

SECCIÓN III:

CAPITULO 13:

FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

INTRODUCCIÓN - FISIOPATOLOGÍA

CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS - CLASIFICACIÓN

TERAPÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA

EMERGENCIAS y URGENCIAS HIPERTENSIVAS

Ibañez-Torales

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial constituye uno de los principales factores de riesgo en los países desarrollados. La prevalencia varía según las cifras tomadas como patológicas, estimándose que entre el 15 y 30% de la población adulta padece la enfermedad. Junto con la dislipidemia y el tabaquismo son los más importantes factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral, renal y cardíaca, aunque ningún lecho de la economía está a salvo de este flagelo.

La principal y más frecuente lesión arterial es la aterosclerosis. La expectativa de vida se reduce, ya que en definitiva estos factores de riesgo actúan acelerando el proceso de envejecimiento arterial.

La presión arterial (PA) es una variable hemodinámica que se expresa con la siguiente ecuación matemática:

$$PA = VM \times RP$$

PA= presión arterial
VM= volumen minuto
RP= resistencia periférica

La presión arterial es la fuerza que genera el corazón para perfundir los tejidos, siendo su valor normal igual o menor a 140/90 (140: PA máxima; 90: PA mínima). Las cifras aceptadas como normales varían según los diferentes autores, siguiendo las directivas de la OMS, la hipertensión arterial se define por cifras superiores a 160/90 con independencia de la edad del paciente.

En lo que respecta a la influencia de la PA y la esperanza de vida y dada su alta prevalencia, la detección precoz adquiere gran significación pues el control y la normalización de la PA reduce claramente los riesgos de enfermedad vascular y sus consecuencias, por lo que la incidencia de mortalidad por aneurisma disecante de aorta o accidente cerebro-vascular, por citar solo algunos ejemplos sufrirían una franca disminución, citando a Pickering, "La relación entre PA y mortalidad es cuantitativa, cuanto más alta la presión arterial, peor es el pronóstico".

FISIOPATOLOGÍA

Partiendo de la base de que la finalidad de la PA consiste en mantener una adecuada perfusión hística a lo largo del tiempo y en cualquier circunstancia, se comprende que deben existir

mecanismos de regulación que permiten seguir este objetivo.

De acuerdo a la ecuación hidráulica, la PA es directamente proporcional al producto del VM x la RP.

El VM es la expresión de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico. Tanto en individuos normales como en hipertensos la PA es mantenida por la regulación **momento a momento** del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, ejercida en tres sitios anatómicos: arteriolas, vénulas postcapilares y corazón.

Un cuarto sitio anatómico de control, el riñón, contribuye a mantener la PA al regular el volumen de líquido extracelular. Los barorreflejos mediados por los nervios simpáticos actúan en combinación con mecanismos humorales, incluyendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona, para coordinar la función de estos cuatro sitios de control y mantener la PA dentro de límites normales.

En la regulación de la PA intervienen el sistema nervioso central, los riñones y el sistema endocrino, cada uno de ellos participa con una velocidad e intensidad de respuesta distinta, siendo muy rápidos los dependientes del SNC (actúan en segundos), de respuesta intermedia (minutos u horas) los sistemas de control mediados por hormonas y lentos los mediados por los riñones.

La presión arterial en un paciente hipertenso sin tratamiento es controlada por los mismos mecanismos que operan en los normotensos. La regulación en la hipertensión diferiría de lo normal en que los barorreceptores y los sistemas renales de control sanguíneo, volumen-presión, estarían desplazados a un valor superior de PA. Todos los medicamentos antihipertensivos actúan interfiriendo con alguno de estos mecanismos normales de control.

A) Mecanismos neurológicos:

Barorreceptores: Al subir la PA se activan los barorreceptores localizados en los senos aórtico y carotídeo. Estos envían señales al centro vasomotor del bulbo y al núcleo tracto solitario (verdadero centro regulador de la PA). La eferencia se hace a través del sistema nervioso autónomo para disminuir la actividad cardíaca y dilatar los vasos periféricos, con lo cual desciende la

presión arterial a sus valores primitivos. Este mecanismo es eficiente entre 100 y 180 mm de Hg de presión arterial sistólica.

Quimiorreceptores: Cuando la presión arterial sistólica disminuye a 80 mm de Hg o menos, actúan los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos, vía centro vasomotor bulbar. Estos quimiorreceptores detectan cambios en la presión parcial de oxígeno (PO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) y pH arteriales como consecuencia de la llegada de una escasa cantidad de oxígeno y la mala eliminación del dióxido de carbono.

Respuesta isquémica del SNC: Cuando la presión arterial sistólica cae a valores de 40-50 mm de Hg se dispara este potente mecanismo de eferencia bulbar y por respuesta simpática, envía señales que provocan vasoconstricción periférica y aumento de la actividad cardíaca, tendientes a elevar la PA hacia la normalidad.

B) Mecanismos endocrinos: El sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa cuando se produce un descenso de la presión arterial, de la volemia, del sodio o cuando se produce un aumento del potasio. Este sistema produce vasoconstricción por acción de la angiotensina II y retención de sal por la aldosterona. La aldosterona liberada por aumento de la osmolaridad, actúa a nivel renal reteniendo agua. El péptido auricular natriurético jugaría un rol como mediador antihipertensivo.

C) Mecanismos renales: Los riñones como tercer mecanismo, al controlar el volumen sanguíneo constituyen el principal factor responsable de la regulación a largo plazo de la PA con ganancia infinita, es prácticamente perfecto y es el que en última instancia promueve el ajuste fino y exacto de la PA. Esquemáticamente el riñón actúa de la siguiente manera:

1- La reducción de la presión arterial lleva a una hipoperfusión renal lo que produce redistribución intrarrenal del flujo sanguíneo y un incremento en la reabsorción de sal y agua, con lo cual aumenta la volemia y la PA.

