

Aspirina, analgésicos y riesgo de hipertensión arterial en la Cohorte SUN

Juan José Beunza^{a,b}, Miguel Ángel Martínez-González^a, Maira Bes-Rastrollo^a, Jorge María Núñez-Córdoba^a, Estefanía Toledo^{a,c} y Álvaro Alonso^{a,d}

^aDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bDepartamento de Epidemiología. Escuela de Salud Pública de Harvard. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.

^cServicio de Medicina Preventiva. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.

^dDivisión de Epidemiología y Salud Comunitaria. Escuela de Salud Pública. Universidad de Minnesota. Minneapolis. Minnesota. Estados Unidos.

Introducción y objetivos. Se ha relacionado el consumo de aspirina y de otros analgésicos con cambios en la presión arterial. El objetivo de nuestro estudio fue valorar prospectivamente la asociación del uso habitual de aspirina y otros analgésicos con la incidencia de hipertensión arterial.

Métodos. El proyecto SUN es una cohorte prospectiva y dinámica que incluyó a 9.986 graduados universitarios españoles inicialmente libres de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer (media de edad, 36 años). Fueron reclutados durante el periodo 1999-2005 y se los siguió prospectivamente durante una media de 51 meses. El uso habitual de aspirina y otros analgésicos, así como la presencia de otros factores de riesgo de hipertensión arterial, se valoró mediante un cuestionario basal. La incidencia de hipertensión se valoró con cuestionarios de seguimiento bienales.

Resultados. Durante el seguimiento se identificaron 543 casos nuevos de hipertensión arterial. El uso habitual de aspirina (2 o más días/semana) se asoció con un mayor riesgo de hipertensión (*hazard ratio* [HR] = 1,45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-2,04) tras ajustar por diversos factores de confusión. El uso habitual de otros analgésicos diferentes de la aspirina también se asoció a un mayor riesgo de hipertensión arterial (HR = 1,69; IC del 95%, 1,28-2,23).

Conclusiones. El uso habitual tanto de aspirina como de otros analgésicos diferentes a la aspirina parece aso-

ciarse a mayor riesgo de hipertensión arterial, independientemente de otros factores de riesgo.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Analgésicos. Aspirina. Proyecto SUN. Cohortes.

Aspirin, Non-Aspirin Analgesics and the Risk of Hypertension in the SUN Cohort

Introduction and objectives. The use of aspirin and non-aspirin analgesics has been associated with changes in blood pressure. The aim of this study was to investigate prospectively the association between the regular use of aspirin and non-aspirin analgesics and the incidence of hypertension.

Methods. The SUN project is an ongoing, continuously expanding, prospective cohort of Spanish university graduates initially free of hypertension, cardiovascular disease, diabetes and cancer; 9986 (mean age 36 years) were recruited during 1999-2005 and followed up for a mean of 51 months. Regular aspirin and non-aspirin analgesic use and the presence of other risk factors for hypertension were assessed by questionnaire at baseline, and the incidence of hypertension was assessed using biennial follow-up questionnaires.

Results. In total, 543 new cases of hypertension were identified during follow-up. Regular aspirin use (i.e. 2 or more days/week) was associated with a higher risk of hypertension (*hazard ratio*=1.45; 95% confidence interval, 1.02-2.04) after adjustment for various confounding factors. Regular use of non-aspirin analgesic drugs was also associated with a higher risk of hypertension (*hazard ratio*=1.69; 95% confidence interval, 1.28-2.23).

Conclusions. The regular use of aspirin and non-aspirin analgesics were both associated with an increased risk of developing hypertension, independently of other risk factors.

Key words: Hypertension. Analgesics. Aspirin. SUN project. Cohorts.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 265-7

El Ministerio de Sanidad Español (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias proyectos PI030678, PI040233, PI042241, PI050514, PI050976, PI070240, PI0801943; RD 06/0045) y el Gobierno Foral de Navarra (Departamento de Salud, PI41/2005, PI36/2008).

Correspondencia: Dr. J.J. Beunza.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. Irunlarrea, 1, Edificio de investigación. 31080 Pamplona. Navarra. España. Correo electrónico: jjbeunza@unav.es

Recibido el 17 de febrero de 2009.

Aceptado para su publicación el 20 de octubre de 2009.

