

Efecto del tratamiento a corto plazo con antiinflamatorios no esteroideos en la presión arterial media. Un ensayo clínico aleatorizado*

J. Álvarez-Nemegyei^a, E.N.J. Rubio-Solís^b y G.M. Herrera-Correa^c

^aUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida. Yucatán. México.

^bServicio de Medicina Interna. Unidad Médica de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida. Yucatán. México.

^cFacultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida. Yucatán. México.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto a corto plazo de la terapia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sobre la presión arterial media (PAM). Doscientos treinta y nueve pacientes consecutivos (185 mujeres, 54 varones, con una edad media de $53,9 \pm 13,5$ años) que requerían terapia con AINE fueron prospectivamente aleatorizados para recibir: indometacina (21), naproxeno (33); diclofenaco (40), sulindaco (42), meloxicam (35) y celecoxib (40) durante $8,5 \pm 2$ días. La presión arterial fue medida al inicio y al final del seguimiento con un monitor Kenz OS22. Fueron evaluables 211 sujetos (88%), quienes mostraron una ligera disminución postratamiento de la PAM ($-1,4 \pm 9,0$ mmHg; intervalo de confianza [IC] del 95%, $-2,7$ a $-0,2$). No hubo diferencias significativas en los cambios de la PAM postratamiento entre los diferentes AINE evaluados. Cincuenta y cinco sujetos (el 23%, IC del 95%, 18-29) tuvieron un incremento postratamiento de la PAM ≥ 5 mmHg. Este desenlace no se asoció a la presencia de hipertensión, edad avanzada o alguno de los AINE utilizados. Concluimos que, considerado grupalmente, el tratamiento a corto plazo con AINE no parece tener un efecto clínicamente significativo sobre la PAM. Sin embargo, el 23% de los sujetos con este tratamiento desarrolló un grado de incremento de la PAM que podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular si fuese persistente. Se requiere una mayor investigación a fin de identificar si tal desenlace persiste con el tratamiento crónico con AINE y sus factores de riesgo.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Presión arterial. Efectos adversos. Ensayo clínico.

Effect of short-term nonsteroidal antiinflammatory therapy on mean blood pressure. A prospective, randomized clinical trial

Our objective was to evaluate the effect of short-term therapy with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) on mean blood pressure (MBP). Two hundred thirty-three consecutive patients (185 women, 54 men; 53.9 ± 13.5 years) requiring NSAID therapy were prospectively randomized to: indomethacin (21 patients), naproxen (33 patients), diclofenac (40 patients), sulindac (42 patients), meloxicam (35 patients) and celecoxib (40 patients) for 8.5 ± 2 days. BP was measured at the beginning and end of follow-up using a Kenz OS22 monitor. At the end of follow-up, 211 (88%) patients were still available for evaluation. A slight posttreatment decrease in MBP (-1.4 ± 9.0 mm Hg, 95%CI: -2.7 to -0.2) was found.

No significant differences in posttreatment changes in MBP were found among the distinct NSAIDs evaluated. Fifty-five patients (23%; 95% CI: 18-29) showed a posttreatment increase in MBP of > 5 mm Hg. This increase was not associated with hypertension, old age, or any specific NSAID. We conclude that, overall, short-term NSAID therapy does not seem to have a clinically significant effect on MAP. However, 23% of patients undergoing this therapy showed an increase in MBP that, if persistent, could lead to a higher risk of cardiovascular disease. Further research is needed to identify whether this outcome persists in long-term NSAID therapy.

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Blood pressure. Adverse effects. Clinical trial.

*Proyecto apoyado por el Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI/ IMSS).