2- A la inversa, un aumento de la PA produce natriuresis y retorno de la PA sus valores normales. Aparentemente la hipertensión resultaría en

última instancia una alteración renal para eliminar el agua y la sal que se incorpora normalmente, de tal manera que para balancear lo que ingresa debe hacerlo a costa de una mayor PA.

D) Otros mecanismos:

La serotonina como neurotransmisor modulador de acción central y periférica, a través de los diferentes subtipos de receptores, también jugaría un rol como prohipertensiva.

El factor de relajación endotelial o EDRF, es un factor local liberado por el endotelio vascular, que posee acciones relajantes del músculo liso vascular es decir, acciones antihipertensivas. La endotelina es un péptido derivado del endotelio, capaz de producir contracción sostenida del músculo liso vascular de arterias. Se considera un importante péptido regulador cardiovascular y fue observado que cuando se libera en cantidades anormalmente grandes puede tener un rol en la hipertensión, debido a sus potentes acciones vasoconstrictoras a nivel renal, coronario y sistémico, lo cual disminuye la excreción de sodio y activa el sistema renina angiotensina aldosterona.

La terapéutica antihipertensiva depende necesariamente de la interferencia con los mecanismos fisiológicos que regulan la PA. Así, los bloqueantes cálcicos disminuyen la resistencia periférica y reducen la PA, los diuréticos disminuyen la PA aumentando la excreción de sodio del organismo y reduciendo el volumen circulante; los inhibidores de la enzima de conversión que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduciendo la resistencia vascular periférica y por consiguiente la PA. Los simpaticolíticos interfieren con las funciones del sistema adrenérgico, presinápticamente o por bloqueo de los receptores alfa o beta. Por otra parte los agentes musculotrópicos producen vasodilatación por acción directa y descenso de la PA.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista **etiológico** se la puede clasificar en:

Hipertensión Esencial: también llamada primaria o criptogénica por no tener una causa conocida. Representa el 90-95% de los casos.

Hipertensión Secundaria: en este caso la hipertensión es secundaria y obedece a una causa conocida como:

a-Renales: que a su vez pueden ser subagrupadas en:

Enfermedad vásculo-renal: estenosis aterosclerótica, displasia fibromuscular, vasculitis.

Enfermedad renoparenquimatosa: glomerulonefritis aguda y crónica, enfermedad poliquística, pielonefritis crónica, nefropatía obstructiva, tumores renales, insuficiencia renal aguda y crónica, síndrome nefrótico, tuberculosis renal, nefritis por radiaciones.

b- Tumores productores de renina.

c- Enfermedades endócrinas: Hiperfunción corticosuprarrenal, hiperaldosteronismo primario y secundario, síndrome de Cushing, carcinoma suprarrenal y tumores ectópicos productores de ACTH. Feocromocitoma, Acromegalia, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Diabetes.

d- Cardiovasculares: Coartación de la aorta, insuficiencia aórtica, fístula arteriovenosa.

e- Fármacos: Bicarbonato de sodio, anticonceptivos, aminas simpaticomiméticas, corticoides, intoxicaciones por Pb y Hg.

f- Neurogénica: Tumores encefálicos, accidentes cerebrovasculares, encefalitis, poliomielitis.

g- Enfermedad sistémica: Policitemia, colagenopatías.

h- Misceláneas: Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, hipoxia e hipercapnia. Una clasificación clínica define la hipertensión arterial según las cifras de presión arterial diastólica de la siguiente manera:

Hipertensión leve: 90 a 105-109 mm Hg.

Hipertensión moderada: 105-109 a 115-119 mm de Hg.

Hipertensión severa: mayor a 115-119 mm de Hg.

Hipertensión maligna: mayor o igual a 130 mm de Hg, fondo de ojo grado III o IV y compromiso renal.

Dentro de la clasificación clínica debemos descartar la **Hipertensión Lábil** que es un cuadro que se caracteriza por las variaciones significativas de la PA, desde cifras francamente elevadas hasta las absolutamente normales, que conviven en un mismo paciente sin tratamiento, muchas veces asociadas a factores emocionales o stress de cualquier tipo. Aunque poseen riesgo vascular no se ha demostrado hasta la fecha que el tratamiento antihipertensivo disminuya estos riesgos. Este subgrupo de pacientes es muy grande y es aquí donde el médico juega un rol importante porque no debe alarmar al paciente, ni apresurar a indicar tratamiento farmacológico, pero por otra parte tampoco debe minimizar ni desentenderse del problema adjudicando a los "nervios" su hipertensión tan variable o lábil.

Hipertensión leve: Alrededor del 60-70% de los pacientes hipertensos tiene este tipo de hipertensión, como la hipertensión ya está "establecida" deben ser tratados, pues tienen riesgo vascular elevado y el tratamiento disminuye este riesgo. En general, no hay lesión orgánica.

Hipertensión moderada: El 20-30% de la población hipertensa pertenece a esta categoría, puede presentarse con lesión de órganos blancos, como hipertrofia del ventrículo izquierdo, compromiso renal leve, fondo de ojo grado I-II.

Hipertensión grave: Menos frecuente cuando mayor es el número de consultas médicas de una población. En general existe hipertrofia del ventrículo izquierdo, alteraciones del fondo de ojo y/o compromiso renal.

Hipertensión maligna: muy rara en la actualidad, se caracteriza por cifras de presión arterial diastólica igual o mayor a 130 mm de Hg, fondo de ojo grado IV y gran compromiso renal. Tiene una anatomía patológica "propia" que es la **ne-crosis fibrinoide** de las arteriolas (sobre todo renales) y una evolución grave: el 50% de los paciente muere a los 4-6 meses.

Otra forma de clasificar la hipertensión es en **fases evolutivas** de acuerdo a los siguientes criterios:

Fase I: Hipertensión fija sin complicaciones.