ABREVIATURAS

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
 COX: ciclooxigenasa.
 HR: *hazard ratio*.
 HTA: hipertensión.
 IC: intervalo de confianza.
 IMC: índice de masa corporal.
 MET: equivalente metabólico.
 PA: presión arterial.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular^{1,2}. Un pequeño incremento de la presión arterial (PA) tiene un efecto significativo en la morbilidad y la mortalidad³. Entre la población general, la aspirina y otros analgésicos como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son extensamente usados, y podrían aumentar la PA a través de la inhibición de algunos tipos de prostaglandinas y la retención corporal de sodio en el caso de los AINE⁴.

Resultados de diversos estudios prospectivos realizados en Estados Unidos indican que el uso habitual de aspirina, paracetamol y AINE se asocia con mayor riesgo de HTA⁵⁻⁹. Sin embargo, algunos ensayos clínicos realizados en España muestran un efecto opuesto^{10,11} y no disponemos de resultados de estudios de cohortes realizados en Europa, donde el sistema sanitario es muy distinto, con distinto patrón de uso de medicamentos y con distinto acceso a los servicios sanitarios¹².

Nuestro objetivo es analizar la asociación del uso habitual de aspirina y analgésicos distintos de ésta con la incidencia de HTA en el proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra).

MÉTODOS

El proyecto SUN es una cohorte dinámica formada por graduados universitarios españoles. Los objetivos y métodos del estudio han sido descritos con detalle en publicaciones previas^{13,14}. Resumidamente, en diciembre de 1999 se envió una carta de invitación y un cuestionario a todos los graduados de la Universidad de Navarra, además de a graduados de otras universidades, todos ellos residentes en España. El cuestionario basal contenía información sociodemográfica y de estilo de vida, como dieta, actividad física e información médica. Dado que es una cohorte dinámica, el reclutamiento de participantes está permanentemente abierto. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Navarra. La respuesta al cuestionario inicial se consideró como

consentimiento escrito para participar en el estudio. El seguimiento de los participantes se realizó mediante cuestionarios bienales, enviados por correo, que recogen información sobre los cambios del estilo de vida y de los factores de riesgo, así como sobre la presencia de nuevos datos y diagnósticos médicos. A los sujetos que no respondieron se les enviaron hasta cinco cartas de recuerdo. En enero de 2008, un total de 18.922 participantes habían respondido al cuestionario basal. Para este análisis, tuvimos en cuenta a 15.222 participantes que habían respondido el cuestionario basal antes del 22 de enero de 2005 y habían tenido la oportunidad de completar al menos el primer cuestionario de seguimiento. En total 13.563 participantes habían respondido a al menos uno de los cuestionarios de seguimiento (tasa de retención del 89%). De éstos, se excluyó a 1.503 participantes con HTA prevalente (definida como diagnóstico de HTA declarado, uso de medicación antihipertensiva o PA declarada > 140 mmHg para la PA sistólica o > 90 mmHg para la PA diastólica en el cuestionario basal) y 1.273 participantes con diagnóstico declarado de enfermedad prevalente cardiovascular, diabetes mellitus o cáncer (también en el cuestionario basal).

Además, se excluyó a 1.214 sujetos con consumo calórico extremo (consumo total de energía > 4.200 kcal/día o < 800 kcal/día para los varones, > 3.500 kcal/día o < 500 kcal/día para las mujeres) y 272 sujetos con falta de información en cualquiera de las variables usadas en el análisis. En total se excluyó a 3.577 participantes, y 9.986 quedaron para el análisis.

Evaluación del factor de exposición

En el cuestionario basal, los participantes respondieron a preguntas sobre la toma habitual de aspirina u otro analgésico distinto de ésta al menos 2 días a la semana.

Evaluación de hipertensión incidente

En los cuestionarios de seguimiento, los participantes respondieron a preguntas sobre nuevos diagnósticos de HTA, así como la fecha (mes y año) del diagnóstico. Se definió caso incidente de HTA como un sujeto que declara un diagnóstico médico de HTA en cualquiera de los cuestionarios de seguimiento pero no en el cuestionario basal. Estudios previos de validación del diagnóstico declarado de HTA midiendo la PA en un subgrupo aleatorio de esta cohorte altamente educada demostraron aceptable validez^{15,16}.