Correspondencia: Dr. J. Álvarez Nemegyei.
Calle 57 # 503 X 60 Y 62. Centro. 97000 Mérida. Yucatán. México.
Correo electrónico: nemegyei@hotmail.com

Manuscrito recibido el 6-7-2005 y aceptado el 4-10-2005.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una de las clases de medicamentos con mayor consumo en el mundo, tanto por prescripción como por venta libre,

y por lo tanto, de las que más se reportan como productoras de efectos adversos¹. Los trastornos gastrointestinales han sido tradicionalmente el tipo más frecuente de efecto adverso asociado a la terapia con AINE; sin embargo, su frecuencia parece estar declinando probablemente debido a una mayor precaución durante su uso, así como por el advenimiento de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2^{2,3}.

Los efectos adversos relacionados con el manejo renal de sodio y agua están en segundo lugar, después de los gastrointestinales, como los relacionados con el uso de AINE. Éstos pueden deberse a idiosincrasia; sin embargo, aquellos debidos a la inhibición de las ciclooxigenasas parecen tener mayor impacto epidemiológico debido a que los AINE son ingeridos de manera preponderante por individuos con condiciones comórbidas que requieren la integridad de los sistemas renales dependientes de la síntesis de prostaglandinas, tales como edad avanzada, hipertensión arterial y función hepática, renal o cardíaca disminuida³⁻⁸.

A diferencia de lo que sucede en el sistema gastrointestinal, donde la isoforma 1 de la ciclooxigenasa 1 tiene una función fundamentalmente citoprotectora y la isoforma 2 una función fisiológica relativamente menor, hay un cuerpo de evidencia de que ambas isoformas de la ciclooxigenasa están igualmente involucradas en la regulación renal del sodio y agua. Los datos actuales sugieren que el efecto global derivado de la inhibición renal de las ciclooxigenasas, sea selectiva o no, tiene un balance neto hacia la retención de sodio y agua, y por lo tanto, puede predisponer al edema y la hipertensión arterial⁶⁻⁸. Además de estos efectos, algunos reportes han mostrado que la terapia con AINE está asociada a un aumento del tono vascular local, probablemente derivado de una disminución en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras o de la generación de moléculas presoras, tales como la endotelina 1, lo cual puede resultar en un mecanismo hipertensor adicional⁹.

A pesar de todos estos hallazgos de investigación básica, el sugerido efecto hipertensor de los AINE ha sido difícil de probar en la investigación clínica. Una explicación para ello podría ser la heterogeneidad metodológica de los estudios en términos de tamaño muestral, diseño experimental y muy probablemente, medición de la presión arterial. En un intento por superar estos hechos, se han realizado un par de metaanálisis^{10,11}. En el estudio realizado por Johnson et al¹⁰ se reportó que la terapia con AINE resulta en un incremento promedio de 5 mmHg; sin embargo, el significado clínico de tal incremento podría ser difícil de establecer debido a que el intervalo de confianza (IC) de 95% varió desde 1,2 mmHg, el cual no tiene impacto sobre el riesgo cardiovascular, hasta 8,7 mmHg, cifra que sí puede resultar en incremento del riesgo cardiovascular. De manera adicional, se sugirió que el empleo de indometacina,

naproxeno y piroxicam estaba asociado a un incremento mayor de la presión arterial en comparación con otros AINE¹¹⁻¹⁴. Por otro lado, se ha sugerido, pero no probado de manera definitiva, que el uso de AINE en ancianos e hipertensos tiene mayor efecto hipertensor^{12,15-19}.

El advenimiento de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 ha complicado aún más el problema, ya que hay reportes que sugieren un efecto diferencial sobre la probabilidad de aumento de las cifras de presión arterial y el desarrollo de edema entre diferentes fármacos de esta clase y en relación con los inhibidores inespecíficos de las ciclooxigenasas^{20,21}.

Puesto que parece ser evidente que el efecto de los AINE sobre la presión arterial es un aspecto clínico aún no resuelto, realizamos el presente ensayo clínico controlado cuyo objetivo fue evaluar a corto plazo el efecto global y específico de 5 diferentes AINE y un inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2 (celecoxib) sobre la presión arterial en adultos. Además de evaluar el efecto postratamiento sobre la PAM, se analizó la incidencia de un incremento de la presión arterial ≥ 5 mmHg, debido a que este grado de aumento de la presión arterial, cuando es persistente, se ha reportado que incrementa de manera significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular^{22,23}.

