA II	
Se debe monitorizar la itemia	
AINE	
Existen algunos casos descritos aislados de interacción con los AINE, pero no se dispone de datos suficientes para afirmar esta interacción	

ción se ve disminuida con la ingestión alimentaria en un 25%, sobre todo si los alimentos son ricos en grasas.

Interacciones medicamentosas con bloqueadores alfaadrenérgicos³⁴

En la tabla 10 se concentran las principales interacciones.

Interacciones medicamentosas entre AINE y antihipertensivos^{24,35-39}

Los AINE son fármacos utilizados ampliamente en la práctica clínica tanto en enfermedades agudas como en diversas enfermedades crónicas; por tanto, la probabilidad de que coincidan con antihipertensivos es elevada y debe considerarse siempre. Algunos estudios^{1,39} evidencian un elevado porcentaje de uso asociado a antihipertensivos, lo que conduce a elevar el riesgo cardiovascular del paciente hipertenso al ser considerados como fármacos hipertresores.

TABLA 10
Bloqueadores alfaadrenérgicos. Interacciones generales (alfazosina, terazosina, doxazosina)

Antagonistas del calcio	
Riesgo de hipotensión ortostática, sobre todo con la primera dosis	
Bloqueadores beta	
Riesgo de hipotensión ortostática, sobre todo con la primera dosis	
Cualquier antihipertensivo	
Potenciación de los efectos antihipertensivos	

Un estudio observacional, descriptivo, realizado en una población atendida de un centro de salud rural de Murcia³⁹, demostraba una elevada prevalencia de potenciales interacciones con antihipertensivos, y se halló en un 32,8% de pacientes hipertensos tratados con antihipertensivos en monoterapia uno o varios fármacos con potenciales interacciones con el antihipertensivo (en el 26,4% una interacción, y en el 6,4% dos o más interacciones). Los fármacos que con más frecuencia estaban implicados en potenciales interacciones eran: AINE (41,6%), antiácidos-antisecretores (20%), corticoides (18,3%), beta-2 inhalados u orales (15%), otros (5,1%).

Mecanismo de acción

Los AINE producen una inhibición enzimática de la ciclooxygenasa (COX), inhibiendo la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas. Fisiológicamente, las prostaglandinas ejercen acciones gástricas, renales y plaquetarias, además de ser componentes esenciales del fenómeno inflamatorio. Las prostaglandinas sobre todo E₂ e I₂, poseen acción vasodilatadora, acción inhibida por los AINE. Se conocen dos isoformas de la COX. Los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 probablemente tienen menos efectos colaterales, sobre todo renales y gástricos.

Las prostaglandinas protegen la mucosa gástrica de la digestión ácido-péptica; por tanto, la inhibición de su síntesis por los AINE provoca una lesión en la mucosa al que se añade el efecto antiagregante plaquetario de todos los AINE. En el riñón, los AINE inhiben la vasodilatación provocada por las prostaglandinas y ocasionan vasoconstricción de la arteriola eferente. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede tener efectos adversos en pacientes con predisposición al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Habrá que tener especial precaución en su manejo en los pacientes de edad avanzada.

Inhibidores selectivos de la COX-2

Los inhibidores selectivos de COX-2, rofecoxib, celecoxib y otros, son AINE que inhiben de forma más selectiva la ciclooxygenasa-2 y, por tanto, tienen menos efectos gastrointestinales nocivos; no obstante, pueden aumentar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares a través de la inhibición de la síntesis de prostaciclinas sin la inhibición correspondiente del tromboxano plaquetario, aunque este mayor riesgo no se ha puesto claramente de manifiesto en los estudios realizados. No se debe olvidar que, al igual que el resto de AINE, pueden reducir el efecto de los fármacos antihipertensivos y que son sustancias hipertresoras, independientemente de su selectividad en la inhibición de la ciclooxygenasa, pudiendo favorecer un posible de-

terioro de la función renal, retención de líquidos y edema. El uso concomitante con IECA puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal aguda. Tampoco debemos olvidar la interacción de estos nuevos AINE con los anticoagulantes orales, y se debe monitorizar sus efectos durante los primeros días. Los nuevos AINE se deben emplear con precaución en la insuficiencia cardíaca, la disfunción ventricular izquierda, la situación de edemas preexistente y la HTA. El cuidado debe extremarse en pacientes ancianos.