Evaluación de covariables

El cuestionario basal recogió información adicional sobre un amplio abanico de variables socio-

demográficas (sexo, edad, título universitario, situación de empleo), medidas antropométricas (peso, talla), hábitos de salud (dieta, hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física) y variables clínicas (uso de medicación, historia personal y familiar de HTA, hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, cáncer, otras enfermedades). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso declarado (kg) por el cuadrado de la talla declarada (m). La actividad física en tiempo de ocio se cuantificó con el índice del equivalente de actividad metabólica (MET) usando un múltiplo de la tasa metabólica basal para cada una de 17 actividades físicas incluidas en el cuestionario basal¹⁷. El tiempo dedicado a cada una de estas actividades se multiplicó por la tasa metabólica basal correspondiente. Finalmente, el valor total de la actividad física en MET-h semanales se calculó mediante la suma de todas las actividades. La validez de las determinaciones declaradas del peso y la actividad física en tiempo de ocio ha sido demostrada previamente en la cohorte SUN^{18,19}. Los hábitos dietéticos se evaluaron usando un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentos con 136 preguntas validado previamente²⁰.

Análisis estadístico

Se calcularon las *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para el riesgo de HTA incidente según el consumo regular de aspirina u otros analgésicos mediante regresión de Cox multivariable. El tiempo de seguimiento se definió como el tiempo desde la respuesta del cuestionario basal hasta el momento del diagnóstico de HTA, si lo hubo, o hasta la fecha del último cuestionario de seguimiento. Usamos inicialmente un modelo de regresión de Cox ajustado por edad (continuo) y sexo (binario), y posteriormente un modelo adicional ajustando por sexo (binario), edad (continuo), IMC basal (continuo), actividad física en tiempo de ocio (MET como continuo), consumo de alcohol (continuo), historia familiar de hipertensión (binario), hipercolesterolemia declarada (binario), hábito tabáquico (actual, pasado y nunca), consumo de sodio ajustado por energía y consumo de aceite de oliva, fruta, verdura y lácteos desnatados (todos ellos en cuartiles). Algunas de estas variables fueron seleccionadas por ser, generalmente, factores de riesgo de HTA aceptados y otras por haberse demostrado que están asociadas con el riesgo de HTA en estudios previos en nuestra cohorte. Se denominará modelo de regresión multivariable al que contiene todas estas variables. Para evaluar la potencial existencia de confusión por indicación, realizamos un análisis adicional ajustando por diagnóstico de artritis reumatoide, úlcera gástrica o cefalea en el

cuestionario basal. Repetimos los análisis después estratificando por sexo, edad e IMC para evaluar una posible modificación del efecto (interacción) por estas variables, y formalmente hicimos un test de interacción añadiendo un término de producto al modelo de regresión de Cox.

RESULTADOS

La media de edad basal de los 9.986 participantes incluidos en el análisis fue de 36 años. Durante el periodo de seguimiento (media, 51 meses), observamos 543 nuevos casos de HTA incidente. La distribución de posibles factores causantes de confusión se muestra en la tabla 1, según el uso de aspirina u otros analgésicos. El consumo habitual de aspirina se asoció con ser varón fumador, tener más alto IMC, no realizar actividad física en tiempo de ocio de manera regular, beber más alcohol y consumir más sodio, frutas y verduras. El consumo habitual de analgésicos distintos de la aspirina se asoció con ser mujer, realizar poca actividad física en tiempo de ocio, consumir menos alcohol, más verdura y lácteos desnatados y tener historia familiar de HTA.

El consumo habitual de aspirina se asoció significativamente con la HTA incidente (HR = 1,45; IC del 95%, 1,02-2,04) tras ajustar por los posibles factores de confusión (tabla 2), pero no en el análisis bruto. El uso habitual de otros analgésicos distintos de la aspirina se asoció con la HTA incidente tanto en el análisis bruto como en el multivariable (HR = 1,69; IC del 95%, 1,28-2,23) (tabla 2). Repetimos los análisis incluyendo aspirina y otros analgésicos simultáneamente en el modelo. Los resultados esencialmente no cambiaron (tabla 2). Finalmente, el análisis estratificado por sexo se muestra en la tabla 3. Los resultados fueron similares tras estratificar por edad usando como punto de corte la mediana de edad 34,5 años, por edad usando como punto de corte los 45 años, y por IMC (normopeso frente a sobrepeso u obesidad) (resultados no mostrados). Análisis adicionales ajustando de manera separada por consumo total de energía, consumo de carne roja, grasa total, grasa monoinsaturada, grasa poliinsaturada y grasa saturada no mostraron cambios, tanto al introducir las variables como continuas o en quintiles (resultados no mostrados).