Material y métodos

Pacientes

Entre abril de 1999 y octubre del 2001, se reclutó a pacientes normo o hipertensos mayores de 18 años con cualquier condición médica que requiriera uso de AINE y que fueron referidos al Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Ignacio García Téllez del Instituto Mexicano del Seguro Social de Mérida, Yucatán, México. No se incluyó a pacientes con historia de intolerancia a los AINE o sulfonamidas, enfermedad acidopéptica, insuficiencia cardíaca, hepática o renal, los que requerían cualquier tipo de tratamiento que modificara la presión arterial (excepto antihipertensivos), los que tenían hipertensión no controlada (diastólica mayor de 110 mmHg y sistólica mayor de 190 mmHg), aquellos con hipertensión arterial detectada durante el proceso de elegibilidad y mujeres embarazadas. Se descartó a quienes desarrollaron algún efecto adverso, quienes no cumplieron al protocolo (definido como una proporción igual o mayor al 15% de medicación no ingerida), los hipertensos que modificaron su tratamiento antihipertensivo sin consejo médico y los normotensos que ingirieron durante el período de estudio cualquier otro medicamento que modificara la presión arterial.

Mediciones

La medida primaria de desenlace fue el cambio de la PAM al final del seguimiento. De manera adicional, se determinó la incidencia de sujetos que experimentaron un cambio de la PAM \geq de 5 mmHg. Las medidas de desenlace secundarias fueron los valores absolutos de las presiones arteriales sistólica y diastólica.

Métodos

En la visita 1 (reclutamiento) después de haber firmado el consentimiento informado, los pacientes elegibles fueron sometidos a un período de lavado de 7 a 10 días durante el cual los requerimientos analgésicos fueron solventados con el empleo de acetaminofeno a una dosis máxima oral de 500 mg cada 8 h.

En la visita 2 (inicio del tratamiento), los sujetos aún elegibles fueron sorteados para recibir, por vía oral, uno de los siguientes 6 fármacos: naproxeno: 500 mg/12 h; diclofenaco: 100 mg en monodosis matinal diaria; sulindaco: 200 mg/12 h; indometacina: 100 mg/día (en forma fraccionada: 25 mg-50 mg-25 mg con los alimentos); meloxicam: 7,5 mg en monodosis diaria matinal, y celecoxib 200 mg en monodosis diaria matinal. Acetaminofeno, naproxeno, diclofenaco, indometacina y sulindaco fueron proporcionados como medicamentos genéricos del Cuadro Básico del Sector Salud (Secretaría de Salud, Gobierno de México), el celecoxib como Celebrix (Pfizer de México S. A., México), mientras que el meloxicam fue proporcionado como Mobicox (Promeco de México S.A.).

Después de 7 a 21 días de tratamiento, los pacientes fueron citados para finalización del estudio (visita 3, fin del seguimiento).

En cada visita, después de un mínimo de 30 min en un ambiente relajado, la presión arterial fue medida en el brazo izquierdo con el paciente en posición supina con el monitor automatizado Kenz OS 22 (Susuken Co. LTD, Japan). Todas las recomendaciones del Sexto Reporte del Comité Nacional Conjunto para la prevención, detección, evaluación y tratamiento para la hipertensión arterial fueron estrictamente seguidas durante el proceso de medición de la presión arterial²⁴.

Durante todo el período de estudio, todos los participantes fueron aconsejados para mantenerse en una dieta baja en sodio, para no tomar otros AINE o fármacos modificadores de la presión arterial. Adicionalmente, los sujetos hipertensos fueron aconsejados para no modificar su régimen antihipertensivo. Los pacientes desconocían al fármaco utilizado y el cumplimiento terapéutico se evaluó mediante el conteo de cápsulas o tabletas al final del seguimiento.

