

FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

INTRODUCCIÓN

- La **hipertensión arterial (HTA)** es una **enfermedad crónica** (1ª patología crónica) que afecta a una gran proporción de la población (**15-20%**).

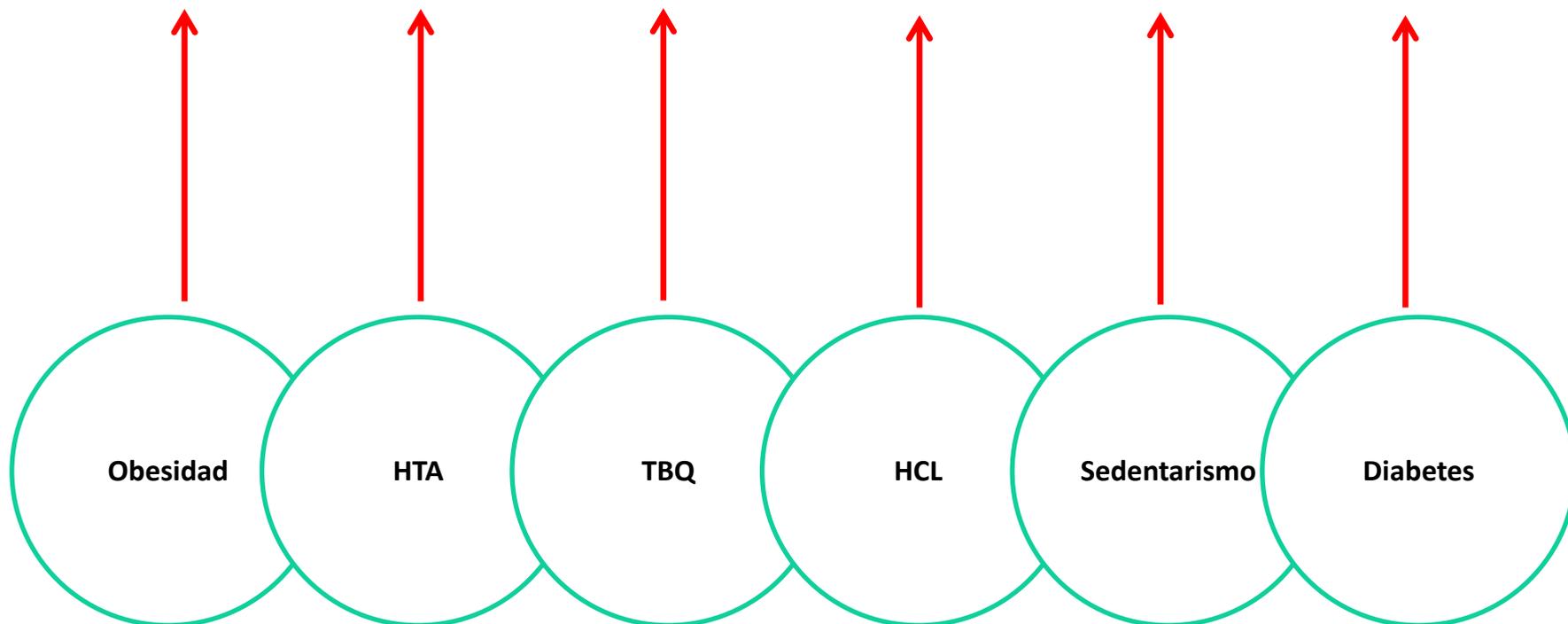
PRESIÓN SISTÓLICA ≥ 140 mm de Hg

y/o

PRESIÓN DIASTÓLICA ≥ 90 mm de Hg

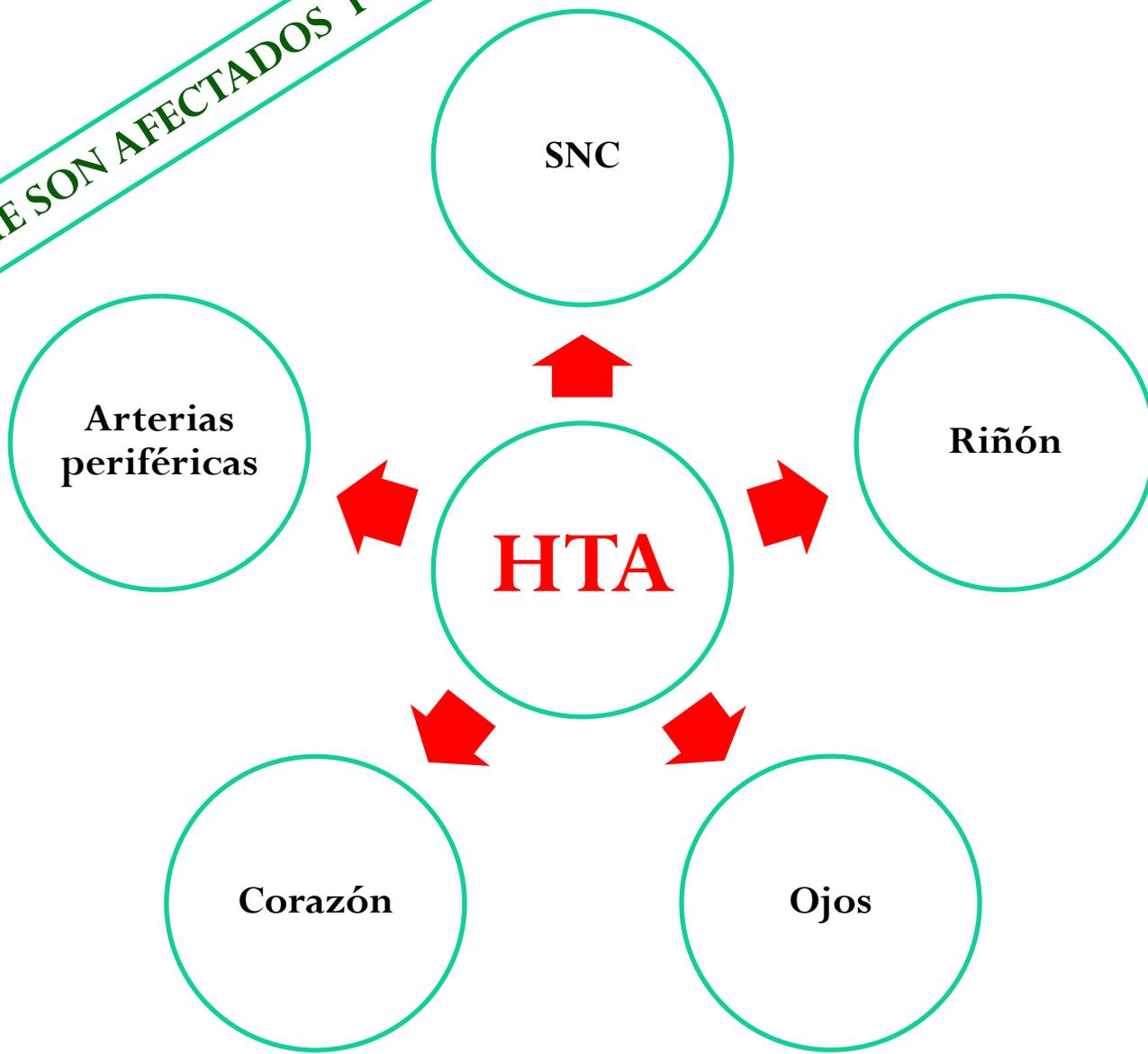
Es uno de los principales factores de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en países desarrollados, sobre todo en ancianos, pese a tener un diagnóstico fácil y tratamientos muy efectivos.

Enfermedades vasculares cardíacas y cerebrales



PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO

ÓRGANOS DIANA QUE SON AFECTADOS POR LA HTA



Por consiguiente, la HTA es un importante factor de riesgo para ictus, insuficiencia cardiaca, anginas, infartos, enfermedades renales, retinopatias, claudicacion intermitente, etc..

Cuanto más elevada sea la HTA, mayor morbi-mortalidad cardio y cerebrovascular en la población, por lo que toda HTA deba ser tratada con medios adaptados a la gravedad y características del paciente.

ALGUNOS DATOS SOBRE LA HTA

- Alta prevalencia 35 % de los adultos y 70 % de los ancianos en España.
- 1.000 millones de personas en todo el mundo
- En el año 2025 la HTA habrá aumentado un 24 % en los países desarrollados
- El 50% de los hipertensos lo desconoce hasta que la enfermedad alcanza estadios más avanzados.
- El 80% de los hipertensos de alto riesgo no están controlados
- Diagnóstico es casual en la mayoría de los casos

- Habitualmente sin síntomas → → **ASESINO SILENCIOSO**
- Responsable de hasta un **30 % de los casos de insuficiencia renal**
- EL **42%** de las **muertes coronarias**, el **46,4 %** de las muertes por infarto cerebral y el **25.5 %** de las muertes totales → → **Relacionadas con HTA**
- **HTA es un indicador de riesgo para la supervivencia.**
- Enorme coste social y sanitario.



- CANARIAS → → Una de las tasas más altas del país de enfermedades cardiovasculares (mayores cifras de HTA, diabetes, colesterol y obesidad).
- La HTA es la **responsable del 70% de los IAM.**

DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HTA

DETECCIÓN

- Consultas de AP, de forma reglada y sin prisas.
- En ambos brazos aunque se considera suficiente hacerlo en el izquierdo, y en posición de decúbito o sentado.
- Paciente tranquilo y en reposo 5 minutos antes medición.
- Sin toma de medicación y no agudamente enfermo, no haber fumado, ni tomado café 30 minutos antes
- Deben promediarse dos o más lecturas, a intervalos de 2-3 minutos

DIAGNÓSTICO

- Mínimo, 3 mediciones en 2 veces diferentes, dejando aproximadamente una semana entre la primera y segunda visita.
- El diagnóstico será positivo si 3 determinaciones detectan cifras de tensión arterial > 140 mm de Hg para la TAS o > 90 mm de Hg para la TAD.
- La TA varía constantemente dentro de ciertos límites: técnicas de medición, hora del día, estado emocional, dolor, temperatura, ejercicio, hidratación, postura y fármacos.
- Síndrome de la bata blanca.

EVALUACIÓN DE LA HTA

- Diagnosticada la HTA → → Evaluación completa del paciente hipertenso: interrogatorio, exploración física y pruebas complementarias.

OBJETIVO EVALUACIÓN

Causa que la haya podido provocar la HTA.

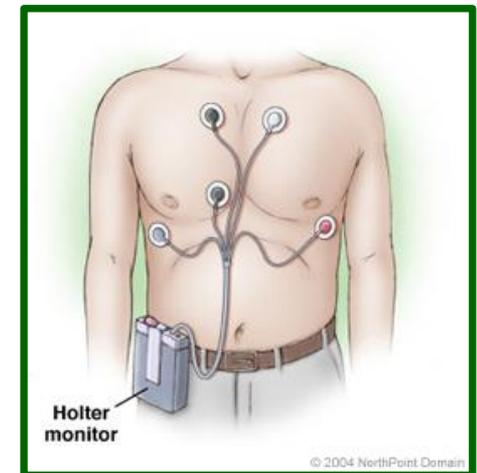
Daños que haya podido causar la HTA

Presencia de otros factores de riesgo

Anamnesis: Antecedentes familiares, historial clínico, etc..