AINE y diuréticos

Los AINE reducen la actividad diurética y antihipertensiva de los diuréticos por ejercer una acción opuesta sobre las prostaglandinas renales. El riesgo de interacción es mayor si se utilizan en pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o hepática.

Los corticoides son fármacos con acción antiinflamatoria y, asociados a las tiazidas, favorecen la hipototasemia.

AINE y bloqueadores beta

Los AINE inhiben el efecto antihipertensivo de los bloqueadores al reducir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, a lo que se añade también una reducción de la densidad de los receptores betaadrenérgicos. Probablemente, dentro de las interacciones de los AINE con antihipertensivos, ésta sea la más relevante en cuanto a pérdida de eficacia del antihipertensivo.

AINE e IECA

Ambos fármacos tendrían un mecanismo opuesto sobre la síntesis de prostaglandinas de acción vasodilatadora (fundamentalmente E_2 e I_2); así, mientras los AINE inhiben la síntesis, los IECA la aumentan, al igual que aumentan las bradicininas y el óxido nítrico. Como consecuencia, se ve disminuida la eficacia antihipertensiva de los IECA cuando se administran concomitantemente con AINE.

Esta interacción tiene más importancia con IECA con grupo sulfidrilo, como captopril y enalapril. La interacción es más acusada en hipertensos con actividad de renina baja, y en éstos hay más riesgo de hiperpotasemia. Entre los AINE con mayor implicación en esta interacción destacan: piroxicam, indometacina, ibuprofeno y otros, entre los que se incluyen los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2. La alternativa de uso podría ser sulindaco como antiinflamatorio o mantener el AINE deseado y emplear antagonistas del calcio como antihipertensivos.

Ácido acetilsalicílico y antihipertensivos

Una revisión de 23 estudios, en los que se utilizaba concomitantemente IECA y AAS, evidenciaba una interacción en el 50% de ellos, relacionada con la dosis de AAS, siendo más frecuente para dosis superiores a 250 mg. Pese a la posible interacción AAS-IECA, un estudio de cohorte con 11.575 pacientes objetivaba que los beneficios de la asociación entre ambos, sobre la mortalidad cardíaca, valorada a los 5 años, de pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica, con o sin asociación de insuficiencia cardíaca, son superiores a los de la subpoblación no tratada con AAS.

Las indicaciones de beneficio demostrado entre AAS a dosis bajas (< 250 mg) e IECA son: cardiopatía isquémica crónica, insuficiencia cardíaca y HTA complicada con accidente cerebrovascular.

Con respecto a la posible interacción AAS y ARA II, los antagonistas de los receptores de la angiotensina, al actuar sobre el receptor AT-1, no influyen en el bloqueo de la degradación de las bradicininas y el aumento de la síntesis de prostaglandinas. No existen datos que establezcan posibles interacciones entre ARA II y AAS.

HTA inducida por medicamentos^{1,5}

Las reacciones adversas que más fácilmente pasan inadvertidas son las que no ocasionan una nueva enfermedad, sino que favorecen el empeoramiento o recaída de una enfermedad ya tratada. Éste puede ser el caso de la HTA como reacción adversa a fármacos o agravada por medicamentos, o incluso la podríamos denominar «HTA iatrógena» o HTA como consecuencia de la actuación del profesional.

La HTA puede ser producida por muchos fármacos y por diversos mecanismos. Los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia aparecen implicados se recogen en la tabla 11.

El estudio realizado en Murcia³⁹ objetivaba que un 26% de los hipertensos tomaba durante más de 3 meses AINE o corticoides, fármacos con capacidad de elevar por sí mismos la presión arterial (hiperpresores) asociados a antihipertensivos.