Aspectos éticos

Todos los sujetos participantes firmaron la carta de consentimiento informado antes del enrolamiento y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Unidad donde fue realizado.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron analizadas mediante el análisis ANOVA de una vía; las pruebas de la χ^2 o exacta de Fisher se usaron para comparar las variables categóricas. El nivel de significación estadística fue de 0,05. Los datos se recogieron y analizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 7.5 (SPSS Inc.).

Resultados

Se reclutó a 239 sujetos (185 mujeres, 54 varones) de $53,9 \pm 13,5$ años de edad (límites: 19-86). Sus diagnósticos fueron: síndromes reumáticos regionales: 127; osteoartritis: 61; artritis reumatoide: 9; miscelánea (fibromialgia, neuropatía diabética, artralgia inespecífica): 42. Veintiocho sujetos (12%) fueron eliminados debido a: efecto adverso: 3; pérdida del seguimiento: 9; no adhesión: 12; y cointervención relacionada con la presión arterial: 4. Todos los efectos adversos fueron catalogados como menores. Por lo tanto, los análisis finales se realizaron en los restantes 211 sujetos, quienes recibieron tratamiento con AINE por $8,5 \pm 2$ días (rango 7-20).

Los promedios \pm desviaciones estándar de las presiones arteriales fueron: al reclutamiento: sistólica: 146 ± 23 mmHg; diastólica: 79 ± 11 mmHg y media: 101 ± 13 mmHg; al inicio del tratamiento: sistólica: 140 ± 19 mmHg; diastólica: 78 ± 10 mmHg y media: 98 ± 12 mmHg; al final del seguimiento: sistólica: 139 ± 20 ; diastólica: 77 ± 10 mmHg y media: 98 ± 12 mmHg.

Al final del seguimiento, el grupo total tuvo una leve disminución de la PAM estimada en $-1,4$ mgHg (IC del 95%, $-2,6$ a $0,2$), los cambios en las presiones sistólicas y diastólicas fueron paralelos a los de la PAM. Sólo los pacientes que recibieron indometacina mostraron un cambio positivo no significativo de la PAM al final del tratamiento. No hubo diferencia entre ninguno de los fármacos evaluados en los cambios de la presión arterial sistólica, diastólica o media al final del seguimiento (tabla 1).

Cincuenta y cinco pacientes (el 23%; IC del 95%, 18-29) tuvieron un cambio ≥ 5 mmHg de la PAM al final del tratamiento. Este resultado no se asoció a sexo, presencia de hipertensión o edad mayor de 65 años. Este desenlace tendió a ser menos frecuente en los sujetos que recibieron naproxeno; sin embargo, esto no alcanzó significación estadística (tabla 2).

TABLA 1. Comparación de la duración del tratamiento y los cambios en las presiones arteriales media, sistólica y diastólica entre los sujetos tratados con fármacos antiinflamatorios

AINE	Días de tratamiento ^a	Cambio en la PA media ^b	Cambio en la PA sistólica ^b	Cambio en la PA diastólica ^b
Indometacina, n = 21	7,9 ± 1,5	1,1 (-2,9 a 5,1)	2,4 (-3,2 a 8,0)	0,4 (-3,5 a 4,3)
Naproxeno, n = 33	8,3 ± 1,9	-3,5 (-6,9 a 0,6)	-5,2 (-10,1 a 0,2)	-2,6 (-5,8 a 0,6)
Diclofenaco, n = 40	8,5 ± 1,6	-0,1 (-2,8 a 2,6)	1,7 (-3,7 a 7,1)	-1,0 (-1,6 a 3,6)
Sulindaco, n = 42	8,9 ± 2,4	-2,0 (-5,1 a 1,1)	-2,3 (-7,5 a 2,9)	-1,9 (-4,3 a 0,5)
Meloxicam, n = 35	8,4 ± 2,7	-1,4 (-3,7 a 0,9)	-1,4 (-5,3 a 2,5)	-1,4 (-3,3 a 0,5)
Celecoxib, n = 40	8,5 ± 1,7	-2,0 (-5,1 a 1,1)	-2,9 (-5,3 a 2,5)	-1,4 (-3,3 a 0,5)
Todos, n = 211	8,5±2,0	-1,4 (-2,7 a 0,2)	1,5 (-3,4 a 0,4)	-1,4 (-2,6 a 0,2)