Fase II: Hipertensión fija con signos de compromiso cardíaco (hipertrofia) retiniano (estrechez focal, segmentaria o generalizada) y/o renal (proteinuria patológica).

Fase III: fase de complicaciones graves (para algunos hipertensiólogos es sinónimo de CA-TÁSTROFE):

-Corazón: Insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto agudo de miocardio.

-Aorta: aneurismas, aneurismas disecantes.

-Encéfalo: accidentes cerebrovasculares.

-Fondo de ojo: hemorragias y exudados retinianos con o sin edema papilar.

CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

1. ETIOLÓGICA:

-a. **Esencial:** (90-95%)

-b. **Secundaria:** (5-10%) {Etiología renal, endocrina, cardiovascular, enfermedades sistémicas, neurogénicas y/o por drogas}

2. CLÍNICA:

a. **Lábil**

b. **Leve:** (90-105 mm de Hg)

c. **Moderada:** (105-119 mm de Hg)

d. **Severa:** (mayor de 120 mm de Hg)

e. **Maligna:** (mayor de 130 mm de Hg, retinopatías grados III-IV y compromiso renal)

3. FASES EVOLUTIVAS:

a. **Fase I:** Sin complicaciones

b. **Fase II:** Complicaciones cardíacas (hipertrofia), retiniana inicial y renales (proteinuria).

c. **Fase III:** Complicaciones graves.

-Riñones: insuficiencia papilar.

Crisis o Emergencia Hipertensiva:

Se define así a un cuadro que tiene las siguientes características:

Cifras muy elevadas de presión arterial y un cuadro clínico y/o de laboratorio típico, en que la vida del paciente está en riesgo e muerte. La prevalencia es muy baja, calculándose que menos

del 1% de los hipertensos tendrán una emergencia hipertensiva.

Recientemente el 6º informe de la Junta Nacional sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de los Estados Unidos y guiándose por criterios clínicos, prácticos y de prevención, sugiere la siguiente clasificación:

	SISTÓLICA (mm Hg)	DIASTÓLICA (mm Hg)
Optima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión arterial		
Estadio 1 (Leve)	140-159	90-99
Estadio 2 (Moderada)	160-179	100-109
Estadio 3 (Severa)	>=180	normal o >=110

(Sixth Report of Joint National Committee on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure, 1997) Arch. Intern. Med. 157: 2413-2446, 1997

CLASIFICACIÓN DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

I. DIURÉTICOS ANTIHIPERTENSIVOS

a. Diuréticos tiazídicos

Clorotiazida

*Hidroclorotiazida (Hidrenox)

Clortalidona (Higroton)

Metolazona (Oldren)

Xipamida (Aquaphoril)

b. Diuréticos de alta eficacia

*Furosemida (Lasix)

Bumetanida (Butinat)

c. Diuréticos ahorradores de potasio

*Amilorida

Espironolactona (Aldactone)

Triamtirene

Amilorida+Hidroclorotiazida (Moduretic)

Triamtirene+Hidroclorotiazida (Sodiurene)

*Reserpina (Serpasol)

Guanetidina

Debrisoquina

2. Agonistas α_2 (acción central)

* α -metil-dopa (Aldomet)

Clonidina (Catapresan)

Guanabenz (Rexitene)

Guanfacina (Estulic, Hipertensal)

B. POSTSINÁPTICOS (Bloqueadores)

1. Bloqueadores α adrenérgicos

*Prazosin (Minipres) Selectivo α_1

Fentolamina (Regitina) α_1 y α_2

Fenoxibenzamina

2. Bloqueadores β adrenérgicos

Bloqueadores β_1 y β_2

*Propranolol (Inderal)

Timolol (Proflax)

Nadolol (Corgar)

Pindolol (Visken)

Bloqueadores β_1 (cardioselectivos)

*Atenolol (Prenormine)

Metoprolol (Lopresor)

Acebutolol (Rodhiasectral)

3. Bloqueador α y β adrenérgico

II. AGENTES SIMPATICOLÍTICOS

A. PRESINÁPTICOS:

1. Axoplasmáticos

Labetalol (Labelol)

III. AGENTES QUE INTERFIEREN CON EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

1. Inhibidores de la enzima de conversión:

Captopril (Capoten)

*Enalapril (Renitec)

Lisinopril (Tensopril)

Cilazapril

Ramipril

IV. ANTAGONISTAS DEL CALCIO

*Nifedipina (Adalat)

Verapamilo (Isoptino)

Diltiazem (Acalix)

Nitrendipina (Nirapel, Tracil)

V. ANTAGONISTAS DE LA SEROTONINA (Receptores 5-HT₂)

Ketanserín (Serefrex)

Ritanserín

VI. MUSCULOTRÓPICOS O DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE MÚSCULO LISO VASCULAR

*Nitroprusiato de sodio (Nipride)

Diazóxido (Hiperstat)

Minoxidil (Lonolox)

Indapamida (Noranat)

Nitroglicerina (NTG)

VII. BLOQUEADORES GANGLIONARES O GANGLIOPLÉJICOS (uso excepcional)

Trimetaphan

Pentolinio

Mecanilamina

DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS

DIURÉTICOS (Inducen depleción de volumen)

-Tiazidas y afines:

Son fármacos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). En este apartado se enfatizará en aquellos aspectos farmacológicos que hacen al tratamiento de la hipertensión arterial, más detalles podrán consultarse en el capítulo diuréticos de este texto.

Los diferentes grupos de diuréticos difieren en su estructura química, su sitio de acción dentro del nefrón y su eficacia para excretar el cloruro de sodio filtrado. Los diuréticos antihipertensivos

son los señalados en la clasificación de agentes antihipertensivos. Las tiazidas y compuesto afines son los diuréticos de primera elección para el tratamiento DE LA HTA. La hidroclorotiazida probablemente sea el agente individual más utilizado. Los agentes de alta eficacia se utilizan en circunstancias especiales. Los ahorradores de potasio son utilizados para reducir el riesgo de hipokalemia ya que como agentes aislados son poco potentes.