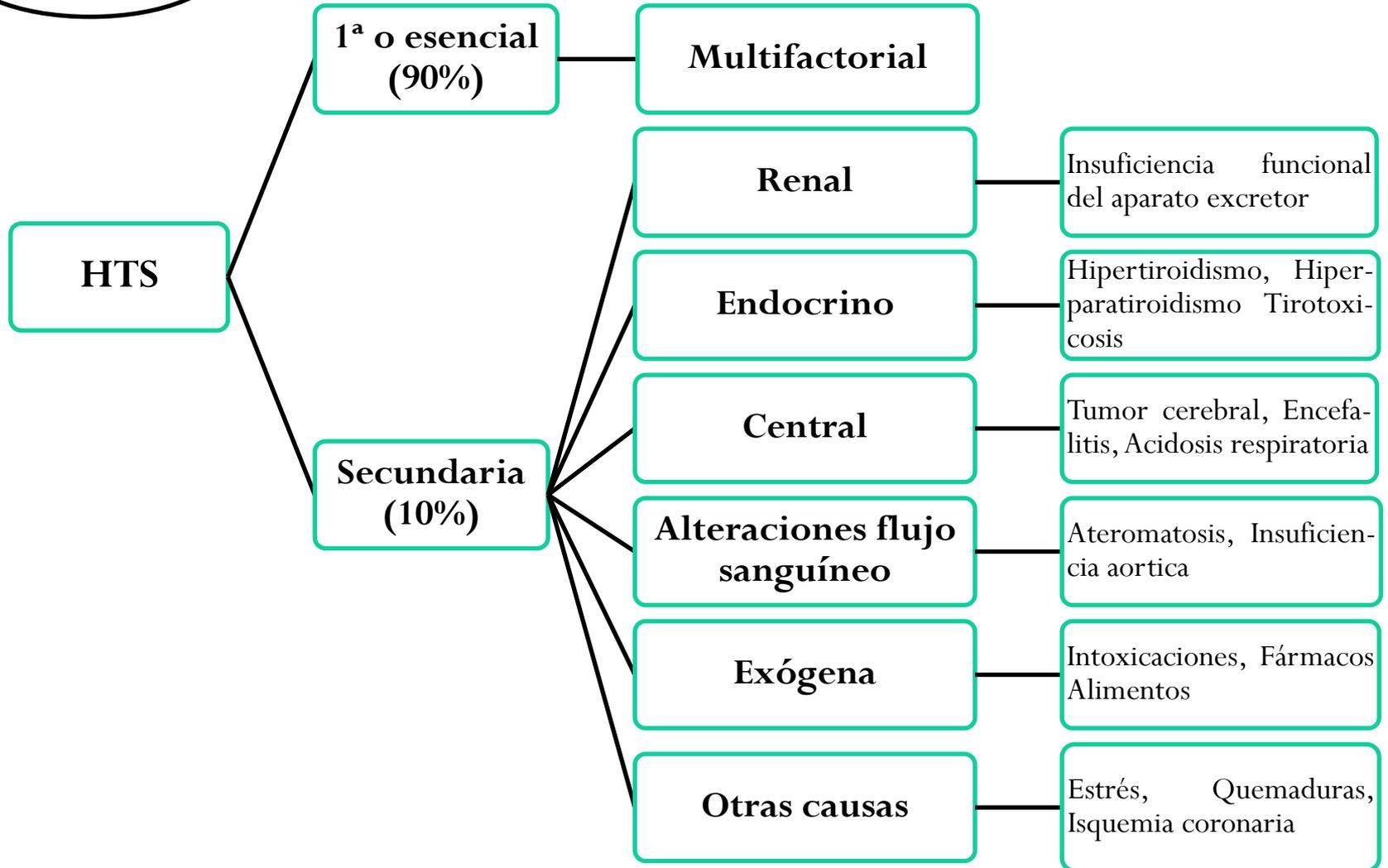
- **Exploración física:** Peso, talla, cardíaca, retina, etc.
- **Pruebas complementarias:** Analítica básica (hemograma, creatinina, glucemia, lípidos, Na^+ , K^+ , CO_3H^- , pH sanguíneo, orina elemental y sedimento), RX de torax, ECG, ecocardiograma, Holter. Solo en caso de sospechar HTA secundaria se deben realizar otras pruebas más específicas.

A la hora de establecer las pautas terapéuticas se debe valorar la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular y la repercusión sobre órganos diana



CLASIFICACIÓN DE LA HTA

ETIOLÓGICA



SEGÚN LAS CIFRAS TENSIONALES

CATEGORÍA	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
NORMOTENSIÓN		
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal alta (borderline)	130 - 139	85 - 89
HIPERTENSIÓN		
Tipo I (ligera)	140 - 159	90 - 99
Tipo II (moderada)	160 - 179	100 - 109
Tipo III (severa)	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada	> 140	< 90

Estos criterios son válidos para individuos que no están tomando antihipertensivos y que además no padezcan una enfermedad aguda. Cuando la presión sistólica y la diastólica caen en categorías diferentes, se elige la mayor.

REGULACIÓN ENDÓGENA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

- **La TA**, que es la fuerza que ejerce la sangre bombeada desde el corazón sobre los vasos sanguíneos arteriales y que permite la adecuada perfusión sanguínea de todo el organismo, va a estar regulada por 2 factores determinantes:

La cantidad de sangre que el corazón bombea (GC)

Calibre o diámetro de los vasos (RVP)

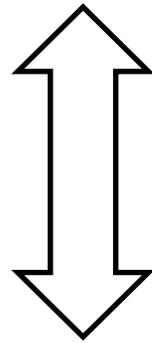
$$TA = GC \times RVP$$

- El equilibrio de estos factores permite mantener la TA dentro de unos límites normales, pero su alteración da lugar a unas cifras anómalas de TA.

- La TA es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos.
- Las arterias, receptoras de esa "fuerza" poseen fibras elásticas que amortiguan y se adaptan a la presión que sobre ellas realiza la sangre bombeada.
- Este grado de distensibilidad y adaptabilidad de los vasos sanguíneos es un factor determinante en el progreso y pronóstico de la hipertensión.
- Con los años, las arterias pierden elasticidad, se reduce su calibre y aumenta su resistencia al paso de la sangre. Esta degeneración arterial se incrementa enormemente en presencia de presiones elevadas.
- Rigidez arterial → Fragilidad → Factor de riesgo por la posible "rotura" ante un "plus" de hipertensión → Hemorragia interna (Ictus cerebrales en ancianos).

- El corazón es responsable directo de la TA, pero también es a su vez esclavo de la misma: Si la RVP es elevada, el corazón debe trabajar más para garantizar el correcto flujo de sangre a los tejidos.
- Ese trabajo permanente extra del corazón → Hiperplasia e hipertrofia, para adaptarse a los nuevos requerimientos.
- Esta cardiomegalia es inútil → El incremento de fibras cardiacas no mejora la eficacia del latido; al contrario incrementa la demanda de O_2 para nutrir las nuevas fibras cardiacas.

La elevación permanente de la TA origina cambios estructurales en el SCV que perpetúan la HTA y, secundariamente, desarrollan las complicaciones propias del síndrome hipertensivo.



En definitiva con la HTA se están sentando las bases para el desarrollo de futuras cardiopatías isquémicas e insuficiencias cardiacas

TRATAMIENTO DE LA HTA CRÓNICA

- **Principal factor de riesgo cardiovascular** (CI y ECRV).
- La reducción de las cifras tensionales:

↓ **Probabilidad de un suceso cardiovascular**

↓ **Morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular**
asociada a la HTA.

↑ **Esperanza de vida** en un individuo concreto, o en una población determinada.

OBJETIVOS

TA < 130 y 80 mm de Hg

En **algunos pacientes** (p. ej. diabéticos) < **de 125 y 75 mm de Hg**

Siempre acompañado de **medidas higiénico-dietéticas y ejercicio**

ALGUNAS CONSIDERACIONES PREVIAS

Tratamiento de la HTA crónica de por vida

No debe modificarse, ni abandonarse nunca, aunque nos encontremos bien.

Cumplimiento del paciente es muy importante, empezando por cambiar su estilo de vida // Apoyo familiar.

El farmacéutico debe informar, instruir y motivar al paciente.

Revisiones regulares una vez establecido el tratamiento: 1 o 2 veces/año

PREVENCIÓN 1ª Y TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HTA

Medidas no farmacológicas aplicables a la población general, como prevención primaria, y a la población hipertensa como parte inicial y fundamental del escalón terapéutico.

Implican cambios en el estilo de vida → → Suficientes para reducir las cifras de TA entre 8 y 10 mm Hg y la dosis del fármaco, con la consiguiente menor tasa de efectos secundarios.

Basados en evitar ciertos hábitos, dietas o actitudes que, según se conoce por estudios epidemiológicos, están relacionados con un incremento de la TA.

Tratamiento farmacológico → → Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes para controlar la HTA.

RECOMENDACIONES SOBRE ESTILO DE VIDA

IMC < 27.

Moderar consumo sal (4-6 g/día), especialmente en ancianos y diabéticos

Alcohol < 30 g/día/varón y < 15 g/día/mujer (720 ml de cerveza o 300 ml de vino o 60 ml de licor).

Consumir fruta y verduras frescas (alto contenido en K⁺).

Mantener ingesta adecuada de magnesio y calcio.

Suprimir el tabaco y reducir ingesta cafeína.

Control del estrés.

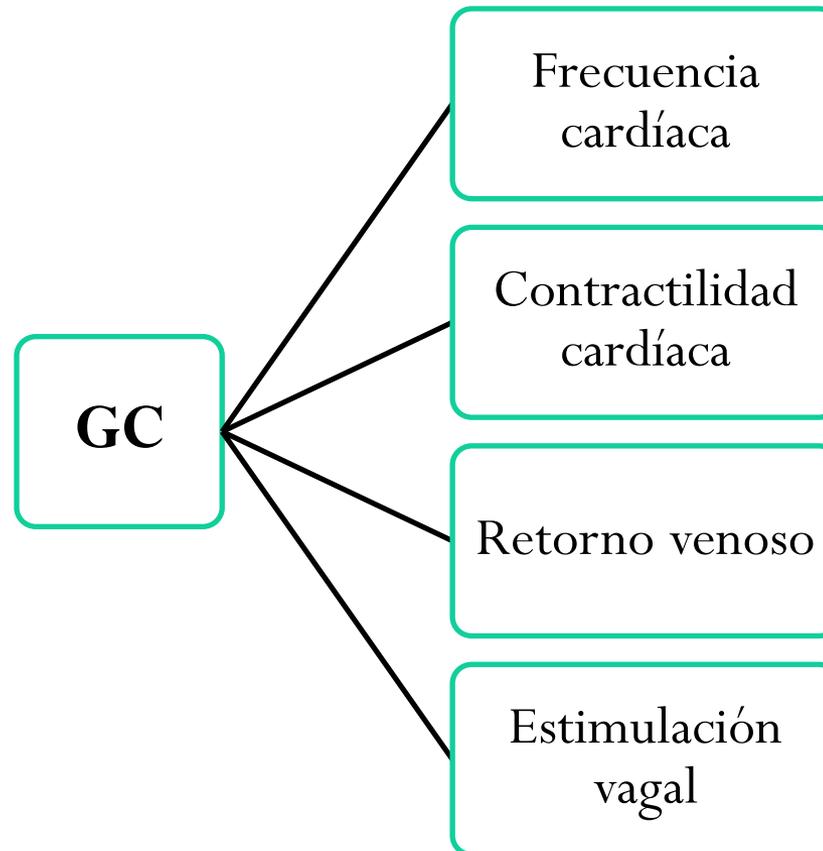
Control de las dislipemias.

Evitar fármacos presores (descongestionantes nasales, AINEs, anticonceptivos orales, esteroides...).

Ejercicio isotónico de forma rutinaria (35 - 45 minutos diarios).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

$$TA = GC \times RVP$$



$$TA = GC \times RVP$$

RVP

Metabolitos locales (ácido láctico, CO_2 , K, Ca..)