^aPromedio (desviación estándar). ^bPromedio (intervalo de confianza del 95%).

p = NS por ANOVA para comparación de promedios intergrupo en los cambios postratamiento de presión arterial media, sistólica y diastólica. PA: presión arterial

Siete (4,1%) de los sujetos que fueron catalogados como inicialmente normotensos desarrollaron cifras de presión arterial iguales o mayores de 140/90 (hipertensión arterial clínicamente significativa) al final del seguimiento.

Discusión

Nuestros resultados, derivados de un ensayo clínico aleatorizado, diseñado específicamente para evaluar el efecto, tanto global de clase, como específico de fármaco de 6 fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluido un inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2 como el celecoxib sobre la presión arterial, sugieren que como grupo la terapia con AINE a corto plazo no parece tener un efecto significativo o relevante en la cifra de presión arterial. De hecho, nuestro estudio evidencia un descenso no significativo marginal de estas cifras de presión arterial. Este descenso marginal clínicamente no significativo de las cifras de la presión arterial observado en nuestros pacientes podría explicarse por el efecto de las recomendaciones que se les proporcionaron a los pacientes al inicio del estudio como el descenso en el consumo de sodio, la precaución para no ingerir otros medicamentos que modificaran la presión arterial y al mayor apego de los sujetos hipertensos hacia su tratamiento antihipertensivo, más que por un efecto debido al tratamiento con los AINE.

Por otra parte, cuando se evaluó el efecto específico de cada AINE utilizado, sólo los pacientes tratados con indometacina tuvieron un efecto neto positivo postratamiento sobre la presión arterial que, sin embargo, no alcanzó significación estadística en comparación con los otros medicamentos evaluados.

Consideramos que el principal hallazgo del estudio fue una incidencia de 23% en los sujetos que tuvieron un incremento ≥ 5 mmHg de la PAM al final del segui-

TABLA 2. Comparación de las proporciones de sujetos con un incremento de la presión arterial media ≥ 5 mmHg al final del tratamiento

Variable	Sujetos con un incremento de la PA media ≥ 5 mmHg	p
Sexo:		
Varón	11/45 (24%)	
Mujer	39/166 (23%)	0,51
Hipertensión arterial		
Presente	12/41 (29%)	
Ausente	38/170 (23%)	0,23
Edad		
Mayor de 65 años	14/58 (24%)	
Menor de 65 años	36/153 (23%)	0,52
Fármaco		
Indometacina	7/21 (33%)	
Naproxeno	5/33 (15%)	
Diclofenaco	12/40 (30%)	
Sulindaco	9/42 (21%)	
Meloxicam	8/35 (23%)	
Celecoxib	9/40 (22%)	0,63

PA: presión arterial

miento. Este desenlace puede ser relevante, ya que se ha mostrado que este nivel de incremento de la presión arterial, cuando es persistente, está asociado a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular^{22,23}. En contraste con los hallazgos previos, encontramos que el desarrollo de este nivel de incremento de la PAM posterior a tratamiento con AINE no se asoció a la presencia de hipertensión arterial ni con ningún AINE específico, ni tam-

poco con la edad avanzada¹²⁻¹⁸. Por otro lado, como se ha reportado previamente, el perfil de un inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2, tal como el celecoxib sobre la presión arterial, no mostró diferencia alguna en comparación con los otros inhibidores inespecíficos de las ciclooxigenasas evaluados en el estudio^{8,19-21}.