No hubo evidencia de interacción estadística. En concreto, los términos producto para edad con aspirina y otros analgésicos tenían un valor de $p = 0,16$ y $p = 0,97$ respectivamente; para IMC fueron $p = 0,76$ y $p = 0,59$ respectivamente, y finalmente para sexo fueron $p = 0,63$ y $p = 0,30$ respectivamente.

Un total de 47 participantes respondieron que toman habitualmente aspirina y otros analgésicos

TABLA 1. Distribución de los posibles factores de confusión según el consumo habitual de aspirina y otros analgésicos distintos de ésta en el cuestionario basal del proyecto SUN, 1999-2005

	Aspirina		Otros analgésicos	
	Sí	No	Sí	No
Participantes, n	333	9.653	798	9.188
Varones, %	45,9	38,3	22,3	40
Edad (años), media	41,26	36,18	35,31	36,44
IMC, media	23,8	23,1	23	23,1
Actividad física (MET-h/semana), media	22,4	24,5	21,3	24,7
Hábito tabáquico*, %	64	50	54	50
Consumo de alcohol (g/día), media	8	6	5	6
Historia familiar de hipertensión, %	37	38	41	38
Consumo de sodio (g/día), media	4,4	4	4,3	4
Hipercolesterolemia, %	14	14	14	14
Consumo de frutas (g/día), media	367	329	337	329
Consumo de verduras (g/día), media	556	504	542	503
Consumo de aceite de oliva (g/día), media	17	18	19	18
Consumo de lácteos desnatados (g/día), media	207	215	268	210

IMC: índice de masa corporal; MET: equivalente metabólico.

*Actuales y ex fumadores.

TABLA 2. Riesgo de diagnóstico de hipertensión arterial declarado según el consumo habitual de aspirina y otros analgésicos en el cuestionario basal. Proyecto SUN, 1999-2005

	No	Sí	Total
Aspirina			
Nuevos casos de HT, n	507	36	543
Personas-años, n	40.529	1.404	41.933
Ajustado por edad y sexo, HR (IC del 95%)	1 (ref.)	1,35 (0,96-1,90)	
Multivariable 1, HR ^a (IC del 95%)	1 (ref.)	1,45 (1,03-2,05)	
Multivariable 2, HR ^b (IC del 95%)	1 (ref.)	1,42 (1,00-2,00)	
Otros analgésicos distintos de aspirina			
Nuevos casos de HT, n	486	57	543
Personas-años, n	38.679	3.255	41.933
Ajustado por edad y sexo, HR (IC del 95%)	1 (ref.)	1,58 (1,21-2,05)	
Multivariable 1, HR ^a (IC del 95%)	1 (ref.)	1,69 (1,28-2,23)	
Multivariable 2, HR ^c (IC del 95%)	1 (ref.)	1,67 (1,26-2,21)	

HR: *hazard ratio*; HT: hipertensión; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; MET: equivalente metabólico.

^aAjustado por sexo, edad (continuo), IMC basal (continuo), actividad física en tiempo de ocio (MET totales como continuo), consumo de alcohol (continuo), historia familiar de hipertensión (binario), hipercolesterolemia declarada (binario), hábito tabáquico (fumador actual y ex fumador frente a nunca fumador), consumo de sodio ajustado por energía (cuartiles) y consumo de aceite de oliva, fruta, verduras y lácteos desnatados (todos ellos en cuartiles).

^bIgual al multivariable 1 más ajuste por consumo habitual de otros analgésicos distintos de aspirina.

^cIgual al multivariable 1 más ajuste por consumo habitual de aspirina.

conjuntamente. Los resultados no cambiaron significativamente tras excluirlos (HR = 1,45; IC del 95%, 1,02-2,04 para aspirina y HR = 1,69; IC del 95%, 1,28-2,23 para otros analgésicos distintos de aspirina). Además, definimos una variable incluyendo cuatro categorías de exposición: no usuarios, usuarios de aspirina, usuarios de otros analgésicos y usuarios de ambos, aspirina y otros analgésicos. Los participantes que contestaron que consumen habitualmente aspirina y otros analgésicos presentaron HR = 2,31 (IC del 95%, 0,95-5,61) en comparación con los que no consumían regularmente ninguno de los dos. Finalmente, para ajustar por posible confusión por indicación, repetimos los

análisis incluyendo en el modelo el diagnóstico basal de artritis reumatoide, úlcera gástrica o cefalea, pero no se observaron cambios relevantes (resultados no mostrados).