Mecanismo de la acción antihipertensivo: El mecanismo exacto por el cual los diuréticos disminuyen la presión arterial no está totalmente conocido. Como consecuencia de la pérdida de sodio y agua por el riñón se produce una disminución del volumen plasmático y del líquido extracelular con caída del volumen minuto cardíaco y de la PA. Sin embargo con el uso continuado el volumen plasmático prácticamente se normaliza, lo mismo que el VM cardíaco, el efecto hipotensor persiste por disminución de la resistencia vascular periférica. Esta disminución de la resistencia vascular periférica podría deberse a una pequeña depleción del sodio del organismo primordialmente a nivel de las células del músculo liso vascular, que secundariamente reduce la concentración de calcio intracelular, con la consiguiente reducción del estado contráctil del músculo liso. También se ha postulado que la reducción de la resistencia periférica podría deberse a la activación de sustancias vasodilatadoras, debido a que fuera observado un incremento de los niveles plasmáticos de prostaciclina y de la actividad de la kaliceína.

Otras acciones farmacológicas: La depleción de volumen que se produce con el uso continuado puede estimular el sistema renina angiotensina aldosterona y producir grados variables de aldosteronismo secundario.

Los analgésicos antiinflamatorios disminuyen el efecto de la mayoría de los diuréticos debido que al inhibirse la síntesis de prostaglandinas se impiden los cambios hemodinámicos renales que producen los diuréticos a través de ellas.

Efectos colaterales adversos:

-HipoKalemia: Los diuréticos aumentan la excreción urinaria de potasio pudiendo provocar hipokalemia, como consecuencia el paciente presen-

tará debilidad muscular y predisposición a las arritmias ventriculares.

Los factores que favorecen la aparición de hipokalemia dependen de: la dosis, la duración del tiempo de acción del agente, el tratamiento continuado y la mayor ingesta de sodio.

La hipokalemia puede ser especialmente peligrosa en pacientes que reciben conjuntamente digitálicos. En este caso se incrementa el riesgo de intoxicación digitálica.

-Hiperuricemia: La hiperuricemia inducida por los diuréticos no requiere tratamiento.

Sin embargo puede adquirir trascendencia en pacientes con gota o en quienes produce una sintomatología dolorosa similar.

-Hipomagnesemia: Inicialmente no se le dio trascendencia a este efecto adverso, pero las evidencias sugieren que la depleción de magnesio puede tener consecuencias serias para el paciente, se ha observado debilidad, arritmias cardíacas, irritabilidad, tetania, convulsiones y coma como consecuencia de la hipomagnesemia inducida por diuréticos.

-Hipercalcemia: El uso crónico de tiazidas aumenta la reabsorción renal de calcio, la calciuria puede disminuir en un 50%.

-Hipercolesterolemia: Aunque se desconoce el mecanismo de este efecto algunos lo relacionan con la hipokalemia. El tratamiento crónico puede aumentar el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, con poca variación en el colesterol de HDL.

-Hiperglucemia: Las tiazidas disminuyen la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Al igual que la elevación del colesterol plasmático, este efecto metabólico sobre la glucemia puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

-Hiponatremia: Como una extensión en sus acciones farmacológicas estos agentes pueden provocar hiponatremia, deshidratación, disminución del volumen circulante efectivo, disminución del filtrado glomerular y aumento de urea plasmática (azoemia general)

Diferencia de acción de los distintos agentes:

*La clortalidona se caracteriza por su efecto prolongado.

*La metolazona es efectiva en pacientes con insuficiencia renal.

Diuréticos de alta eficacia. Diuréticos del asa:

Los diuréticos del asa si bien son más potentes y comienzan a actuar más rápidamente que las tiazidas, no son las drogas de elección para el tratamiento crónico de la HTA. Su uso debe quedar reservado para aquellas situaciones que se detallan a continuación.

-En casos de crisis hipertensivas que se acompañan de insuficiencia cardíaca, la furosemida por vía i.v. es sumamente útil.

-En la hipertensión volumen- dependiente que acompaña a la insuficiencia renal, la furosemida es el diurético de elección.

-Los diuréticos del asa también están indicados en los pacientes tratados con litio, cuyos niveles plasmáticos pueden aumentar si se utilizan tiazidas. Los efectos colaterales indeseables son prácticamente similares a los de las tiazidas.

Ahorrradores de potasio: Estas drogas actúan en el túbulo distal disminuyendo la pérdida de potasio. La espironolactona es un antagonista de la aldosterona, el triamtirene y la amilorida son inhibidores directos de la secreción de potasio.

Estos agentes, principalmente la espironolactona, tienen efectos antihipertensivos cuando se los administra aisladamente. Sin embargo su uso más habitual es en combinación tiazidas para minimizar la pérdida de potasio.

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

I. SIMPATICOLÍTICOS PRESINÁPTICOS

a-AXOPLASMÁTICOS:

1-Reserpina: Este agente es de muy escaso uso en la actualidad, fue la primera droga utilizada para tratar la hipertensión. Como vimos en otra parte de este texto, la reserpina impide la recaptación granular axoplasmática de la noradrenalina, exponiéndola a la acción de la MAO, de esta manera se produce una depleción de los depósitos de catecolaminas en la terminal

adrenérgica, similar acción se produce con los depósitos de serotonina. Esta deplección de aminas biógenas tanto a nivel de SNC como a nivel periférico se correlaciona con su efecto hipotensor.

La frecuencia y severidad de los efectos colaterales indeseables son la causa del abandono de su utilización en la actualidad.