Tono basal del músculo liso vascular

SNA adrenérgico y colinérgico

Hormonas propias de la pared vascular: His, Ht_3 , PGs, NO

Hormonas sistemas circulantes: SRAA y catecolaminas

Acción farmacológica de los fármacos empleados en la HTA

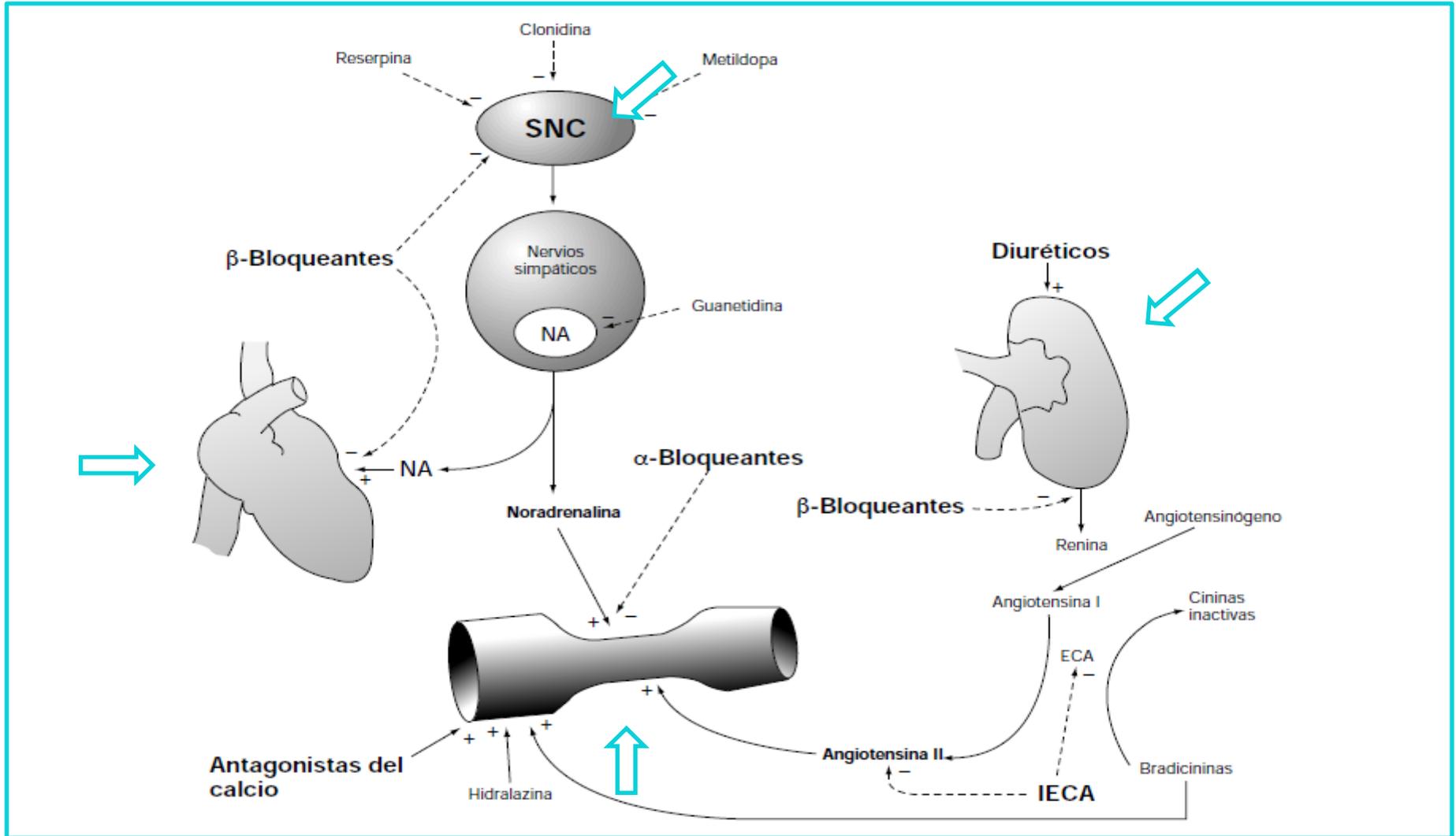
↓ Volemia o retorno venoso

↓ Frecuencia y contracción cardíaca

↓ Resistencias vasculares periféricas

↓ Mecanismos hipertensivos endógenos (SN Simpático y SRAA)

PRINCIPALES PUNTOS DE ACTUACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS



Fuente: Farmacología Humana. Flórez

GRUPOS FARMACOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA HTA

Diuréticos

Antagonistas del calcio

β -bloqueantes / β + α -bloqueantes

Inhibidores del SRAA: IECAs y ARA II

Simpaticolíticos de acción central

Bloqueantes α_1 -adrenérgicos

Vasodilatadores de acción directa

DIURÉTICOS

- Grupo terapéutico de 1ª elección en el tratamiento de las HTA moderadas.
- Fácil manejo y bajo coste.

CLASIFICACIÓN

Tiazidas

Inhibidores del asa

Ahorradores de potasio

Principales fármacos

Tiazidas → → Clortalidona (Higrotona ®), hidroclorotiacida, torasemida (Dilutol ®), xipamida e indapamida (Tertensif ®).

Inhibidores del asa → → Furosemida (Seguril ®) y ácido etacrínico .

Ahorradores de potasio → → Espironolactona (Aldactone ®) eplerenona (Elecór ®) y las asociaciones triamterene + furosemida (Salidur ®) y amilorida + hidroclorotiazida (Ameride ®).

EFICACIA

- Reducen significativamente la morbimortalidad 2ª a la HTA.
- **Acción moderada en HTA leves**
- En HTAs elevadas también son útiles porque:

Actúan por mecanismos diferentes → → Su acción se suma a otros fármacos.
Contrarrestan las retenciones de Na^+ y H_2O de otros antihipertensivos_(inhib. de la actividad simpática o vasodilatadores directos).

- **Las tiazidas son más eficaces que los diuréticos del asa**, que son más potentes pero de acción más breve.

MECANISMO DE ACCIÓN

- En los 1^{ros} días ↓ TA por ↓ volumen circulante al ↑ excreción de H₂O y Na⁺ en la orina → → ↓ volemia → → ↓ GC.
- A medio plazo, el GC se normaliza, pero ↓ RVP al producirse dilatación venosa como resultado de la liberación de algún factor renal, probablemente prostaglandinas.
- Esta acción vasculotropa es independiente de la natriurética.

REACCIONES ADVERSAS

TIAZIDAS

Hipopotasemia (20-50%) → → Factor de riesgo en pacientes con tendencias a las arritmias o que tomen digitálicos

Hipercalcemia

Hiperuricemia

Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.

Hipertrigliceridemia

Disfunción eréctil

- Precisan de una función renal aceptable (creatinina > 30 ml /min). Su uso prolongado ocasiona → ↓ GFR, que puede ser **peligrosa en insuficientes renales**, empleándose en estos casos los inhibidores del asa.

INHIBIDORES DEL ASA

Hipopotasemia

Hipocalcemia

Alcalosis metabólica hipoclorémica, asociada a hipopotasemia

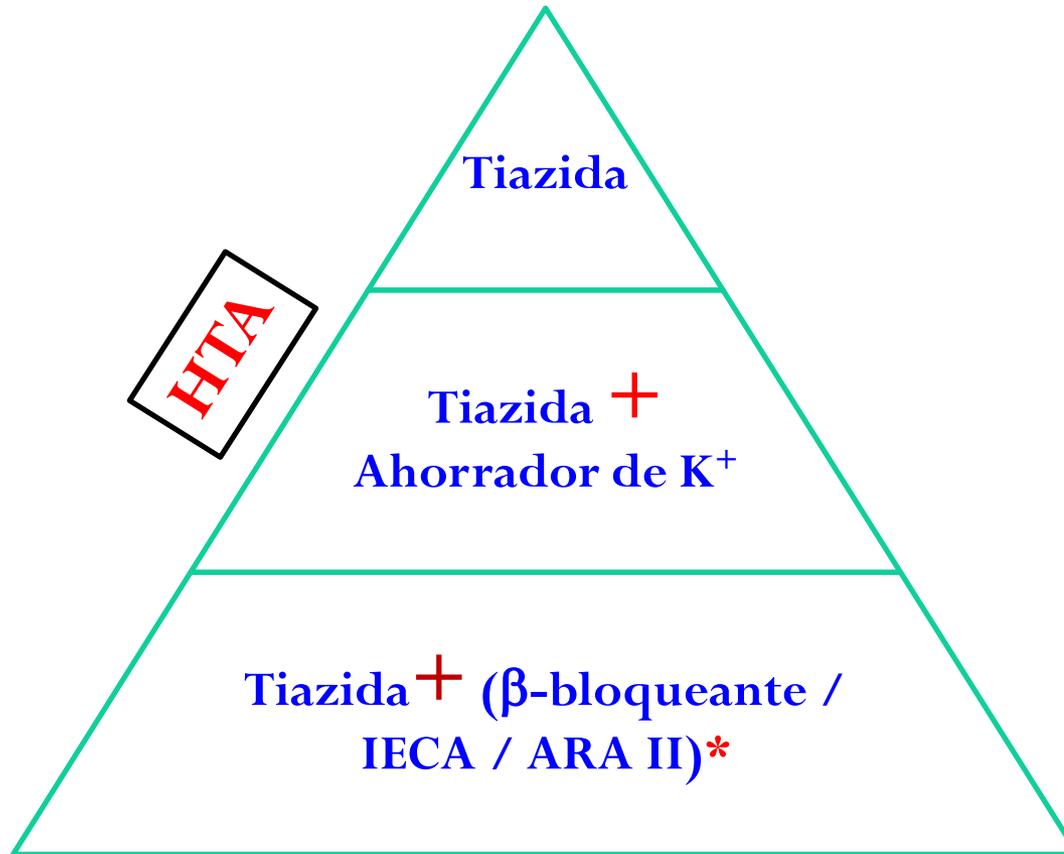
Ototoxicidad

AHORRADORES DE K⁺

Hiperpotasemia, sobre todo en insuficientes renales.

Ginecomastia → → Espironolactona

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES



**: Presentan mecanismos complementarios y disminuyen la incidencia de efectos 2^{rios} de los diuréticos.*

- Otras indicaciones → → Edemas, ICC, obesidad y en el anciano. En la insuficiencia renal se usa la furosemida.
- Contraindicados → → Gotosos, diabéticos, enfermos renales (tiazidas por peligro de hipopotasemia y los ahorradores de K^+ por hiperpotasemia), y en enfermos hepáticos (el triamtereno).
- Vigilar la acción de los perdedores de K^+ , sobre todo cuando hay arritmias, hipocalcemia, y no utilizar con digitálicos.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

- Disminuyen el Ca^{2+} intracelular, por bloqueo los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes del tipo L $\rightarrow\rightarrow$ Relajación de la fibra muscular lisa.
- Existen 3 grandes grupos:

DIHIDROPIRIDINAS

BENZOTIACEPINAS

FENILALQUILAMINAS

DIHIDROPIRIDINAS (Nicardipino, nifedipino, amlodipino, lacidipino..)

- ↓ RVP y TA por relajación de la musculatura lisa arterial (coronaria, periférica y cerebral).
- Ligeramente ↑ GC por un aumento de la frecuencia (taquicardia) por vía refleja → →
↑ Tono simpático y la actividad del SRAA.
- A las 4-6 semanas el GC se normaliza y los niveles de NA y angiotensina II vuelven a ser normales, pero la reducción de las RVP y la TA se mantiene.

BENZOTIACEPINAS (Diltiacem) y **FENILALQUILAMINAS** (Verapamilo)

- **Diltiazem y verapamilo** al actuar sobre el nodo SA y la conducción A-V, producen bradicardia y ligero descenso del GC y de las RVP.
- Son fármacos alternativos a los β -bloqueantes.
- Aunque **verapamilo y diltiazem** son mucho menos potentes como hipotensores, sin embargo, son bien tolerados.

EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

- Efecto antihipertensivo rápido pero escaso en normotensos. Mayor cuanto más elevada está la TA.
- Muy eficaces en HTA con niveles bajos de renina (ancianos y negros)
- Muy útiles cuando no responden o están contraindicados los diuréticos (diabéticos, hiperuricémicos, hiperlipémicos, o hipopotasémicos) o los β -bloqueantes (asmáticos, IVP, o hiperlipemia).
- Verapamilo y diltiazem en tratamientos crónicos parecen ejercer un efecto protector de las lesiones tisulares cardíacas, cerebrales y renales.