DISCUSIÓN

En este análisis longitudinal del proyecto SUN hemos observado que el uso habitual de aspirina y de analgésicos distintos de ésta podría estar asociado con un mayor riesgo de HTA, independientemente de otros factores de riesgo.

Estudios epidemiológicos previos han evaluado la asociación entre los consumos de aspirina, para-

TABLA 3. Riesgo de diagnóstico de hipertensión arterial declarado según el consumo habitual de aspirina y otros analgésicos distintos de ésta, estratificado por sexo. Proyecto SUN, 1999-2005

	No	Si	Total
Varones			
Aspirina			
Nuevos casos de HT, n	323	25	348
Personas-años, n	15.150	644	15.794
Ajustado por edad, HR (IC del 95%)	1 (ref.)	1,29 (0,85-1,95)	
Multivariable, HR* (IC del 95%)	1 (ref.)	1,42 (0,94-2,16)	
Otros analgésicos			
Nuevos casos de HT, n	316	32	348
Personas-años, n	15.077	717	15.794
Ajustado por edad, HR (IC del 95%)	1 (ref.)	1,84 (1,30-2,61)	
Multivariable, HR* (IC del 95%)	1 (ref.)	1,96 (1,36-2,84)	
Mujeres			
Aspirina			
Nuevos casos de HT, n	184	11	195
Personas-años, n	25.380	760	26.139
Ajustado por edad, HR (IC del 95%)	1 (ref.)	1,58 (0,86-2,92)	
Multivariable, HR* (IC del 95%)	1 (ref.)	1,41 (0,76-2,62)	
Otros analgésicos			
Nuevos casos de HT, n	170	25	195
Personas-años, n	23.602	2.538	26.139
Ajustado por edad, HR (IC del 95%)	1 (ref.)	1,32 (0,88-1,99)	
Multivariable, HR* (IC del 95%)	1 (ref.)	1,39 (0,91-2,12)	

HR: *hazard ratio*; HT: hipertensión; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; MET: equivalente metabólico.

*Ajustado por sexo, edad (continuo), IMC basal (continuo), actividad física en tiempo de ocio (MET totales como continuo), consumo de alcohol (continuo), historia familiar de hipertensión (binario), hipercolesterolemia declarada (binario), hábito tabáquico (fumador actual y ex fumador frente a nunca fumador), consumo de sodio ajustado por energía (cuartiles) y consumo de aceite de oliva, fruta, verduras y lácteos desnatados (todos ellos en cuartiles).

cetamol y otros AINE con el riesgo de HTA incidente. Un análisis del Nurses' Health Study (NHS) comparando el grupo de máxima exposición (> 22 días al mes) con el grupo de mínima exposición (ninguna) encontró que la frecuencia de consumo de aspirina, paracetamol o AINE se asoció con un mayor riesgo de diagnóstico médico de HTA (aspirina, RR = 1,21; IC del 95%, 1,13-1,30; paracetamol, RR = 1,20; IC del 95%, 1,08-1,33; AINE, RR = 1,35; IC del 95%, 1,25-1,46)⁶. Un análisis posterior del NHS II encontró resultados similares para paracetamol (RR = 2; IC del 95%, 1,52-2,62) y para AINE (RR = 1,86; IC del 95%, 1,51-2,28), pero no encontró una asociación significativa para aspirina⁵. Sin embargo, la media de edad de este segundo grupo era menor (31-50 años) que en el primer grupo (49-61 años). Finalmente, otro análisis que incluía a una selección de participantes del NHS y del NHS II combinados no encontró una asociación general para aspirina (RR = 1,12; IC del 95%, 0,67-1,86 en mujeres de más edad y RR = 1,35; IC del 95%, 0,84-2,18 entre mujeres más jóvenes), pero encontraron asociación marginal sólo entre mujeres más jóvenes (tendencia, $p = 0,06$)⁸. Los análisis sobre el uso acumulado de analgésicos durante 14 años en el Physicians' Health Study no demostraron relación significativa con ninguno de los

fármacos (aspirina, RR = 1,16; IC del 95%, 0,92-1,48; paracetamol, RR = 1,08; IC del 95%, 0,87-1,58; AINE, RR = 1,05; IC del 95%, 0,89-1,24)⁹. Sin embargo, el 96% de los participantes eran usuarios habituales de aspirina (235 mg/día). Esta distribución homogénea de la exposición en estudio puede haber reducido su capacidad para detectar un pequeño o moderado riesgo de HTA⁹. Finalmente, investigadores del Health Professionals Follow-up Study evaluaron la asociación entre el consumo de AINE (6-7 días por semana frente a nada) y el riesgo de HTA declarada⁷. Tras ajustar por factores de confusión, encontraron RR = 1,26 (IC del 95%, 1,14-1,40; $p < 0,001$ de tendencia) para aspirina, RR = 1,34 (IC del 95%, 1,00-1,79; $p < 0,01$ de tendencia) para paracetamol y RR = 1,38 (IC del 95%, 1,09-1,75; $p < 0,002$ de tendencia) para AINE⁷.