2-Guanetidina, debrisoquina: Estos agentes prácticamente no se utilizan en la actualidad, debido a la frecuencia y magnitud de los efectos colaterales indeseables, comparados con el resto de los agentes antihipertensivos.

b-AGONISTAS ALFA 2 (Acción central)

1-ALFA-METILDOPA

Farmacodinamia: Es una droga simpaticolítica análoga de la L-dopa que actúa a nivel del tallo cerebral (núcleo tracto solitario) estimulando a los receptores α_2 presinápticos; de esta acción surge una disminución de la descarga simpática hacia la periferia con la consiguiente disminución del tono vascular arteriolar y por lo tanto de la resistencia periférica; la consecuencia final es una disminución de la PA. En el sistema nervioso central la α -metildopa ingresa al metabolismo de las catecolaminas; por acción de la dopa-decarboxilasa se transforma en α -metildopamina y luego en α -metil-noradrenalina como producto final. A nivel periférico en el sistema nervioso simpático, la droga también es convertida en α -metilnoradrenalina, que liberada produce una acción vasoconstrictora débil estimulando los receptores α_1 . La estimulación de los receptores α_2 presinápticos periféricos inhibe la liberación del neurotransmisor.

El balance final de la estimulación α_1 y α_2 es una disminución de la PA por disminución de la resistencia periférica.

Farmacocinética: La α -metildopa se absorbe a nivel intestinal, pero sufre una depuración (metabolización e inactivación) en la mucosa y un metabolismo de primer pasaje hepático, que se traduce en una biodisponibilidad del 25 %. El 60-70 % de la droga que alcanza el sitio de acción es eliminado por el riñón. El efecto antihipertensivo máximo se observa a las 46 hs y puede persistir durante 20-24 hs. La dosis promedio re-

comendada para el tratamiento de la hipertensión arterial es de 1 a 2 gr.

Efectos indeseables: A nivel del SNC: sedación, somnolencia, disminución de la concentración, pesadillas, depresión mental, vértigo y signos de extrapiramidismo (raro). Aumenta la prolactina y puede producir secreción láctea en mujeres y hombres. Otros efectos indeseables son hipotensión ortostática, sequedad de boca, congestión nasal, mareos, cefaleas. Puede positivizarse una prueba de Coombs, anemia hemolítica, hepatitis, fiebre medicamentosa, diarrea o constipación, alteraciones de la libido e impotencia.

Usos terapéuticos: la única indicación de esta droga es el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en cualquiera de sus formas clínicas, sola o asociada a otras drogas antihipertensivas. Es una de las drogas que más se ha usado existiendo amplia experiencia en su manejo. Sin embargo los efectos indeseables descriptos hacen que en la actualidad haya sido substituida por otros agentes. Mantienen su vigencia por seguridad y eficacia en el manejo de la enfermedad hipertensiva del embarazo.

2-CLONIDINA

Es un derivado 2imidazólico, sintetizado como descongestivo nasal cuando se descubrieron sus propiedades antihipertensivas.

Farmacodinamia: Su mecanismo de acción se ejerce por estimulación de los receptores α_2 presinápticos centrales (núcleo del tracto solitario), que modulan la liberación de catecolaminas, dando por resultado una disminución de la descarga simpática de origen central. La consecuencia es una disminución de la resistencia periférica, de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto que hacen descender la presión arterial. Este efecto se observa con dosis terapéuticas, dosis altas pueden producir HTA. Si se administra por vía endovenosa inicialmente y durante un breve período la PA puede elevarse, observándose luego el efecto hipotensor buscado.

Farmacocinética: se puede administrar por vía oral, IM, IV y a través de parches colocados sobre la piel. Su biodisponibilidad es del 75 % y su vida media 8 a 12 hs. El 50 % se elimina co-

mo tal por orina. La dosis terapéutica es de 0,2 a 1,2 mg por día, administrada en dos tomas.

Efectos colaterales indeseables: sequedad de boca, sedación y constipación son los más frecuentes. Puede producir depresión psíquica. La supresión del medicamento durante su uso crónico produce un “síndrome de supresión de clonidina” que se manifiesta por nerviosismo, ansiedad, taquicardia, HTA, cefalea y diaforesis; se trata con restitución de la medicación y/o β -bloqueantes y α -bloqueantes. Los antidepresivos tricíclicos disminuyen su efecto antihipertensivo (probablemente por bloqueo α de estas drogas).

Usos terapéuticos: se la utiliza en la HTA esencial leve o moderada sola o asociada a diuréticos. Tendrían un uso especial en la HTA por epilepsia temporal y paradójicamente puede ser útil en pacientes con hipotensión ortostática e HTA esencial.

II. SIMPATICOLÍTICOS POSTSINÁPTICOS

α -BLOQUEADORES ALFA-ADRENERGICOS

1- PRAZOSIN

Farmacodinamia: es una droga bloqueante α_1 selectiva, produce disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial por su efecto vasodilatador secundario al bloqueo de los receptores α_1 . No produce taquicardia refleja y es más efectivo en posición supina. Con el uso crónico se produce tolerancia por retención de agua y sodio, por lo que debe adicionarse un diurético para mantener su actividad antihipertensiva.

Farmacocinética: administrado por vía oral es bien absorbida a nivel intestinal; sufre un metabolismo de primer pasaje hepático sustancial; su vida media plasmática es de 2 a 4 hs, pero su vida media biológica es mayor por lo que puede administrarse cada 12 hs. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia hepática los niveles plasmáticos aumentan. Para el tratamiento de la HTA la dosis media diaria es de 5 mg.

Efectos colaterales indeseables: además de los efectos colaterales indeseables característicos de las drogas simpaticolíticas (congestión nasal, hipotensión ortostática, sequedad de boca, mareos, cefaleas), el Prazosin puede

producir el “**efecto de la primera dosis**” que consiste en una caída brusca de la presión arterial y bradicardia que lleva al síncope que se produce con la primera toma de la droga, de causa no bien aclarada, se presenta con más frecuencia en pacientes deplecionados de volumen (uso de diuréticos, poca ingesta de agua, etc).