- No hipotensión postural, no broncoconstricción, ni agravan las vasculopatías periféricas
- No cambios en la esfera sexual, no alteran la tolerancia a la glucosa, no los niveles de ac. úrico, de TG o de LDL-colesterol.
- Por su efecto natriurético (inhiben la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal), a diferencia de otros antihipertensivos, son más eficaces en las dietas hipersódicas que con dietas hiposódicas.
- No producen retención hidrosalina → → Al contrario facilitan la eliminación de Na^+ y agua).
- No presentan hipertensión por efecto rebote.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Pueden ser significativos, pero **suelen revertir con el tiempo** y solo en raras ocasiones obligan a suspender el tratamiento.

Dihidropiridinas

- ❖ Rubor, cefaleas, taquicardia refleja, sofocación, edema periférico etc.
Ceden a los pocos días.
- ❖ Estreñimiento.

Verapamilo y Diltiazem:

- ❖ Posibilidades de producir un **problema de conducción o una descompensación cardíaca** en pacientes con trastornos de la conducción.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.

Verapamilo y diltiazem por su efecto inotrópico negativo están:

- ❖ Contraindicados en presencia de IC
- ❖ No deben asociarse con β -bloqueantes

BLOQUEANTES β -ADRENÉRGICOS

- Antagonizan competitivamente el efecto de las catecolaminas sobre los receptores β -adrenérgicos.
- β -bloqueantes y diuréticos $\rightarrow \rightarrow$ Únicos fármacos que rebajan la morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular asociada a HTA.

Principales fármacos

Propranolol (Sumial $\text{\textcircled{R}}$)

Atenolol (Tenormin $\text{\textcircled{R}}$)

Metoprolol (Lopresor $\text{\textcircled{R}}$)

Acebutolol (Sectral $\text{\textcircled{R}}$)

ACCIÓN Y MECANISMO HIPOTENSOR

- Inicialmente como antiarrítmicos y antianginosos, se comprobó posteriormente su efecto hipotensor.
- Reducen de inmediato el GC (\downarrow frecuencia y contracción cardíaca), pero \uparrow las RVP por compensación refleja y porque al desaparecer la acción β -vasodilatadora, solo se manifiesta la acción $\alpha \rightarrow \rightarrow$ No cambia mucho la TA.
- Pero al poco hay \downarrow RVP y \downarrow TA moderado sin relación con el descenso del GC y que es el resultado de varios factores-

Mecanismo hipotensor de los β -bloqueantes

↓ Secreción de renina (bloqueo β).

↓ **Efecto central** por modificación sensibilidad reflejo barostático o por reducción del tono simpático a este nivel.

↓ **Liberación de NA.** A nivel periférico, impiden la activación de los receptores presinápticos (β_2 -adrenérgicos).

↑ Niveles plasmáticos prostaglandinas vasodilatadoras (PGE2)*.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos inhibe la síntesis de prostaglandinas y atenúa el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueantes.

EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

- **Hipotensores de 1ª elección** →→ En jóvenes hipercinéticos y en hipertensos renina-dependientes.
- **Ancianos, raza negra y fumadores** →→ Menor respuesta hipotensora.
- Ideales en HTAs asociadas a CI, miocardiopatías hipertróficas, migraña, ansiedad, glaucoma o hipertiroidismo.
- **Asociados con otros fármacos** para aumentar el efecto antihipertensivo o para reducir los efectos 2^{rios} de aquellos (ejem.: ↑ secreción de renina provocada por los diuréticos o la taquicardia refleja por los vasodilatadores).
- No deben asociarse a ACa, salvo los dihidropiridínicos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Extremidades frías (40% pacientes tratados), menos acusado con los cardioselectivos.

Alteraciones neurológicas (insomnio, pesadillas, etc.)

Astenia, impotencia, aumento de los triglicéridos y alteraciones de la glucemia en el diabético

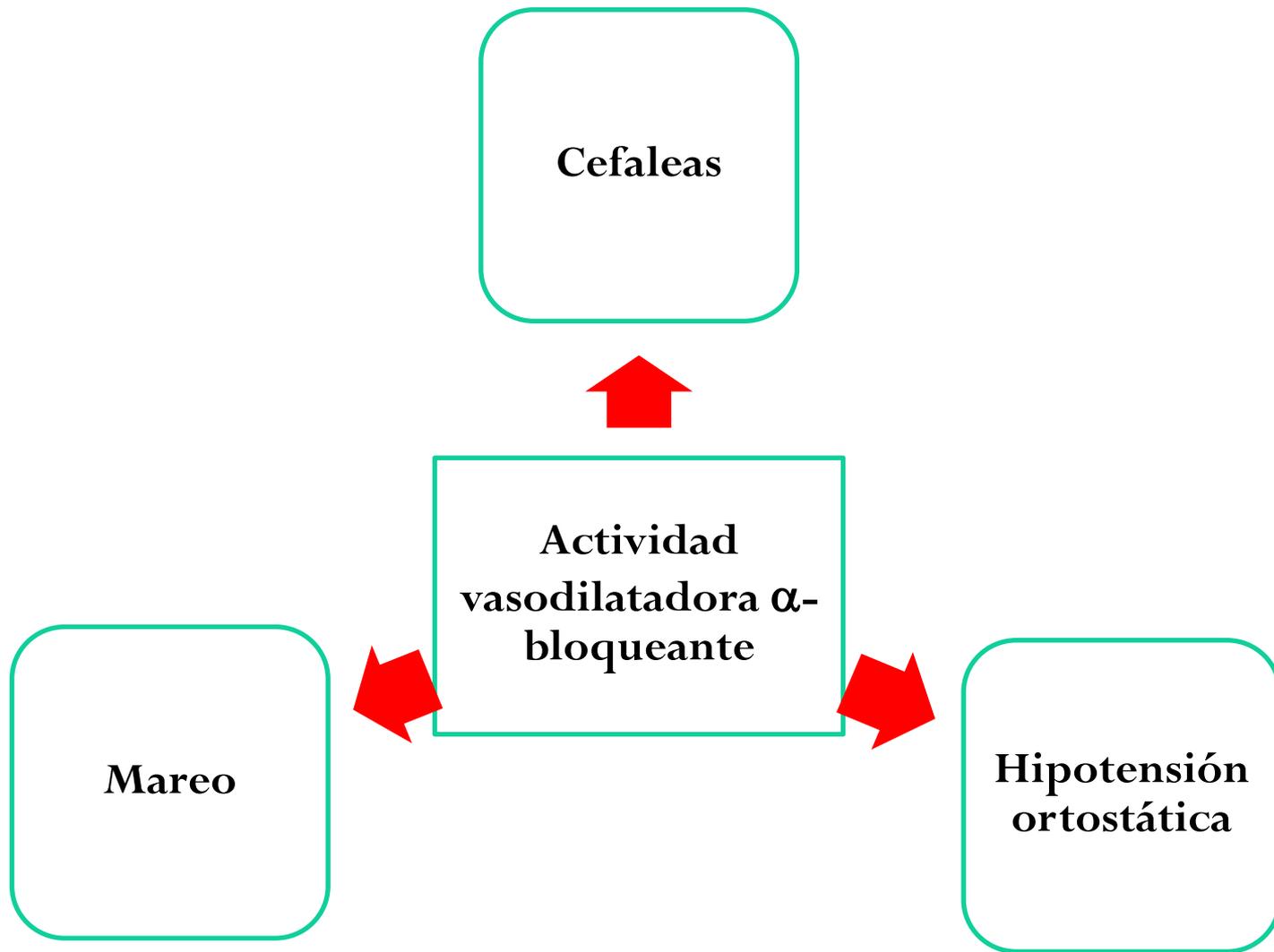
CONTRAINDICACIONES Y COMPLICACIONES

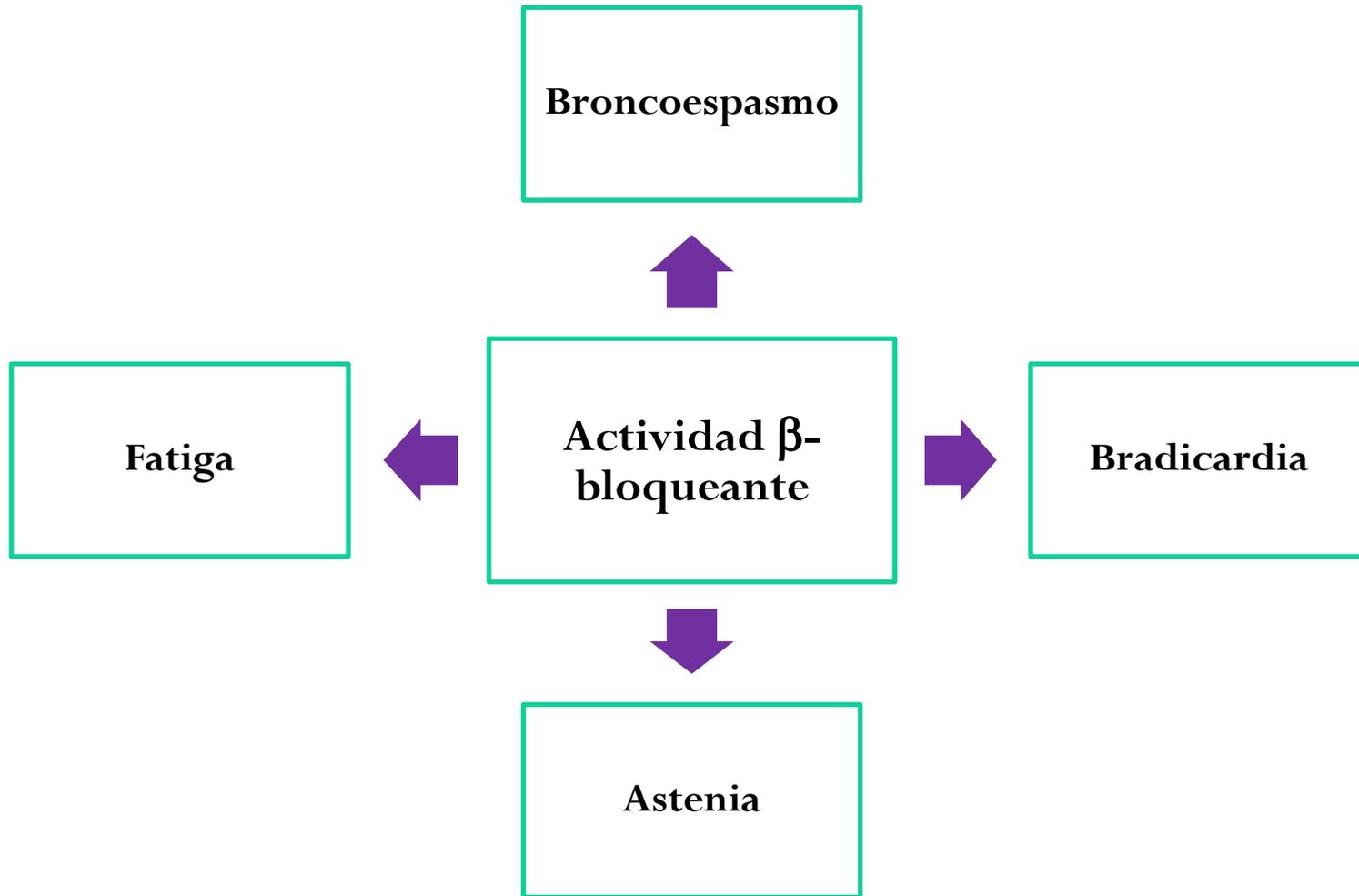
- Bradicardia, EPOC, asma, bloqueos AV, insuficiencia circulatoria periférica, diabetes y dislipidemias.
- **No suspender el tratamiento de forma brusca** por los graves problemas cardíacos que se puedan derivar de su efecto rebote.