TABLA 11
Fármacos que pueden inducir hipertensión⁵

Antiinflamatorios no esteroides
Anticonceptivos hormonales
Símpaticomiméticos (vasoconstrictores nasales: fenilpropanolamina)
Glucocorticoides y mineralcorticoides
Eritropoyetina recombinante humana
Regaliz y carbonato de sodio
Ginseng
Hierbas medicinales

Con respecto a los corticoides, una dosis de 50 mg/día de prednisona durante 5-7 días puede aumentar la presión arterial sistólica hasta en 40 mmHg, se debe tener en cuenta que los corticoides tópicos no están exentos de absorción sistémica y, por tanto, del riesgo de elevar la presión arterial.

Un metaanálisis de 50 ensayos con 711 pacientes detectaba un aumento de la presión arterial media de 5 mmHg, que en algunos estudios llegaba a 10 mmHg. Los bloqueadores beta serían los fármacos con mayor potencial de interacción con los AINE.

Actuación ante una potencial interacción medicamentosa^{1,2,39,40}

1. Ante un paciente hipertenso no controlado, debemos buscar la causa y descartar:

– Toma de fármacos con acción hipertensiva, como AINE y corticoides, fundamentalmente. Toma de fármacos que contengan sodio en su composición, como algunos comprimidos efervescentes o antiácidos. Existencia de una potencial interacción entre los fármacos utilizados juntamente con el o los antihipertensivos.

2. Confirmada la existencia de una potencial interacción, debe retirarse, si es posible, el fármaco implicado en la misma. Recordemos que el riesgo cardiovascular está incrementado en el paciente que presenta IM, al no tener controladas sus cifras de presión arterial.

3. Si no es posible la retirada del fármaco asociado al antihipertensivo responsable de la interacción, procederemos a actuar de la siguiente manera:

– Si el fármaco implicado en la IM es un AINE, procederemos a tratar la HTA con un antagonista del calcio o simpaticolítico de acción central. Si el implicado es un contraceptivo, trataremos la HTA con diuréticos. Si es un corticoide, trataremos la HTA con diuréticos o bloqueadores beta. Si se precisa por falta de control de las cifras de presión arterial, procederemos a subir las dosis del antihipertensivo o asociar antihipertensivos de otro grupo terapéutico.

Ante cualquier HTA de reciente comienzo se debe descartar la toma de automedicación o tóxicos con acción hipertensora (vasoconstrictores nasales, cocaína, anabolizantes, etc.), y ante un hipertenso tratado que no se controla descartaremos, entre otras causas, las potenciales IM⁸.

Conclusiones

Múltiples factores influyen en el grado de control de los pacientes hipertensos (efectividad del fármaco, ob-

servancia terapéutica, presencia o ausencia de interacciones, etc.).

El médico debería revisar periódicamente los tratamientos crónicos y sus fichas de largo tratamiento para detectar posibles problemas de interacciones entre los medicamentos que dispensan, o introducir sistemas informáticos que ayuden en la detección de potenciales interacciones entre los fármacos^{40,41}. En caso de tener que prescribir, sin que existan otras alternativas terapéuticas, un medicamento con potencial interacción, se debería vigilar más frecuentemente la presión arterial del paciente o utilizar un antihipertensivo con menor o nula interacción con el medicamento que precisemos administrar¹.

Los antihipertensivos son fármacos de amplio uso en atención primaria, coexistiendo con frecuencia su administración junto a medicamentos empleados en enfermedades crónicas o en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la hipertensión arterial.

La existencia de potenciales interacciones medicamentosas que dificulten el control del hipertenso al disminuir la efectividad del tratamiento antihipertensivo, o la administración de tratamientos hipertensores, como los corticoides o AINE (con frecuencia sin hacer un seguimiento más adecuado del hipertenso), tiene una gran importancia clínica^{1,2,5-9,35}.