Nuestros resultados deben tomarse con precaución debido a algunos factores que pudieron incidir sobre la validez interna y externa del estudio. En primer lugar, el tamaño de la muestra usada, evidenciado en la amplitud de los intervalos de confianza obtenidos, puede ser inadecuado para extraer conclusiones firmes sobre el efecto diferencial sobre la presión arterial de cada uno de los fármacos específicos evaluados. De manera adicional, el corto período de tratamiento y las posibles discrepancias en el efecto antiinflamatorio entre las dosis de los medicamentos usados dificultan la generalización de resultados hacia un escenario clínico real en el cual usualmente los pacientes reciben tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos por largos períodos y con dosis diferentes de las usadas durante el estudio. Sin embargo, pensamos que nuestros hallazgos acerca de la presión arterial pueden ser útiles para la evaluación de los efectos a corto plazo de los AINE como clase farmacológica, apoyado esto por el estrechamiento de los IC para los promedios de los efectos postratamiento de las presiones arteriales media, sistólica y diastólica en el grupo total de pacientes.

Concluimos que cuando los resultados son agrupados en una cifra promedio, los efectos, tanto globales de clase, como los específicos de cada fármaco antiinflamatorio en la presión arterial podrían parecer clínicamente irrelevantes. Sin embargo, desde el punto de vista del desarrollo de un desenlace categórico clínicamente relevante, por ejemplo un incremento de la presión arterial ≥ 5 mmHg, parece evidente que uno de cada 5 pacientes que reciben AINE presentan tal evento, que podría resultar en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular si el tratamiento y el efecto fuesen persistentes^{22,23}. Se requiere, por tanto, de una mayor investigación para corroborar nuestros hallazgos, para determinar si tal incremento de la presión arterial persiste durante el manejo crónico con AINE, y si esto es cierto, los factores asociados a tal desenlace. Finalmente, nuestros resultados refuerzan la idea de la necesidad de una estrecha monitorización de la presión arterial en todo paciente que sea sometido a tratamiento con AINE.

Bibliografía

- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Differences and similarities. *N Engl J Med.* 1991;324:1716-25.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Medical progress: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999; 340:188-99.
- Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet.* 1999;353:307-14.
- Bateman N. Re-evaluation of gut toxicity on NSAIDs. En: Vane JR, Botting J, editors. *Botting RImproved Non-steroid anti-inflammatory drugs.* London: Kluger Academic Publishers; 1996. p. 167-88.
- Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol.* 1997;24 Supl 49:6-7.
- FitzGerald GA, Patrono C. Drug therapy: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med.* 2001;345:433-42.
- Crofford LJ. COX-1 and COX-2 Tissue expression: Implications and predictions. *J Rheumatol.* 1997;24 Supl 49:15-9.
- Eras J, Perazella MA. NSAID and the kidney revisited: Are selective cyclooxygenase-inhibitors safe? *A J Med Sci Med.* 2001;321:181-90.
- Johnson AG, Nguyen TV, Owe-Young R, Day RO. Potential mechanism by which nonsteroidal anti-inflammatory drugs elevate blood pressure: the role of endothelin-1. *J Hum Hypertension.* 1996;10:257-61.
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A metaanalysis. *Ann Intern Med.* 1994;121: 298-300.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153:477-84.
- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol.* 2002;86(6A):18-25.
- Fierro-Carrion GA, Ram CV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and blood pressure [editorial]. *Am J Cardiol.* 1997;80:775-6.
- McFarlane LL, Orak DJ, Simpson WN. NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure control. *Am Fam Phys.* 1995;58:49-56.
- Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertension.* 2003;51:53-7.
- Johnson AG. NSAIDs and blood pressure: Clinical importance for older patients. *Drugs & Aging.* 1998;12:17-27.
- Chrischilles EA, Wallace RB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population. *J Gerontol.* 1993;48:91-6.
- Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA.* 1994;272:781-6.
- Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with emphasis on newer agents. *Clin Ther.* 2003;25:1-18.
- Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus *Arch Intern Med.* 2005;165: 161-8.
- Wolfe F, Zhao S, Pettitt D. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol.* 2004;31:1143-5.
- MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results Medical Research Council Working Party. *BMJ.* 1985;291:97-104.
- Collins R, Peto R, Mc Mahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335:827-38.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.