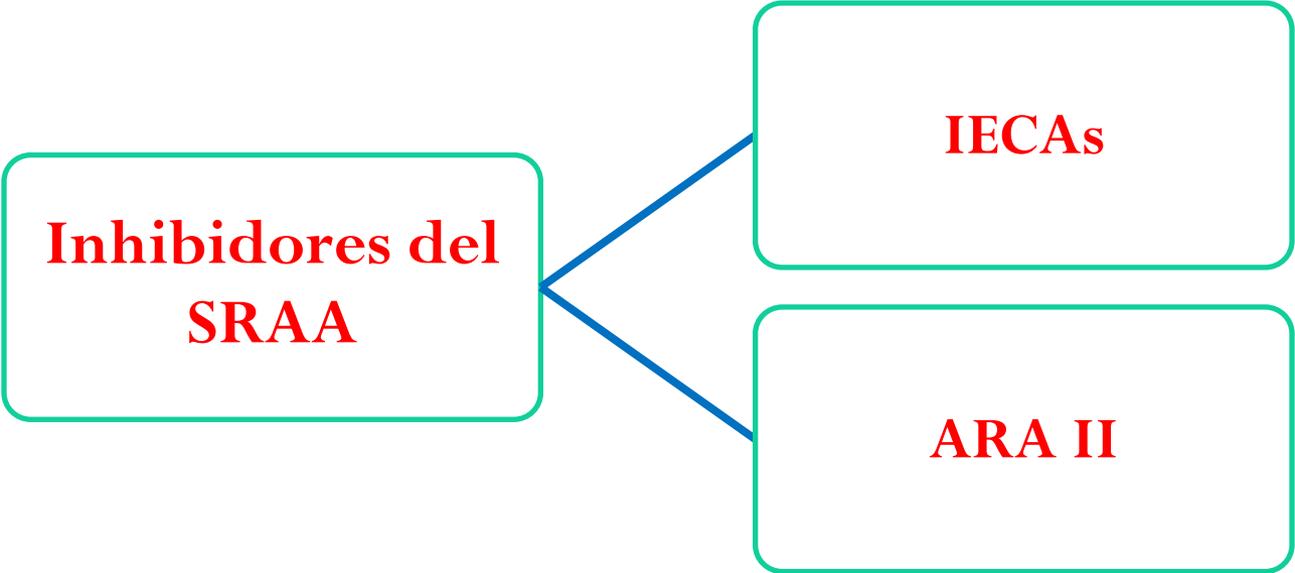
BLOQUEANTES ALFA Y BETA

- Aúnan los efectos β -bloqueante y bloqueo $\alpha_1 \rightarrow \rightarrow$ Rápido \downarrow TA.
- Útiles en las crisis hipertensivas
- Carvedilol (Coropres $\text{\textcircled{R}}$) y labetalol (Trandate $\text{\textcircled{R}}$).
- Carvedilol presenta además propiedades antioxidantes y antiproliferativas.
- Carvedilol, su capacidad de regresión del remodelado cardiovascular + descenso de la demanda miocárdica de $O_2 \rightarrow \rightarrow$ Muy eficaz en pacientes con ICC, disminuyendo el riesgo de muerte y hospitalización.
- No modifican el metabolismo glucídico, el perfil lipídico y la esfera sexual (bloqueo β).
- No originan activación simpática refleja, ni retención hidrosalina (bloqueo α).

EFFECTOS ADVERSOS







IECAs

- Descubiertos en la década 60-70.
- Fármacos de 1ª línea en la HTA.
- Básicos en el tratamiento de cualquier tipo de HTA, tanto en monoterapia como en asociación.
- Son péptidos o derivados peptídicos capaces de bloquear el sitio activo de la ECA y así inhibir su actividad.

Principales fármacos

Captopril (Cesplon ®)

Enalapril (Acetensil ®)

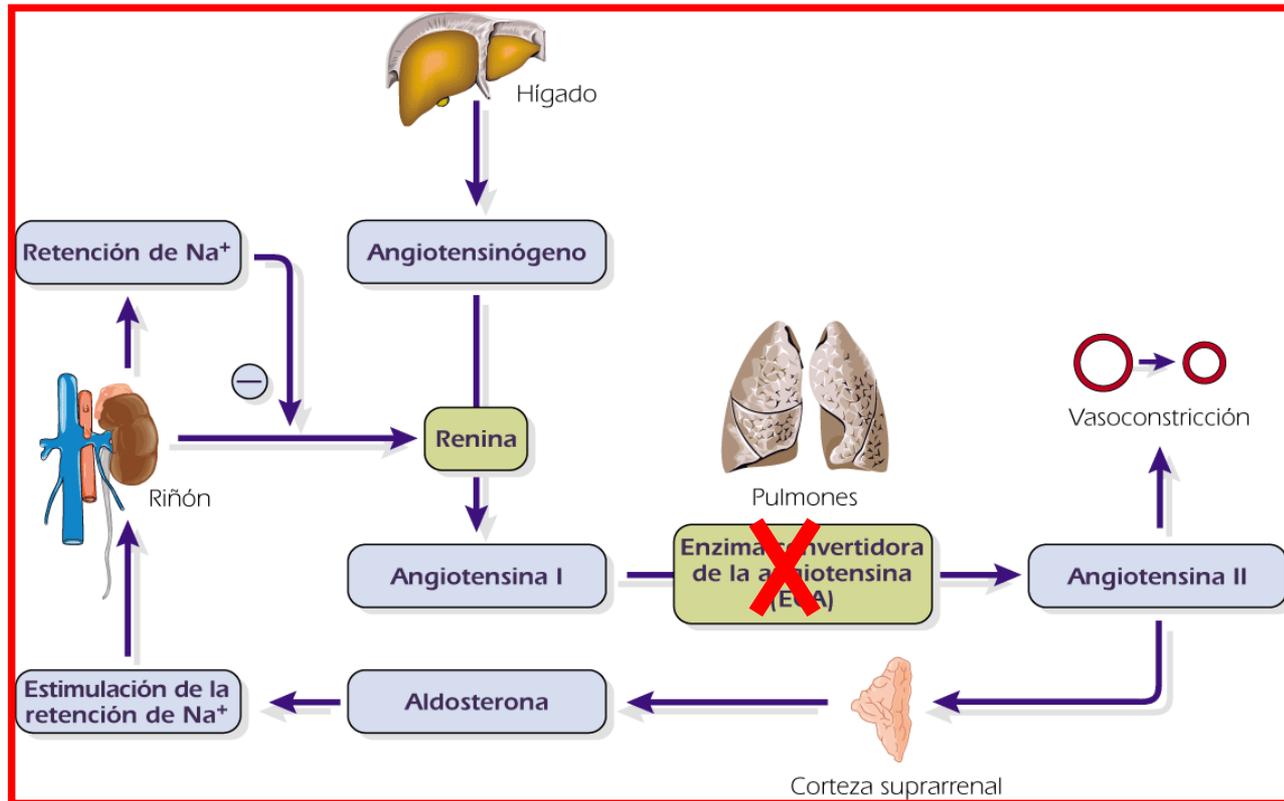
Fosinopril (Tenso Stop ®)

Ramipril (Acovil ®)

Quinapril (Acuprel ®)

MECANISMO Y ACCIÓN HIPOTENSORA

- Reducen la HTA **inhibiendo el SRAA** en su paso más crítico -la formación de **angiotensina II**- uno de los mecanismos más activos en el desarrollo y mantenimiento de la HTA.



Efectos inmediatos (agudos)

- Relacionados con los niveles de renina (no son activos si previamente se ha inhibido la producción de renina) y son el resultado de la inhibición de las acciones de la angiotensina II.

Efectos tardíos

- Sin relación con los niveles de renina
- Son el resultado de la inhibición de la degradación de la bradicinina:
 - ❖ Producción de los prostanoideos vasodilatadores (PGI_2 y PGE_2).
 - ❖ Producción de NO.



Propiedades vasodilatadoras periféricas de gran interés y sin afectar al GC

Principales efectos de los IECAS

↓ RVP (fundamentalmente en los territorios donde la angiotensina es más activa →→→ Corazón, riñón, cerebro) y ↓ TA

No aparece taquicardia refleja.

↑ Flujo en diversos órganos, en especial en el riñón.

↓ Secreción de aldosterona y en consecuencia de la retención de Na^+ y H_2O (ligero efecto diurético y natriurético).

↓ Hipertrofia cardíaca y remodelado cardiaco.

EFICACIA HIPOTENSORA

- Capaces de normalizar las cifras de TA (entre 40-60 % de los pacientes hipertensos esenciales).
- Los hipertensos de raza blanca y los jóvenes responden mejor.
- Los diuréticos tiazídicos →→→ ↑ Respuesta antihipertensiva de los IECAs al hacer que la TA se torne dependiente de renina.
- Existen numerosas especialidades de IECAS + tiazidas.

Captopril + Hidroclorotiazida (Cesplon plus ®)

Enalapril + Hidroclorotiazida (Acetensil plus ®)

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

- **Profármacos** en forma de ésteres para mejorar su absorción y biodisponibilidad.
- **Desesterificados en el hígado:** ↑ Periodo de latencia y tiempo de acción.
- Su eliminación mayormente es por **excreción renal en forma activa**, por lo que en la insuficiencia renal hay que reajustar la dosis.

INDICACIONES

- Eficaces y seguros sobre todo en HTA asociadas a otras patologías (diabetes, hipercolesterolemia, etc.).
- En la insuficiencia renal de la DM1 y la nefropatía crónica -no diabética- asociada a la HTA, los IECA retardan su avance (protegen la función renal retrasando su evolución hacia la nefroangioesclerosis).
- En la IC:

↓ Significativamente la morbilidad (↓ HVI, evitan el remodelado ventricular).

↓ TA, la precarga y la poscarga → → Mejoran la función ventricular.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- **Muy bien tolerados** (sobre todo por jóvenes y personas físicamente activas).
- **Hipotensión brusca en pacientes con renina elevada**: 1ª dosis debe ser pequeña
- **Hiperpotasemia** por reducción de la secreción de aldosterona.
- Cefaleas, erupciones cutáneas, fatiga, tos persistente y carraspeo, hipotensión y edema angioneurótico* (es una contraindicación absoluta).
- **Leucopenia, proteinuria, trastornos gustativos** a dosis altas (captopril).

**: Aparición repentina de áreas hinchadas (edemas). La hinchazón se da con más frecuencia en la cara, labios, boca, lengua, parte posterior de la garganta y cuerdas vocales. Inflamación similar a la urticaria (ronchas), pero que se presenta debajo de la piel.*

CONTRAINDICACIONES

- Estenosis bilateral severa de la arteria renal puede inducir insuficiencia renal aguda.
- Embarazo y lactancia.
- Por aumentar las cifras de K^+ sérico → → Contraindicados en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reciben diuréticos ahorradores de K^+ o suplementos de K^+ .