Algunos ensayos clínicos han evaluado la asociación entre el uso de analgésicos y cambios en la PA. En cuanto al uso de aspirina, el Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) evaluó a 18.790 hipertensos con edades de 50 a 80 años durante una media de 3,8 años de seguimiento. Compararon el consumo de 75 mg/día de aspirina con placebo. La PA en el grupo intervención fue 0,6/0,3 mmHg mayor que en el grupo control, lo que indica una asociación positiva. Sin embargo, los cambios de

PA fueron clínicamente irrelevantes en comparación con los cambios de PA atribuidos al tratamiento antihipertensivo²¹. Otros estudios transversales han valorado esta asociación sin encontrar resultados positivos, aunque hay que tener en cuenta que el número de participantes involucrado en cada uno de ellos era pequeño (menos de 19 participantes)^{22,23}. Por otra parte, Hermida et al^{10,11} describieron una asociación inversa entre el consumo de aspirina previo al descanso nocturno (100 mg/día) y la PA media de 24 h (reducción de 6/4 mmHg en la PA sistólica/diastólica), especialmente en *non-dippers*. Los autores atribuyeron este efecto a las diferencias circadianas de los factores mediadores del control de la PA, medibles a través de la actividad de la renina plasmática, la angiotensina II y las catecolaminas. En este sentido, otro ensayo clínico describió una reducción de la PA ambulatoria de 24 h (PA sistólica, $5,7 \pm 2,6$ mmHg; $p = 0,008$; PA diastólica, $3,8 \pm 1,7$ mmHg; $p = 0,014$) en pacientes hipertensos con hipercolesterolemia en tratamiento con antihipertensivos, estatinas y aspirina (grupo intervención) comparado con pacientes en tratamiento sólo con antihipertensivos y estatinas (grupo control)²⁴.

Se han publicado dos metaanálisis que evalúan el efecto de la aspirina y otros AINE con cambios en la PA. El primero encontró que, entre los 771 participantes incluidos, los AINE aumentaron la PA media en 5 mmHg (IC del 95%, 1,2-8,7)²⁵. Sin embargo, el efecto era bastante limitado a participantes hipertensos que recibían tratamiento antihipertensivo. En relación específicamente con la aspirina, incluyeron ocho ensayos con un total de 105 sujetos hipertensos, con resultados no significativos. El segundo metaanálisis encontró un aumento de 3 mmHg de la PA media en relación con consumo de AINE, pero este efecto también estaba limitado a participantes con diagnóstico de hipertensión previo²⁶. Además, teniendo en cuenta los distintos tipos de AINE empleados, sólo indometacina y naproxeno mostraron asociación con el aumento de PA, mientras que ibuprofeno y sulindac no lo mostraron. En cuanto a la aspirina, en el conjunto de los estudios del metaanálisis sólo se incluyó a 14 participantes normotensos y a 39 hipertensos con consumo de al menos 1,5 g/día, y describió un aumento de la PA media de 0,61 mmHg antes de ajustar por consumo de sal y una reducción de 1,62 mmHg en el grupo normotenso y 1,76 mmHg en el grupo hipertenso tras ajustar por consumo de sal. La limitación fundamental de ambos metaanálisis es el reducido número de sujetos incluidos en cada estudio.

Varios mecanismos podrían explicar una asociación positiva entre el consumo habitual de aspirina u otros analgésicos y la HTA incidente. El más co-