Bibliografía

1. Sanfelix J, Benloch H, Sánchez MT, Pereiró I, Rodrigo C. Uso de medicamentos como factor de riesgo de hipertensión arterial mal controlada. Aten Primaria 1998;22:293-7.
2. Recalde JM, Zunzunegui MV, Beland F. Interacciones entre medicamentos prescritos en la población mayor de 65 años. Aten Primaria 1998;22:434-9.
3. Perodeau GM, Poirier S, Foisy P, Ostoj M. Potential drug interactions among the elderly in a home care program. J Geriatric Drug Therapy 1992;6:41-60.
4. Tamargo JL, Delpón E. Interacciones medicamentosas. Madrid: Pharmarket SA, 1998.
5. Morales FJ, Ferrer JM, Palop V. Hipertensión arterial inducida por medicamentos. Hipertension 1992;9:331-6.
6. Consenso para el control de la hipertensión arterial en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
7. Sociedad Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Control de la hipertensión arterial en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
8. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
9. Guidelines Subcommittee. World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
10. McLay JS. Acute effects of captopril on the renal actions of furosemide in patients with chronic heart failure. Am Heart J 1993; 126:879-86.
11. Dzurik R. Diuretics in the treatment of hypertension. Vnitr Leck 1993;39:909-15.
12. Scholn D C. Dose-related cardiovascular effects of spironolactone. Am J Cardiol 1993;71:40-5.
13. Curb JD. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996;276:1886-92.

14. Vercruyse I. Enantioselective inhibitory effect of nicardipine on the hepatic clearance of propanolol in man. *Chirality* 1994;6:5-10.
15. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:335-46.
16. McTavish D. Carvedilol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45:232-58.
17. He J. Selection of initial antihypertensive therapy. *Lancet* 2000; 356:1942-3.
18. Toumilehto J. Effects of calciumchannel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;240:677-84.
19. Hamann SR. Cardiodepressant actions of combined diltiazem and propanolol in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:31-6.
20. Cooke CE. Northerapeutic cyclosporine levels: Sustained-release diltiazem products are not the same. *Transplantion* 1994;57:1687.
21. Ishikawa T. Drug-interactions between digitalis and calcium antagonist, verapamil or NZ-105. *Teikyo Med J* 1994;17:123-32.
22. Hansson L. Randomised trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and B-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the nordic diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
23. Cooke HM. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction: recommendations for prevention. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:65-70.
24. Morgan T. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertens* 1993;11:S338-9.
25. Bainbridge AD. A clinical pharmacological assessment of doxazosin and enalapril in combination. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:599-602.
26. Hansson L. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPP) randomised trials. *Lancet* 1999;353:611-6.
27. Blood pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. Effects of ACE inhibitors calcium antagonist, and other blood-pressure-lowering drugs; results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
28. Tatti P. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomised trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diab Care* 1998;21:597-603.
29. Kirk JK. Angiotensin-II Receptor antagonist: their place in therapy. *Am J Hosp Pharm* 1999;59:3140-8.
30. Tamargo J. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Med Clin (Barc)* 2000;114:6-13.
31. Chalmers J. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 world health organization internacional society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-85.
32. Guía de estudio sobre abordaje farmacológico de la hipertensión arterial en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2000;114: 374-7.
33. Conlin PR. Antagonistas de la angiotensina II en la hipertensión: ¿existen diferencias en cuanto a la eficacia? *Am J Hypertens* 2000;13:418-26.
34. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Lancet* 2000;355:863-4.
35. Urrutia LG, Duque MA, Guerediaga I. Efecto sobre la tensión arterial de antiinflamatorios no esteroides. *Aten Primaria* 1995;16:230.
36. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991;90 (Supl 5A):42-7.
37. Ferrer JM, Giner Ruiz V, Palop V, Morales-Olivas FJ. Ibuprofeno y fármacos antihipertensivos. *Med Clin (Barc)* 1991;95:517.
38. Sahloul MZ, Al-Kieb R, Mujais SK. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and antihypertensives. *Cooperative Malfeasance. Nephron* 1990;56:345-52.
39. Martínez Pastor A, Llangostera JM, Abellán J. Las interacciones medicamentosas con los antihipertensivos en la práctica clínica. *Hipertensión* 2001; 18:118-24.
40. Lobato F, Portillo J, Pérez A, García A, García MA, Morilla JC. Detección de interacciones medicamentosas en pacientes crónicos mediante un programa informático. Utilidad práctica en un centro de salud. *Aten Primaria* 1997;19:138-41.
41. Rizack MA. The medical letter. Compendio de interacciones adversas de medicamentos. Barcelona: Editores Internacionales, 1996.