Usos terapéuticos: puede utilizarse en HTA leve, moderada o severa sola o asociada a otras drogas. Está especialmente indicada en la HTA del feocromocitoma, HTA inducida por IMAO más tiramina, discontinuación de clonidina; en esta circunstancia en general se la utiliza asociada a β -bloqueantes.

III. AGENTES QUE INTERFIEREN CON EL SISTEMA RENINA -ANGIOTENSINA:

1. INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA

Los IECA son un grupo de agentes farmacológicos utilizados para el tratamiento de la HTA y de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Origen y química: los IECA son aminoácidos modificados y oligopéptidos que pueden absorberse por vía oral; se obtienen por síntesis en el laboratorio. El captopril es un derivado del aminoácido l-prolina con un sulfidrilo en su molécula. El enalapril deriva de dos aminoácidos: l-alanina y l-prolina; sustituyendo la l-alanina de este último compuesto por lisina se obtiene el lisinopril.

La tabla I señala los principales IECA que han sido sintetizados:

TABLA I: INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN

CAPTOPRIL (Isopresol, Asisten)
ENALAPRIL (Lotrial, Renitec, Glioten, Defluin, Vapresan)
LISINOPRIL (Tensopril, Zestril, Tersif)
RAMIPRIL (Lostapres)
CILAZAPRIL (Inhibace)
INDOLAPRIL
PENTOPRIL
ALACEPRIL
FOSENOPRIL

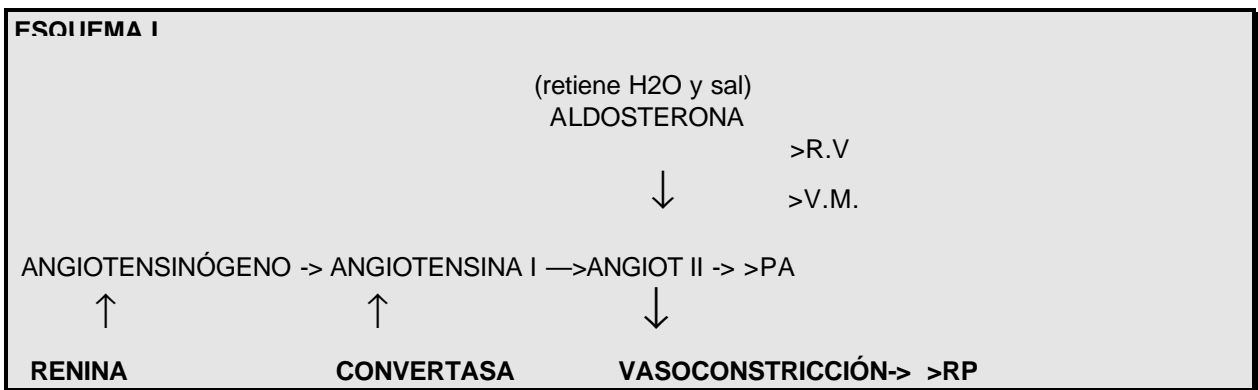
Farmacocinética: se tomarán como prototipos el captopril y el enalapril.

Captopril: se administra por vía oral antes de las comidas para lograr mejor absorción. Su biodisponibilidad es de 65%. Se elimina por orina un 50 % como captopril y la otra mitad como metabolitos (dímeros de sulfuro y disulfuro de cisteína). La excreción está disminuida en pacientes con deterioro de la función renal. La acción farmacológica dura 6 a 8 hs. Se administra con intervalos de 8 hs.

Enalapril: se absorbe bien por vía oral; su biodisponibilidad no se altera por los alimentos, por lo que puede administrarse junto con las comidas; ingresa al organismo como un esterétilico (pro-droga) que se de-esterifica en el hígado y se libera gradualmente a la corriente sanguínea como un di-ácido activo (droga activa) enalaprilat que no sufre modificación excretándose sin cambios por orina. Su acción farmacológica dura

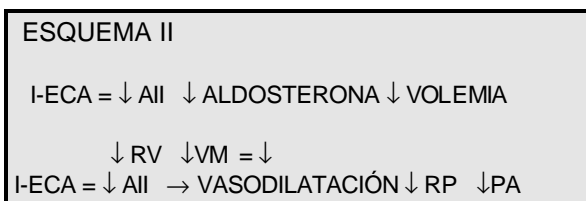
18 a 24 hs por lo que puede administrarse en una sola toma diaria.

Farmacodinamia: los I-ECA actúan interfiriendo con el eje renina-angiotensina-aldosterona (R.A.A.). Este sistema funciona en el organismo para defenderlo de la depleción de agua y sal y del exceso de potasio. La renina es liberada por el riñón en respuesta a diversos estímulos: hipovolemia, hiponatremia, hipercalemia, la actividad física, etc. La renina actúa sobre el angiotensinógeno sintetizado en el hígado y lo convierte en angiotensina I, que al pasar por el pulmón es convertido en angiotensina II, por una enzima llamada convertasa, que también actúa sobre la bradiquinina vasodilatadora) inactivándola. La angiotensina II es el más potente de los vasoconstrictores conocidos, a su vez actúa sobre la corteza suprarrenal para liberar aldosterona que en el riñón retiene agua y sodio y excreta potasio (esquema I)



PA

$$PA = VM \times RP$$



Cabe recordar que la angiotensina II actúa prácticamente en todos los tejidos regulando diversas funciones (a nivel cerebral regula la sed, a

nivel de la terminal adrenérgica modula la liberación de los neurotransmisores, etc). Además el sistema R.A.A. puede generarse en otros tejidos dando como resultado la producción local o tisular de angiotensina II (A II). Conocido el funcionamiento del sistema R.A.A. en el organismo es fácil comprender el mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima de conversión. Veremos brevemente sus acciones antihipertensivas, renales y cardíacas. Acción antihipertensiva:

1) Inhiben la enzima convertidora de tal manera que la producción de AII disminuye y por lo tanto disminuye el grado de vasoconstricción de las arteriolas. 2) Por el mismo motivo disminuye la liberación de aldosterona con lo que se pierde agua y sodio. Por el primer mecanismo disminuye la resistencia periférica y por ende la PA, por el segundo mecanismo se pierde volumen, dis-

minuye el retorno venoso, el volumen minuto y por ende la PA.