múnmente aceptado es a través del bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas (COX)^{4,27}. COX-1 se relaciona fundamentalmente con la función celular en condiciones normales, como la secreción de mucosa gástrica protectora, el manejo de agua y sal en los riñones o la función plaquetaria y del endotelio. La enzima COX-2 se relaciona más con la función celular en estados de inflamación, manifestados por dolor, calor y edema. La inhibición de la COX-1 causa uno de los efectos secundarios más comunes de los AINE: la gastritis. La inhibición de la COX-2 reduce la síntesis de prostaglandinas y parece que es el origen del efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético de la aspirina y los AINE no selectivos. Además, la inhibición de la COX-2 puede participar también en el mecanismo por el que la aspirina podría aumentar la PA. En primer lugar, a través de la reducción de prostaciclina (PGI₂), que aumenta la resistencia vascular debido al efecto vasoconstrictor y sin oposición de la angiotensina II y las catecolaminas, que a su vez aumenta la resistencia vascular renal con reducción de la natriuresis y retención de agua y sodio^{4,27}. En segundo lugar, a través de la reducción de la prostaglandina E₂, que puede reducir la natriuresis en un 30-50%, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica (una condición factible en pacientes con consumo crónico de inhibidores de la COX)²⁸⁻³¹. Finalmente, algunos autores proponen la inhibición del metabolismo de la aldosterona, con el consecuente hiperaldosteronismo como mecanismo para aumentar la PA en usuarios habituales de aspirina³². Por otra parte, el paracetamol bloquea la COX a nivel de la peroxidasa y no del lugar catalítico de la COX, por lo que posee una especificidad tisular distinta y menor efecto antiinflamatorio y de inhibición de la función plaquetaria³³.

Nuestro estudio sufre algunas limitaciones. En primer lugar, el pequeño número de eventos en algunos análisis puede asociarse a modelos de regresión inestables. En segundo lugar, los eventos son declarados. Sin embargo, hay evidencia abundante de que la información declarada sobre el diagnóstico de HTA es válida para estudios epidemiológicos³⁴, especialmente entre participantes altamente educados³⁵. Dado que nuestros participantes son graduados universitarios y que la atención médica es universal en el sistema sanitario español, podemos asumir una alta validez del diagnóstico de HTA declarado. Además, usar el diagnóstico médico de HTA como evento en lugar de una medición aislada de la PA reduce la probabilidad de obtener falsos positivos. De hecho, un estudio de validación previo realizado en un subgrupo aleatorio de participantes de nuestra cohorte demostró unos valores predictivos positivos y negativos aceptables para dicho diagnóstico, incluso teniendo en

cuenta que nuestro estándar de referencia (medición repetida de la PA) probablemente dejó escapar algunos casos verdaderos positivos de HTA¹⁵. A pesar de todo ello, es probable que persista todavía un sesgo informativo por mala clasificación diferencial, que sería importante si los sujetos que toman aspirina u otros analgésicos con más frecuencia reciben atención médica más intensa y, por lo tanto, tienen más probabilidad de ser diagnosticados de HTA que los sujetos que no toman esas medicaciones. Reconocemos la posibilidad de este sesgo, especialmente dado que el efecto encontrado no fue muy grande. En tercer lugar, la asociación podría explicarse por confusión residual o no medida. Los participantes que no toman aspirina u otros analgésicos podrían tener un estilo de vida más sano. Sin embargo, aunque no podemos descartar la existencia de factores de confusión no medidos, realizamos el análisis ajustando por los factores de riesgo de hipertensión generalmente aceptados, además de por otras variables de estilo de vida, como el hábito tabáquico, que podrían actuar como marcadores de salud de estilo de vida en general. Los análisis adicionales con ajuste por posibles indicaciones y contraindicaciones del uso de aspirina y AINE no afectaron a la magnitud de los resultados. Incluso al ajustar por uso habitual de otros analgésicos (otros analgésicos distintos de la aspirina en el análisis de la aspirina, y aspirina en el análisis de otros analgésicos) la asociación persistió. Aunque la mayoría de la información usada en los cuestionarios había sido validada previamente¹⁸⁻²⁰, el consumo de sodio no es una variable fácilmente medible mediante cuestionarios de frecuencia de alimentos, y podría explicar en parte la asociación encontrada. No haber medido el consumo de sodio recolectando orina de 24 h, por lo tanto, es una limitación más del estudio. Por último, también hay que tener en cuenta la escasa información disponible sobre la exposición, dado que habría sido muy útil tener información más detallada en cuanto a dosis, tipo de medicación, etc., especialmente en el estudio de gradientes dosis-efecto.