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Principales fármacos

Losartán (Cozaar ®)

Irbesartan (Karvea ®)

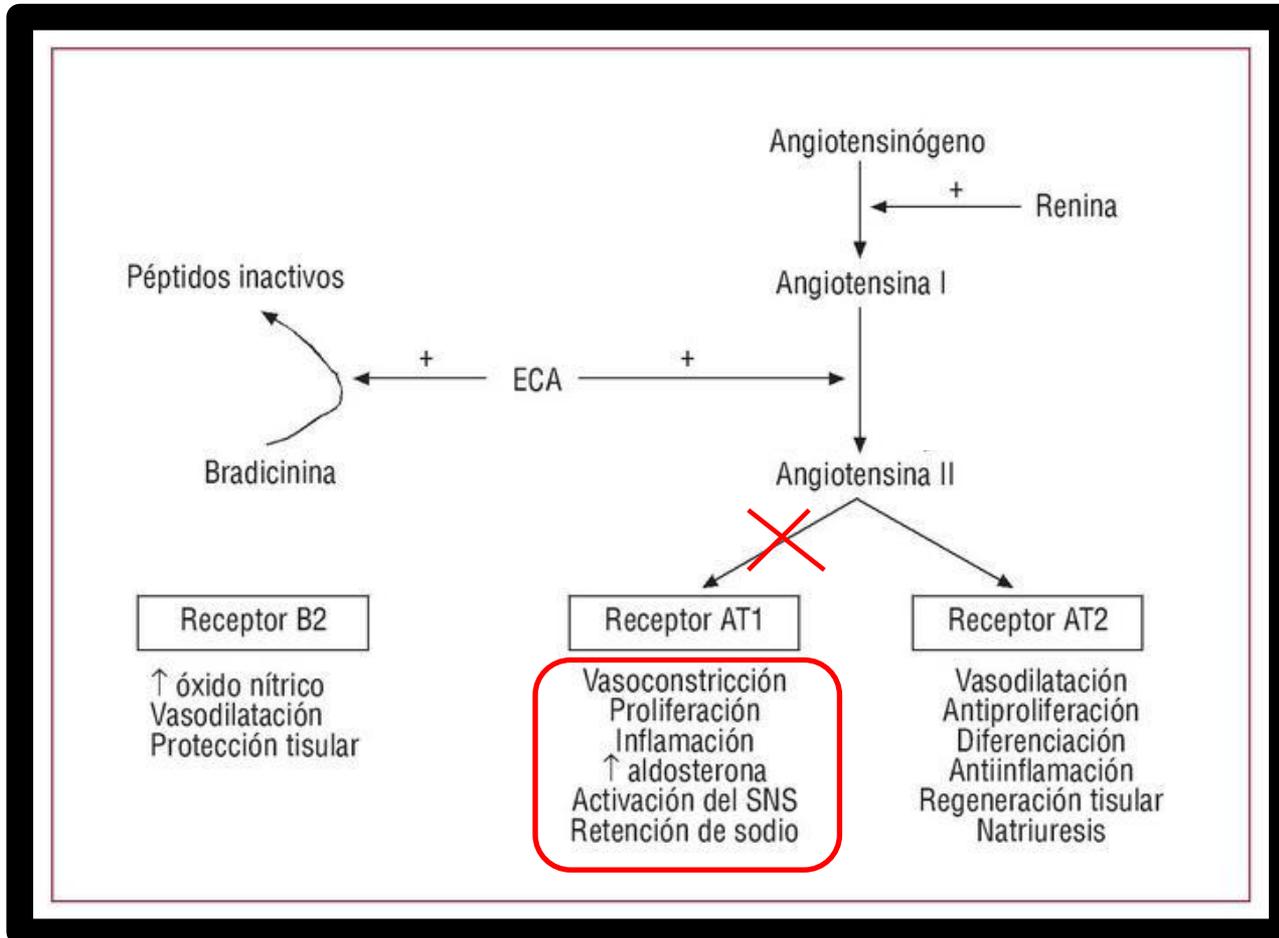
Valsartan (Diovan ®, Aprovel ®)

Telmisartan (Micardis ®)

Candesartan (Atacand ®)

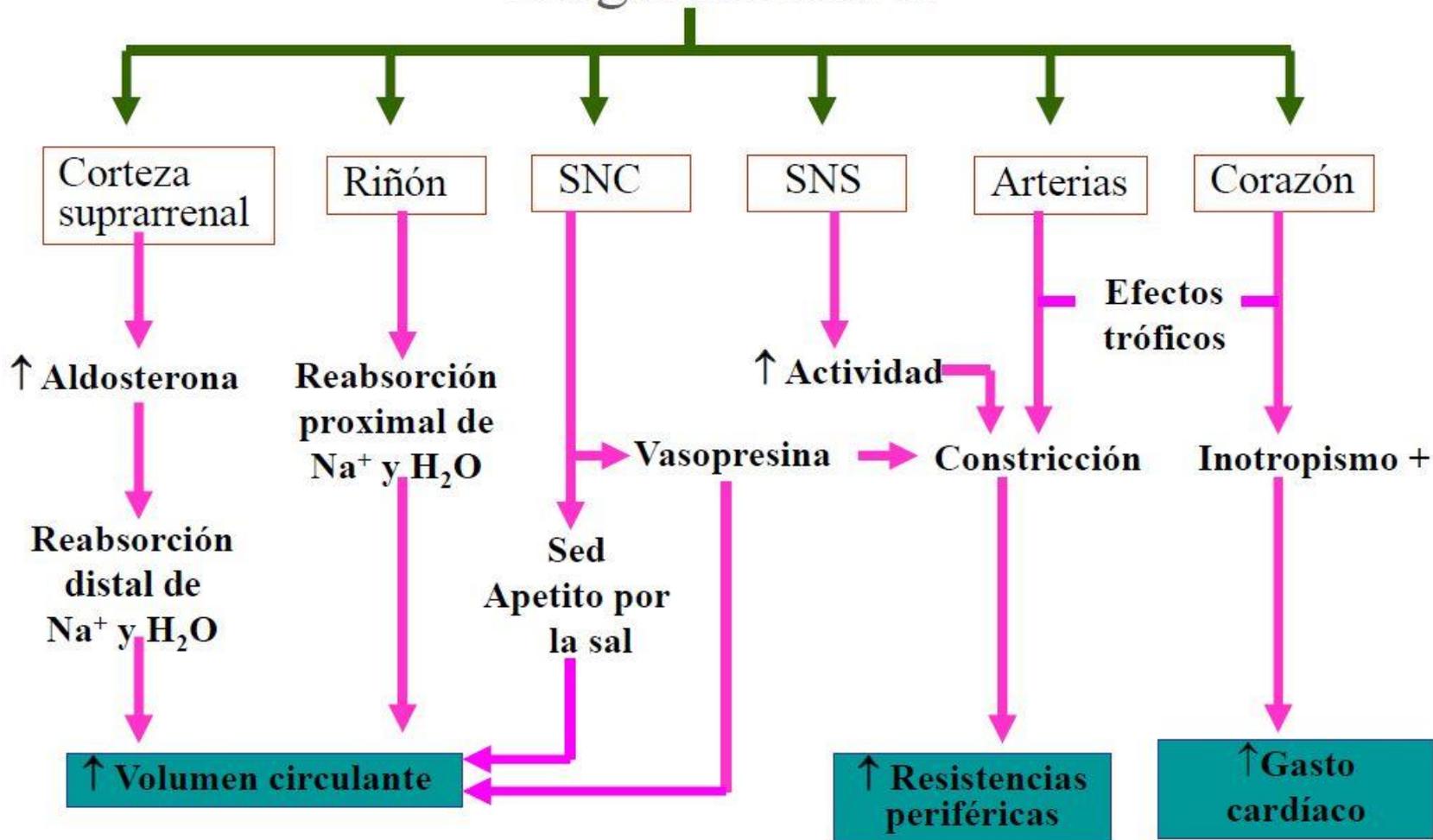
Eprosartan (Regulaten ®)

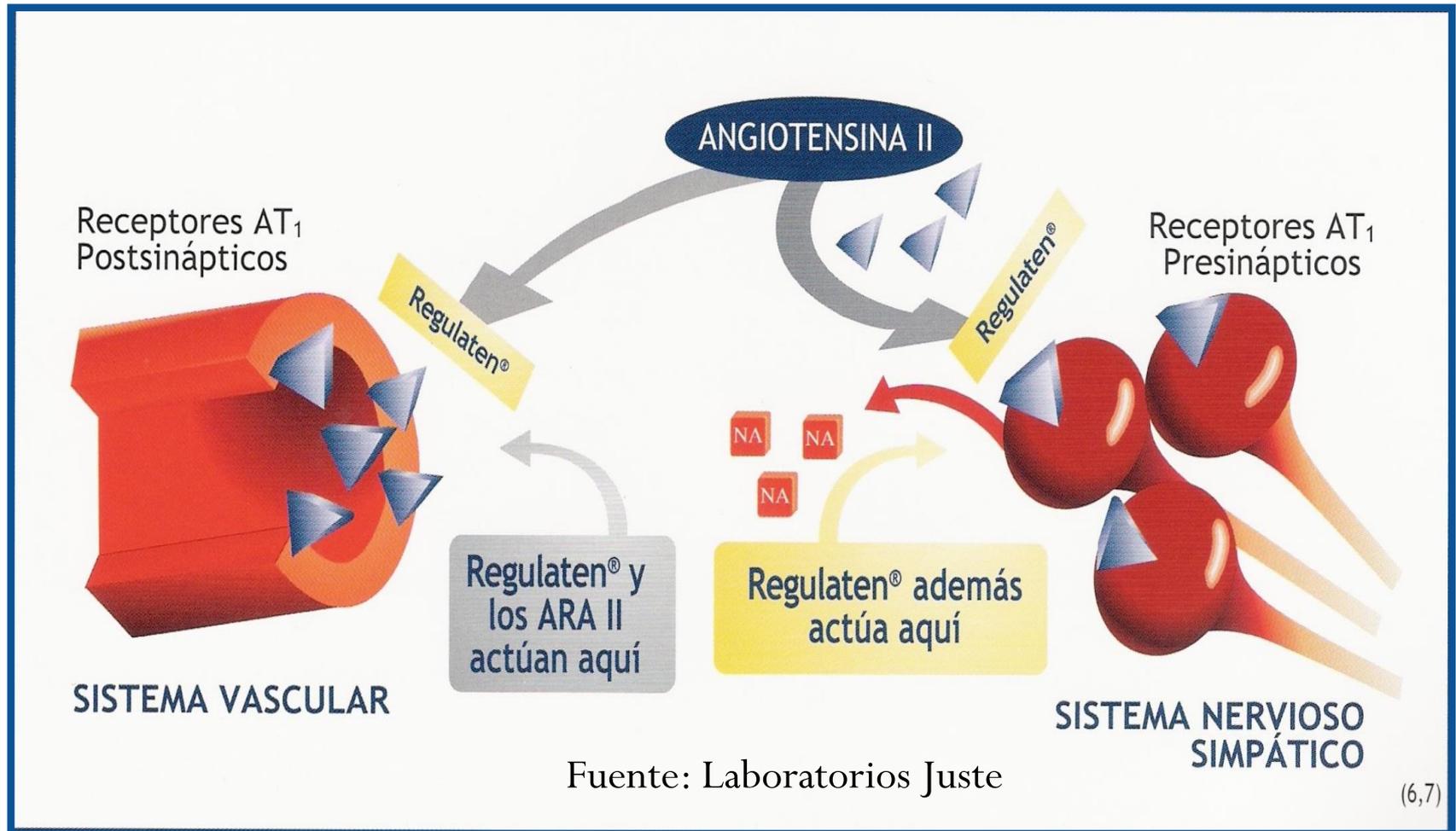
- Impiden la unión de la Angiotensina II a los receptores tipo 1 (AT1) presentes en la pared arterial y otros tejidos, con lo que la acción de ésta queda anulada.



- En presencia de los ARA II, la angiotensina II puede unirse a los receptores AT_2 (acciones opuestas a los AT_1), por lo que parte de las acciones de las acciones de los ARA II podrían deberse también a la activación de los receptores AT_2

Angiotensina II





Eprosartán (Regalaten®)

- Propiedades y eficacia similares a los IECAs, pero menos efectos adversos (tos y angioedema).
- Alternativa a los IECAs cuando se presentan efectos secundarios insostenibles: tos crónica, edema angioneurótico, urticaria etc.
- Menor efecto vasodilatador y acción más gradual que la de los IECAs, por la ausencia del efecto sobre la bradicinina.
- La disminución de la TA con los ARA-II tampoco se acompaña de taquicardia refleja.

SIMPATICOLÍTICOS DE ACCIÓN CENTRAL

- Bloquean a nivel central la estimulación simpática y, por consiguiente, reducen el tono vascular y la frecuencia cardíaca → → ↓ TA de forma sustancial y mantenida.