Acciones renales: La respuesta renal, cuando se interrumpe el eje R.A.A. en la HTA esencial en pacientes tratados con I-ECA consiste en:

Reducción de la resistencia vascular renal.

Aumento del flujo sanguíneo renal y/o redistribución hacia la corteza. Aumento de la tasa de filtración. Natriuresis y anti-kaluresis. Aumento del clearance de agua libre. Disminución de la excreción de proteínas. Acciones cardiovasculares. Los I-ECA son útiles en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Los principales efectos que se observan luego de su administración a estos pacientes son:

Disminución de la frecuencia cardíaca.

Disminución de la presión arterial media.

Disminución de la presión capilar pulmonar.

Disminución de la resistencia periférica que produce una disminución de la postcarga ventricular con aumento del volumen sistólico y del gasto cardíaco.

Efectos colaterales indeseables: Se han observado los siguientes efectos indeseables: proteinuria, leucopenia, trastornos del gusto (sobre todo con captopril), hipotensión ortostática, azoemia (aumento de la urea y la creatinina), alergia desde rash hasta angio edema y shock anafiláctico, cefaleas, mareos, agranulocitosis, pancitopenia y depresión de la médula ósea; tos y ardor de garganta. La frecuencia de estos efectos es variable, por lo que el médico debe reconocerlos y estar atento a su aparición ante el paciente individual.

Usos terapéuticos: En la HTA esencial, independiente de su severidad, solos o asociados a bloqueantes cálcicos, β -bloqueantes, α -metildopa y diuréticos. Son menos potentes en ancianos, obesos y negros. Están indicados en la insuficiencia cardíaca congestiva en asociación a digital y diuréticos.

Contraindicaciones: embarazo y alergia a este grupo de drogas.

TERAPÉUTICA CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN

El tratamiento crónico de la hipertensión arterial responde a las siguientes preguntas:

-¿a quiénes tratar?

-¿Por qué tratar?

-¿Cómo tratar?

A quienes tratar: A todos los pacientes que en tres visitas consecutivas, a intervalos de una semana tengan cifras promedio de presión arterial iguales o superiores a 160/90 mm de Hg.

Por qué tratar: Porque la hipertensión liberada a su evolución natural se acompaña de un descenso de la expectativa de vida del paciente, por lesión orgánica (renal, cerebral, cardíaca). El tratamiento médico-farmacológico con modificación de las cifras elevadas ha demostrado mejorar la morbilidad y la expectativa de vida en todos los estadios clínicos de hipertensión, (leve, moderada, severa, maligna). En la hipertensión lábil, aunque existe un riesgo aumentado, aún no ha demostrado beneficio con la medicación.

Como tratar: El enfoque del tratamiento médico, tiene dos aspectos aditivos:

-a: Tratamiento no farmacológico. Consiste básicamente en: reducción de la ingesta de sal sódica, normalización del peso corporal, corrección de la diabetes y las dislipoproteinemias, dejar de fumar, disminuir el alcohol y realización de actividades físicas y de relajación.

-b: El tratamiento farmacológico. La elección de las drogas se hace en base a una cuidadosa historia clínica, donde las cifras de presión arterial son un elemento más del cuadro clínico del paciente. La idea es tratar a un **paciente con hipertensión y NO la hipertensión**, es decir **tratamiento personalizado**. De esta manera son importantes y deben tenerse en cuenta para la elección del medicamento, la edad, el sexo, el peso, la raza, los hábitos tóxicos y el consumo de otras drogas (corticoides, descongestivos nasales, anticonceptivos hormonales, amfetaminas, etc); también debe tenerse en cuenta la presencia de otras enfermedades (cardiovasculares, respiratorias, hepáticas, renales, reumatológicas, gástricas, alérgicas, neurológicas).

Suponiendo que el paciente no tuviera ningún otro antecedente patológico, ni hábitos tóxicos, ni tomase otros medicamentos, en este caso la edad, el sexo, el peso son factores importantes a tener en cuenta en el momento de decidir que tipo de fármaco es el adecuado para el paciente, por ejemplo: en jóvenes con no más del 10% de

exceso de peso: los beta bloqueantes y los inhibidores de la enzima de conversión pueden ser las drogas de elección. En personas maduras y obesas, los diuréticos y los bloqueantes de los canales de calcio serían los agentes de primera elección. Los individuos de raza negra son más sensibles a los diuréticos y a los bloqueantes cálcicos. Las mujeres son más resistentes al tratamiento con beta bloqueantes.

Si el paciente además de la hipertensión padece asma bronquial, insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial oclusiva no usar beta bloqueantes, las drogas indicadas para este tipo de pacientes serían los bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la convertasa o bloqueantes adrenérgicos alfa 1.

En conclusión: La historia clínica y las características orgánicas del paciente decidirán cual es la droga más útil, debiendo tenerse en cuenta que la mejor droga será aquella que disminuya la PA sin producir efectos indeseables. Este concepto adquiere más trascendencia en los hipertensos leves (que son los más frecuentes) donde el médico en su afán *de no ser el responsable* de las complicaciones de la hipertensión, convierte una **enfermedad asintomática** (hipertensión leve) con riesgo potencial, en una enfermedad sin riesgo **pero sintomática** (por los efectos indeseables de la medicación). Esta situación, inaceptable para la mayoría de los pacientes, requiere del médico, la máxima comprensión y conocimiento de la enfermedad y de la FARMACOLOGÍA, para evitar la iatrogenia, que muchas veces produce el abandono del tratamiento y puede terminar costando la vida al paciente.