CONCLUSIONES

En conclusión, el uso habitual de aspirina y de otros analgésicos distintos de ésta podría estar asociado con la HTA incidente en un grupo de graduados universitarios españoles. Son necesarios más estudios para clarificar esta cuestión.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los participantes del proyecto SUN por su colaboración y ayuda. También agradecemos a los otros miembros investigadores del proyecto SUN:

M. Seguí-Gómez, J. de Irala, J.A. Martínez, A. Marti, M. Serrano-Martínez, F. Guillén-Grima, C. de la Fuente-Arrillaga, J.F. Basterra-Gortari, Z. Vázquez, S. Benito y A. Tortosa, de la Universidad de Navarra; M. Delgado-Rodríguez, de la Universidad de Jaén; J. Llorca, de la Universidad de Cantabria; E. Smyth, de la Universidad de Santiago de Compostela; A. Sánchez-Villegas, de la Universidad de Las Palmas; I. Marques-Lopes, de la Universidad de Zaragoza, y C.N. López, de la Harvard University. También agradecemos a los miembros del Departamento de Nutrición de la Harvard School of Public Health (A. Ascherio, F.B. Hu y W.C. Willett) que nos ayudaron en el diseño del proyecto SUN. Finalmente agradecemos al Prof. Santidrián por compartir con nosotros su sabiduría y a la Fundación La Caixa por su ayuda al autor principal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513-8.
2. Cushman WC. The burden of uncontrolled hypertension: morbidity and mortality associated with disease progression. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5:14-22.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
4. Murray MD, Lazaridis EN, Brizendine E, Haag K, Becker P, Brater DC. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on electrolyte homeostasis and blood pressure in young and elderly persons with and without renal insufficiency. *Am J Med Sci*. 1997;314:80-8.
5. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002;162:2204-8.
6. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension*. 2002;40:604-8.
7. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007;167:394-9.
8. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005;46:500-7.
9. Kurth T, Hennekens CH, Sturmer T, Sesso HD, Glynn RJ, Buring JE, et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med*. 2005;165:1903-9.
10. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE, Fernandez JR, Mojon A, et al. Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension*. 2003;41:1259-67.
11. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE, et al. Differing administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. *Hypertension*. 2005;46:1060-8.
12. Hanoch Y, Katsikopoulos KV, Gummerum M, Brass EP. American and German students' knowledge, perceptions, and behaviors with respect to over-the-counter pain relievers. *Health Psychol*. 2007;26:802-6.
13. Seguí-Gómez M, De la Fuente C, Vázquez Z, De Irala J, Martínez-González MA. Cohort profile: the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol*. 2006;35:1417-22.

14. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, De Irala J, Martí A, Martínez JA. Mediterranean diet and stroke: objectives and design of the SUN project. *Seguimiento Universidad de Navarra. Nutr Neurosci.* 2002;5:65-73.
15. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health.* 2005;5:94.
16. Beunza JJ, Martínez-González MA, Serrano-Martínez M, Alonso A. Incidencia de hipertensión arterial en una cohorte de graduados universitarios españoles: el estudio SUN. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1331-4.
17. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:S498-504.
18. Bes-Rastrollo M. [Validation of self-reported weight and body mass index in the participants of a cohort of university graduates]. *Rev Esp Obes.* 2006;3:183-9.
19. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr.* 2005;8:920-7.
20. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodríguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993;22:512-9.
21. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens.* 2002;20:1015-22.
22. Polonia J, Boaventura I, Gama G, Camoes I, Bernardo F, Andrade P, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995;13:925-31.
23. Nawarskas JJ, Townsend RR, Cirigliano MD, Spinler SA. Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan. *Am J Hypertens.* 1999;12:784-9.
24. Magen E, Viskoper JR, Mishal J, Priluk R, London D, Yosefy C. Effects of low-dose aspirin on blood pressure and endothelial function of treated hypertensive hypercholesterolaemic subjects. *J Hum Hypertens.* 2005;19:667-73.
25. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289-300.
26. Pope JE, Anderson JJ. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153:477-84.
27. Mulkerrin EC, Clark BA, Epstein FH. Increased salt retention and hypertension from non-steroidal agents in the elderly. *QJM.* 1997;90:411-5.
28. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med.* 1999;107:S65-70.
29. Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, Breyer RM, Redha R, Morrow JD, et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest.* 2002;110:61-9.
30. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106:S13-24.
31. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med.* 2000;160:1465-70.
32. Knights KM, Mangoni AA, Miners JO. Non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular events: is aldosterone the silent partner in crime? *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:738-40.
33. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:9-19.
34. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Validation of self diagnosis of high blood pressure in a sample of the Spanish EPIC cohort: overall agreement and predictive values. EPIC Group of Spain. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:221-6.
35. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol.* 1986;123:894-900.