- Podemos clasificarlos:

α -metildopa

Agonistas α_2 -adrenérgicos

- Su uso ha disminuido en favor de otros α -adrenérgicos con menores efectos adversos.
- Son fármacos de 2 o 3ª línea

ALFA-METILDOPA

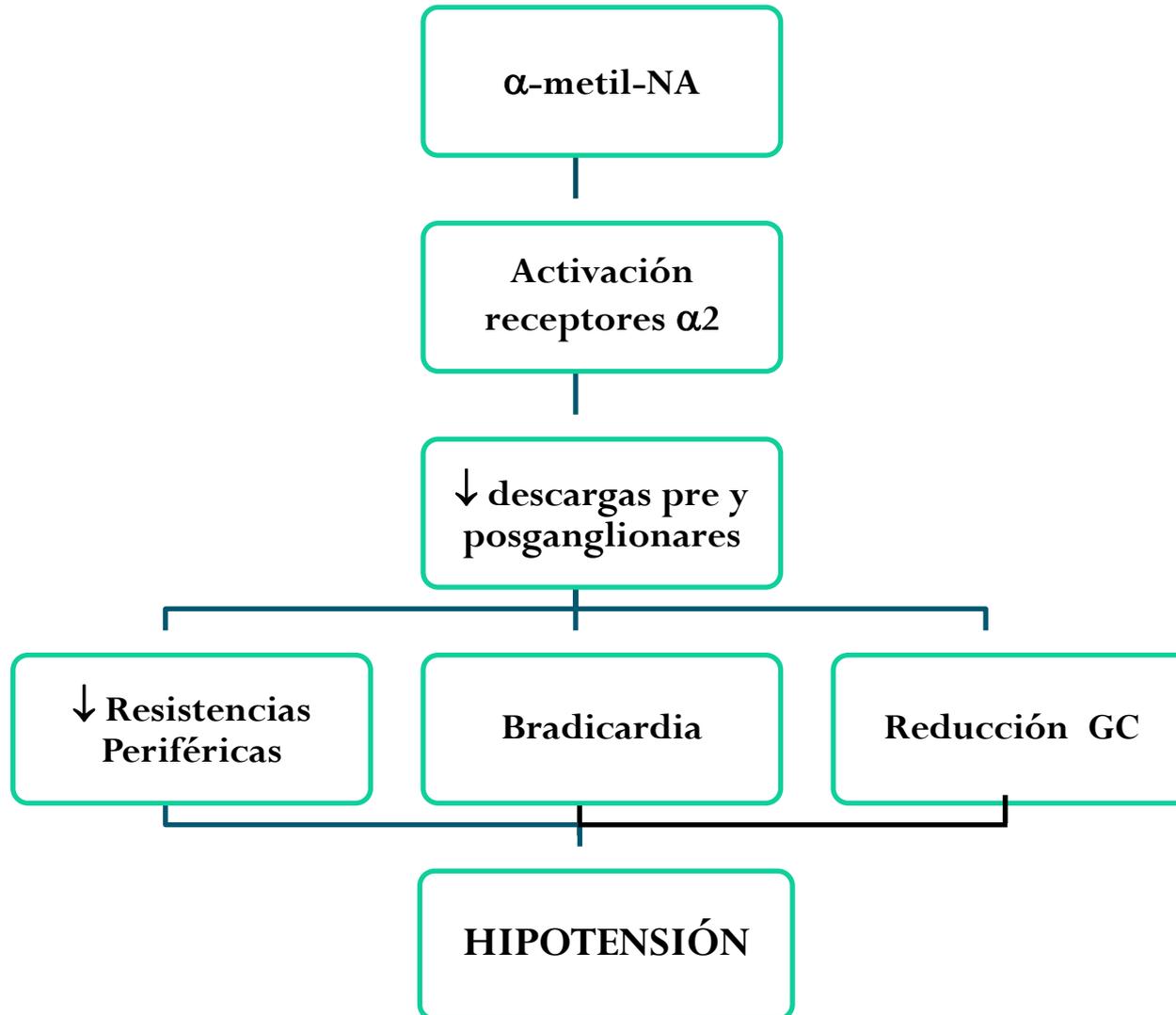
- α -metilado del aminoácido dopa, precursor de las catecolaminas (Aldomet ®).
- Falso neurotransmisor que sirve de sustrato a la enzima dopa-descarboxilasa, produciendo al final de la ruta metabólica α -metil-NA en lugar de NA.

Tirosina \rightarrow dopa \rightarrow dopamina \rightarrow noradrenalina

α -metil-dopa \rightarrow α -metildopamina \rightarrow α -metilnoradrenalina

- El grupo α -metilo es resistente a la acción de las MAO, por lo que la α -metil-NA termina acumulándose en la neurona noradrenérgica, sustituyendo a la NA y comportándose como un falso transmisor.

- Efecto antihipertensivo → → Consecuencia de su potente actividad como agonista α_2 -adrenérgico, a nivel del SNC, en las neuronas de los núcleos bulbares:



- No interfiere en el funcionamiento del **reflejo barostático** → → **No hipotensión postural.**
- **No produce efecto rebote.**
- **Acción prolongada**, hasta 24 horas
- **No reduce el GC, ni el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales** → Eficaz en hipertensos con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS

Retención de líquidos, edemas e incremento de peso (se evita asociándola con diuréticos).

Sedación, somnolencia, sobre todo al principio tratamiento, luego ceden parcialmente.

Lasitud y dificultad en la concentración mental

Tendencia depresiva

Disminución de la libido

Signos extrapiramidales, ginecomastia y galactorrea

Hepatotoxicidad, anemia hemolítica y lupus.

INDICACIONES

- Uso disminuido en favor de otros α -adrenérgicos.
- **HTA leve o moderada:** Normalmente asociada con diuréticos.
- **HTA grave:** α -metil-dopa + vasodilatadores \rightarrow Permite reducir las dosis vasodilatadores o evitar taquicardia.
- En la HTA del **embarazo es el fármaco de elección.**

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES α_2 -ADRENÉRGICOS

- Clonidina (Catapresan ®) y guanfacina (Estulic ®).
- Agonistas α_2 tanto a nivel central (hipotálamo y bulbo raquídeo) como periférico (a diferencia de la α -metildopa), si bien predominan los efectos vasodilatadores centrales.
- A nivel central: la clonidina estimula los receptores α_2 en el SNC $\rightarrow \rightarrow \downarrow$ Eferencias simpáticas desde el SNC.
- A nivel periférico: la activación de los receptores α_2 presinápticos inhibe la liberación de NA de los nervios simpáticos posganglionares.

Resultado $\rightarrow \rightarrow$ Hipotensión

REACCIONES ADVERSAS

- Hipotensión postural pero de escasa intensidad.
- A la larga producen retención de H_2O y Na^+ , controlable con diuréticos.
- Sedación y sequedad de boca (50% pacientes tratados), aunque se suele crear tolerancia a estos efectos sin afectar a la hipotensión.
- Molestias gastrointestinales, cansancio, depresión psicológica (no se tratan con ADT porque bloquean los receptores α e inhiben la acción hipotensora).
- Impotencia y disminución de la libido.
- Síndrome de abstinencia al suspender bruscamente la clonidina → → Intensa actividad simpática e HTA (riesgo de ACV), taquicardia, nerviosismo, cefalea, insomnio, náuseas, temblor, hipo y sudoración.
- Bastan 1 o 2 dosis de clonidina para que se manifieste la abstinencia

INDICACIONES

- HTA leve o moderada, con eficacia similar a la α -metildopa.
- HTA más graves, combinados con diuréticos aumenta su eficacia.
- Necesario que los pacientes cumplan el régimen terapéutico debido al síndrome de abstinencia.
- Se ha usado para el tratamiento de otros síndromes de abstinencia como los de opiáceos y nicotina.

BLOQUEANTES ALFA₁-ADRENÉRGICOS

Principales fármacos

Prazosina (Minipres ®)

Terazosina (Deflox ®)

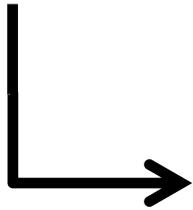
Doxazosina (Carduran ®)

Tamsulosina (Omnic ®, Urolosin ®)

Urapidilo (Elgatil ®).

MECANISMO DE ACCIÓN

- **Bloquean** selectiva y competitivamente la **unión de las catecolaminas a los receptores postsinápticos α_1** de los vasos sanguíneos.

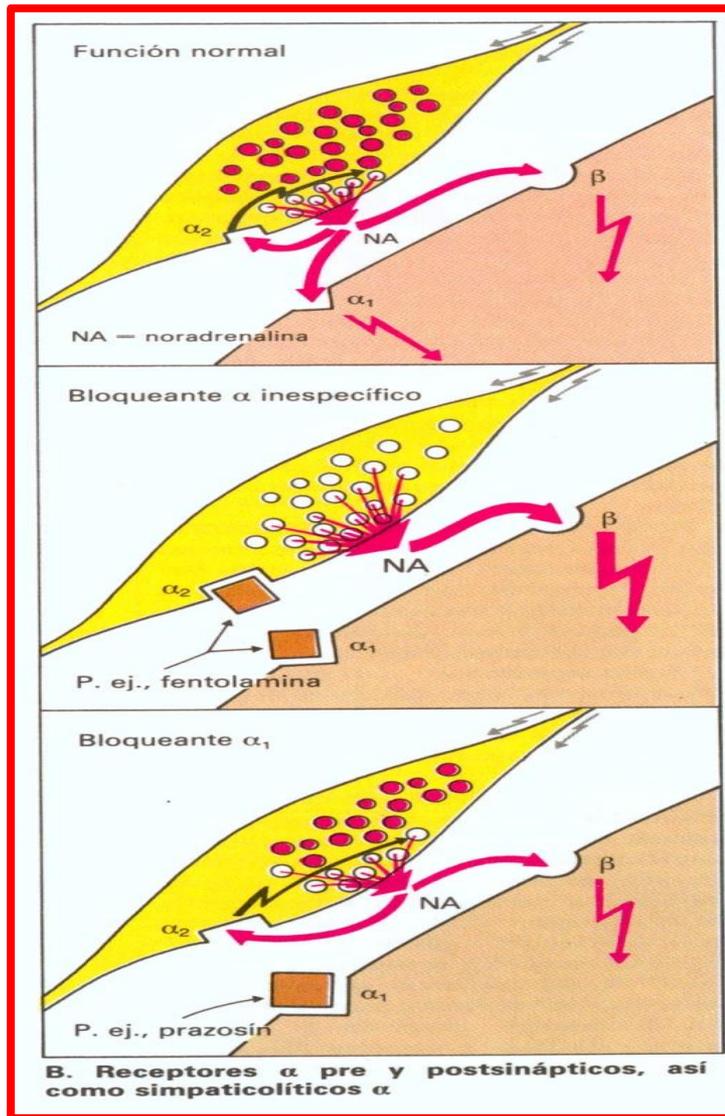


Receptores responsables del mantenimiento del tono vascular a través de la contracción del músculo liso de arteriolas y venas.

Resultado → → **vasodilatación** → → **HIPOTENSIÓN**

BLOQUEO SELECTIVO α - 1

- ❖ *No afectan el mecanismo feed-back negativo neuronal mediado por los receptores presinápticos α_2 y cuya activación da lugar a una reducción de la cantidad de NA liberada en las terminaciones simpáticas*
- ❖ *Esta circunstancia si era impedida con la **fentolamina** y **fenoxibenzamina** (α_1 y α_2 -bloqueantes) lo que daba lugar a efectos colaterales inaceptables.*



Fuente: Atlas de Farmacología. Lullmann

EFFECTOS ANTIHIPERTENSIVOS

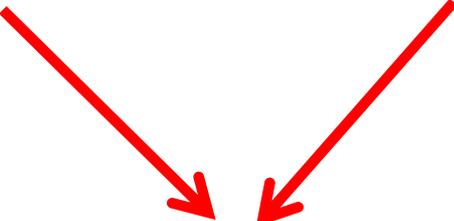
- **↓TA** con la ventaja de producir:

↓ LDL-colesterol y TG

↑ HDL-colesterol

↓ Resistencia a la insulina

- **↓ Agregabilidad plaquetaria + ↑ actividad fibrinolítica** del plasma



↓ **Riesgo de fenómenos trombóticos.**

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Hipotensión importante con la 1ª dosis o "sincope": Mareo, a veces desmayo y palpitaciones (debido a la gran caída de la TA) y acompañada de bradicardia.
- Con menor frecuencia (4-8%): cefalea, somnolencia, debilidad, palpitaciones, náuseas.
- Raramente: congestión nasal, sequedad de boca y erupciones.
- Muy raramente: impotencia o dificultad en la eyaculación.