EMERGENCIAS y URGENCIAS HIPERTENSIVAS:

Emergencias hipertensivas: Son situaciones que requieren intervenciones que hagan disminuir la presión arterial en forma inmediata, en pocos minutos. Por ejemplo un edema agudo de pulmón secundario a hipertensión arterial.

Urgencias hipertensivas: Son situaciones donde es necesario disminuir la presión en forma rápida, en cuestión de horas. Por ejemplo hipertensión pre o postoperatoria.

En las emergencias hipertensivas, lo que tiene importancia es la magnitud del daño provocado por la hipertensión y no el valor absoluto de la

elevación de la PA, siendo el cuadro clínico general del paciente el condicionante del pronóstico y no las cifras de presión arterial. Por eso aquellos pacientes con sintomatología banal (palpitaciones, sensación de ahogo, cefalea y mareos simples, malestar indefinido) y cifras elevadas de la PA no están en situación de emergencia o urgencia hipertensiva, NO deben ser tratados enérgicamente para reducir en forma rápida la PA. Estos pacientes deben tratarse ambulatoriamente con un régimen adecuado que permita la normalización definitiva de la presión arterial.

Las principales situaciones de urgencias y emergencias hipertensivas se detallan a continuación:

Emergencias hipertensivas

-Cardíacas: edema agudo de pulmón, aneurisma disecante de la aorta, insuficiencia cardíaca izquierda aguda, infarto de miocardio.

-Cerebrovasculares: encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea.

-Aumento de catecolaminas: Crisis por feocromocitoma, interacciones con IMAO.

-Otras: eclampsia, epistaxis severa.

Urgencias hipertensivas

-Hipertensión maligna, infarto cerebral con hipertensión severa, hipertensión severa por suspensión brusca del tratamiento, hipertensión severa pre y postoperatoria, hipertensión en quemados.

.Edema agudo de pulmón: Las drogas de elección son: Furosemina y nitroprusiato de sodio por vía endovenosa, mientras se procede a la internación del paciente se indican: Nitratos por vía sublingual, O_2 y otras medidas habituales para esta emergencia como torniquetes rotatorios.

.Aneurisma disecante de la aorta: Consiste en la formación de un hematoma entre la capa adventicia y la media de la aorta, producido por rotura de la íntima. El tratamiento consiste en: beta bloqueantes y nitroprusiato, mientras se prepara al paciente para la cirugía de la disección.

.Angina de pecho o infarto agudo de miocardio: administrar beta bloqueantes y nitratos que son las drogas de elección. En circunstancias especiales puede administrarse nitroprusiato de sodio.

.Encefalopatía hipertensiva: El paciente presenta un cuadro neurológico de deterioro progresivo donde la cefalea es uno más de los síntomas, además existe embotamiento, respuestas lentas, confusión mental, excitación, convulsiones, coma y muerte si no se trata a tiempo.

En general, las cifras de presión arterial diastólica son iguales o superiores a 130 mm de Hg o el ascenso es brusco (por abandono de medicamentos por ejemplo). Son excepciones la encefalopatía de la glomerulonefritis, la preeclampsia grave y las encefalopatías hipertensivas de los ancianos que pueden presentar este cuadro con cifras menores a 130 mm de Hg. Son debidas a pérdida de la autorregulación del flujo cerebral con isquemia y edema cerebral.

El tratamiento consiste en: internación y descenso controlado de la PA con nitroprusiato de sodio (a razón de 1mm de Hg/min)

.Accidentes cerebrovasculares (ACV): Son una complicación tardía de la hipertensión, que podrían evitarse con el control de la PA. El paciente tiene cifras elevadas de PA y déficit sensitivo-motor (frecuentemente presenta hemiplejía facio-braquio-crural). Se debe realizar un descenso controlado de la PA a cifras no inferiores a 160-170/100-110 mm de Hg, salvo evidencia de sangrado cerebral. Se pueden producir por rotura de un vaso intracraneano (subcortical o de la base) o por isquemia por trombosis local o embolias a partir de un foco cardíaco, de la aorta o de las carótidas.

.Feocromocitoma: La liberación abrupta de catecolaminas a partir del tumor suprarrenal puede

producir: Edema agudo de pulmón, ACV, infarto agudo de miocardio. Una vez realizado el diagnóstico, el feocromocitoma se trata con alfa bloqueantes (Prazosin) y beta bloqueantes (Propranolol). Si la PA no es controlada se administra además nitroprusiato.

.Hipertensión maligna: Es un cuadro de hipertensión severa pero de instalación más lenta que los cuadros descritos anteriormente, requieren descenso de la PA pero no tan rápidamente, pudiéndose usar drogas por vía oral a menos que coexistan otros cuadros como edema agudo de pulmón, angina de pecho, encefalopatía hipertensiva, en cuyo caso se hará el tratamiento como se indicó anteriormente. La disminución rápida podría producir isquemia y mayor daño. No se deben utilizar diuréticos, ni inhibidores de la convertasa.

.Hipertensión inducida por el embarazo: Es trascendente, debido a que afecta a una población muy joven y amenaza la vida de la madre y del feto. Se instala por lo general en el tercer trimestre. Los mejores resultados en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo se obtuvieron con reposo, restricción de la sal sódica, hidralazina y sulfato de magnesio. En nuestro país, por la falta de hidralazina se utiliza la alfa-metil-dopa, con buenos resultados. Los signos de preeclampsia grave son: cifras de 110 mm de Hg o más, cefaleas persistentes, fosfenos, dolor en cuadrante superior del abdomen. Se debe hospitalizar a la paciente, administrar sulfato de magnesio (i.v. o i.m.), alfa-metil-dopa o hidralazina y prepararse para la interrupción del embarazo (según evolución) ya que es ésta la única medida para evitar la eclampsia (convulsiones) que tiene alta morbi-mortalidad materno-fetal.