INDICACIONES Y PRECAUCIONES

- En HTAs leves y moderadas → → Eficacia similar a la α -metildopa y β -bloqueantes, pero no se recomiendan en monoterapia.
- Formas resistentes de HTA → → Asociado a diuréticos, β -bloqueantes, inhibidores del SRAA o verapamilo.
- Hiperplasia benigna de próstata (la relajación de la musculatura lisa de la vejiga urinaria y próstata mejora los síntomas de retención urinaria), patología frecuentemente presente en los hipertensos de edad avanzada.

- Empezar con dosis bajas y preferiblemente por la noche.

1ª dosis → → **Reacción sincopal con hipotensión y bradicardia**

- **Pueden administrarse en enfermos renales** → → No afectan a la GFR, ni al flujo renal.

VASODILADORES DE ACCIÓN DIRECTA

- \downarrow RV de manera importante $\rightarrow \rightarrow \downarrow$ TA.
- Inconvenientes:

Taquicardia refleja y \uparrow GC y del consumo miocárdico de O_2
 \uparrow Liberación de renina \rightarrow Retención de Na^+ y H_2O

Contrarrestan el efecto hipotensor
Favorecen la aparición de angina en coronarios
No pueden utilizarse en monoterapia

- Utilidad en el medio hospitalario para el control de las crisis hipertensivas.

Principales fármacos

Minoxidilo

Nitroprusiato

Diazóxido

Hidralazina

- **Generan NO** e inducen relajación al estimular la guanilato ciclasa (nitroprusiato e hidralazina) o activan los canales de potasio (diazóxido y minoxidilo).

- Los canales de K^+ en las células del músculo liso vascular →→→ **Importante papel** en la modulación del tono contráctil y por tanto en el **mantenimiento del tono vascular**.
- Estos fármacos provocan un **↑ selectivo de la permeabilidad para el K^+** (inducen a la membrana a la apertura de los canales de K^+) → **hiperpolarización** de la membrana celular, por lo que **se inhibe el potencial de acción**.
- **En esas condiciones** ↓ la probabilidad de que se abran los otros canales iónicos (Na^+ , Ca^{+2} , Cl^-) implicados en la despolarización de la membrana → **↓ la excitabilidad de la célula**.

MINOXIDILO

- Gran eficacia en HTAs graves o severas y en las refractarias a otros fármacos.
- Se emplea poco porque hay fármacos más potentes y con menos efectos adversos (taquicardia, retención Na^+ y H_2O , con aumento de peso e hipertrichosis en el 1^{er} mes de administración).

DIAZÓXIDO

- Se usa sólo en las **emergencias hipertensivas** (i.v.) → → HTA maligna, encefalopatías o HTA severa asociada con enfermedades parenquimatosas renales.
- Son agonistas de los canales de K^+ cuya apertura esta regulado por la [ATP] intracelular. Este agente y el anterior abren los canales.

NITROPRUSIATO

- Precursor del óxido nitroso (NO), igual que los nitratos orgánicos.
- Es la 1ª opción en la mayoría de las emergencias hipertensivas, especialmente las asociadas a HVI, CI o isquemia cerebral, ya que es rápido, eficaz y con efectos adversos aceptables.
- Acción hipotensora inmediata pero muy fugaz. Para una acción duradera es preciso inyectarlo en infusión continua i.v.
- El nitroprusiato actúa especialmente sobre las células musculares de arterias y venas, a través de un mecanismo bioquímico similar al de los nitratos vasodilatadores.

HIDRALAZINA

- Acción vasodilatadora selectiva sobre el árbol arterial, preferentemente área esplacnica y renal y escasa en la piel y músculo; no relaja la fibra muscular lisa de otros órganos no vasculares.
- Su acción es consecuencia de cambios producidos en la permeabilidad de la membrana.
- Se emplea sólo en las formas severas de HTA y siempre combinada con diurético y con β -bloqueantes ("tratamiento triple con hidralazina"). Sola produciría efectos adversos inaceptables.
- Por vía i.p. algo en la eclamsia y crisis hipertensivas no complicadas con CI.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

OBJETIVOS

- Evitar las complicaciones hipertensivas a través del adecuado control tensional y de la intervención sobre los diferentes factores de riesgo.

NORMAS GENERALES

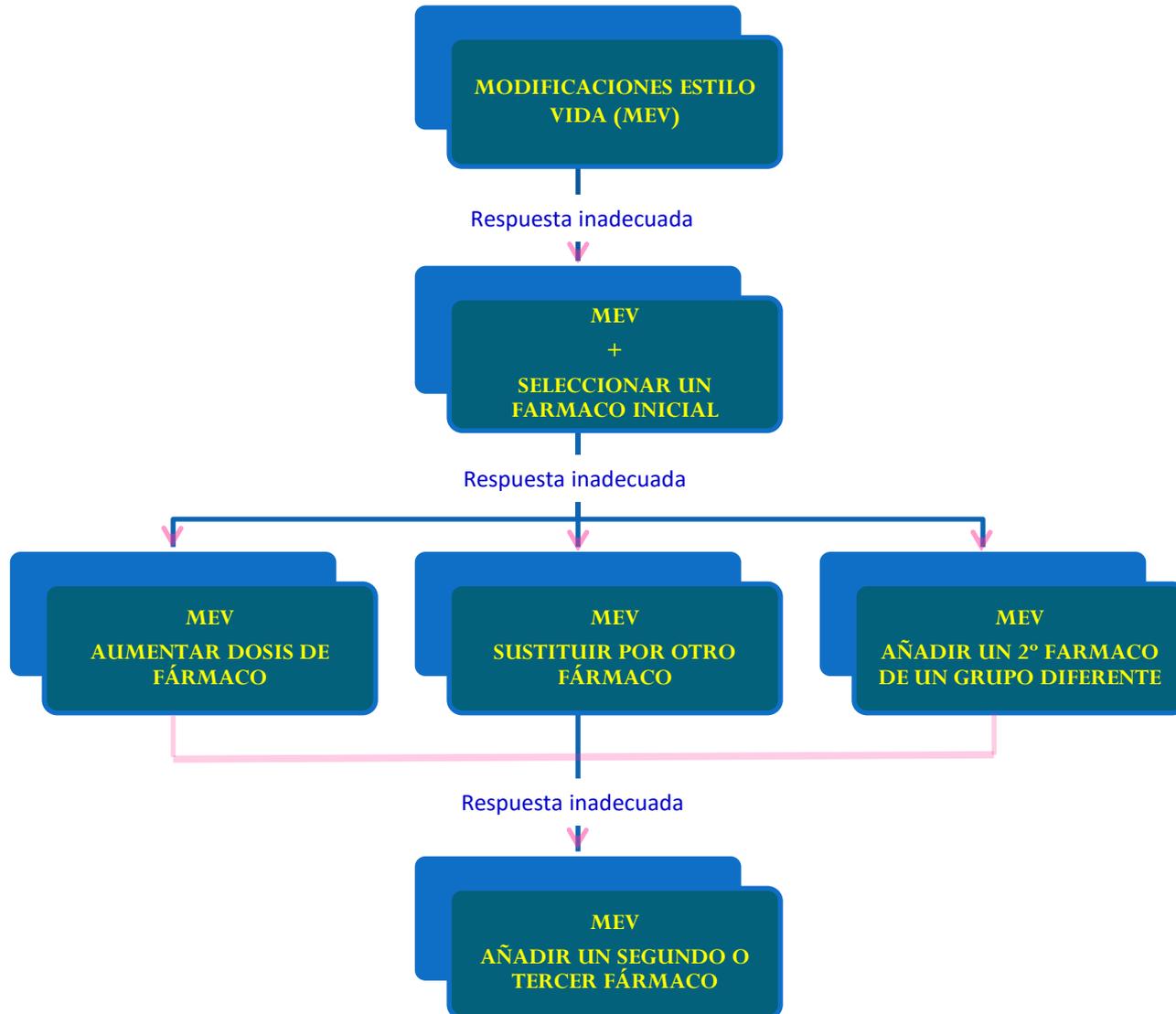
- Tratamiento individualizado sobre bases racionales y objetivas
- Características del paciente
 - ❖ Severidad de la HTA, edad, sexo, raza, factores de riesgo asociados, repercusión orgánica de la HTA, ECC y patologías asociadas.
- Características del fármaco.
 - ❖ Eficacia, tolerancia y seguridad, y eficiencia

FÁRMACOS DE ELECCIÓN Y DESACONSEJADOS SEGÚN PATOLOGÍA ASOCIADA

Situación clínica	Medicamento de elección	Desaconsejado
Embarazo	α -metildopa, labetalol, nifedipina, β -bloqueantes (2ª parte del embarazo)	IECAs/ARA-II Diuréticos
Preeclampsia	Hidralazina Labetalol o Nifedipino	IECAs/ARA-II
Diabetes	IECAs/ARA II Dihidropiridinas	Diuréticos β -bloqueantes
Hiperlipemias refractarias	α -bloqueantes	Tiazidas β -bloqueantes
Hiperuricemia	IECAs/ARA II ACa	Tiazidas

Situación clínica	Medicamento de elección	Desaconsejado
Insuficiencia coronaria	Verapamilo, Diltiazem β-bloqueantes	Vasodilatadores directos
Insuficiencia cardiaca	IECA/ARAII Diuréticos β-bloqueantes	Verapamilo
Arritmias supraventriculares	β-bloqueantes Verapamilo	Diuréticos Hidralazina
Arteriopatía periférica	Dihidropiridinas	β-bloqueantes
EPOC/asma	α-bloqueantes ACa	β-bloqueantes
Hipertrofia benigna de próstata	α-bloqueantes	Diuréticos β-bloqueantes

ESTRATEGIAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



EMERGENCIA HIPERTENSIVA E HTA MALIGNA

EMERGENCIA HIPERTENSIVA

- Ascenso tensional brusco y sostenido (no necesariamente elevaciones severas) con importante afectación clínica y de órganos diana (IC, IM, angor, ACV, encefalopatía hipertensiva, eclamsia, aneurisma disecante de aorta, feocromocitoma, etc..).
- No corregido conveniente y rápidamente (<1 hora) puede provocar lesiones orgánicas graves e incluso la muerte.

HTA MALIGNA

- Afectación multiorgánica generalizada, exacerbándose con una extraordinaria rapidez las tres complicaciones habituales de la HTA, es decir, insuficiencia cardíaca congestiva severa, fallo renal y accidente cerebrovascular agudo.
- Dejada a su evolución natural, la HTA maligna produce una mortalidad del 100%.

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE LAS EMERGENCIAS

- Urgente hospitalización y reducción inmediata de la TA, mediante administración i.p. de **nitroprusiato sódico** en perfusión i.v., **labetalol** i.v., **diazóxido** i.v., **hidralazina** i.v. o **nicardipino** i.v.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EMBARAZO

- Es la causa más frecuente de prematuridad y una de las principales de morbimortalidad, tanto materna como fetal (8-10%).
- **Objetivos:**

No perturbar la perfusión uroplacentaria

Evitar riesgos de prematuridad

Evitar complicaciones y agravamiento de la proteinuria

Evitar las crisis hipertensivas del parto

Tratamiento a domicilio para evitar hospitalización

- **HTA gestacional** → → Aparece a partir de la semana 20 de gestación o en el postparto inmediato en una mujer que previamente tenía unas cifras tensionales normales. Aparece en el 5-10% de las embarazadas y afecta al 20% de las mujeres en su primer embarazo.
- HTA + proteinuria (> 300 mg/24 horas) + edema generalizado →→
Preeclampsia
- Preclamsia + convulsiones →→ **eclampsia**.
- El tratamiento incluye el **reposo**, que solucionará la mayor parte de los casos.
- No se recomienda reducir la ingesta de sal.

Fármacos más utilizados

Embarazo

α -metildopa / clonidina

β -bloqueantes a partir del 3^{er} trimestre

Hidralazina en emergencias hipertensivas.

Nifedipino + β -bloqueantes en las últimas semanas del embarazo.

Prazosina + β -bloqueantes.



Los IECA y ARA II (teratogénicos) y los diuréticos (deterioran la perfusión uroplacentaria).