

# Farmacología clínica de los antihipertensivos

Dr. Rodolfo Prado Vega\*

## I. Introducción

Está por demás remarcar la importancia del tratamiento de la hipertensión arterial, porque ya se han demostrado ampliamente, las consecuencias que se pueden derivar de la persistencia de este trastorno. Pero antes de iniciar este tratamiento, será indispensable estar bien informados de lo que se entiende por hipertensión arterial, del método que se utiliza para su diagnóstico, de las causas que pueden desarrollar este trastorno y de los mecanismos fisiopatológicos que tienden a mantenerlo. En esta presentación, la información que se proporciona sobre los conocimientos antes señalados, será la considerada útil cuando se haya tomado la decisión de dar tratamiento antihipertensivo medicamentoso. El hecho de que no se incluyan otras medidas terapéuticas recomendadas en la hipertensión arterial, no desmerecen su utilidad y no se mencionan en esta ocasión, por no ser el motivo de esta revisión.

Se proporciona la información básica necesaria de los fármacos antihipertensivos de uso más frecuente, haciéndose simple mención de aquellos que se encuentran en período de experimentación. Se trata de darle mayor énfasis, al uso clínico de los antihipertensivos, por lo que se proporciona más información farmacodinámica que farmacocinética, tratando en lo posible que esta revisión, resulte práctica.

Más que todo, con fines didácticos, se agrupan los antihipertensivos en: diuréticos, agentes simpaticolíticos centrales y periféricos, vasodilatadores e inhibidores del sistema renina angiotensina; se describen sus mecanismos de acción, dosis y efectos colaterales o contraindicaciones.

\*Profesor del Programa de Medicina General Integral, de la Unidad de Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina, U.N.A.M. en el Hospital General de México, SS.

## Resumen

*En la presente monografía se proporciona la información básica de los fármacos antihipertensivos con un enfoque clínico que permita una utilidad práctica en su empleo.*

*Se agrupan tales fármacos en: diuréticos, agentes simpaticolíticos centrales y periféricos, vasodilatadores e inhibidores del sistema renina angiotensina; se describen sus mecanismos de acción, dosis y efectos colaterales o contraindicaciones.*

vasodilatadores, e inhibidores del sistema renina-angiotensina; teniendo en cuenta sus principales mecanismos de acción.

## II. Diuréticos

Según su sitio de acción, los diuréticos se clasifican, en los que actúan: a) sobre el túbulo contorneado proximal, como los osmóticos del tipo del manitol y los inhibidores de la anhidrasa carbónica, entre los que se encuentra la acetazolamida; b) en la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, como el ácido etacrínico y la furosemida, los que por esta razón se conocen como diuréticos de asa; c) sobre el túbulo contorneado distal como las tiazidas, clorotalidona, xipamida, y metolazona y d) en el túbulo colector, como la espironolactona, el triamtereno y la amilorida.

Los diuréticos en general ejercen su acción antihipertensiva por disminución del volumen circulante; su uso prolongado también puede contribuir a disminuir la resistencia periférica. Los diuréticos disminuyen el volumen sanguíneo debido al aumento en la excreción de agua y sal, y en forma secundaria disminuyen el retorno venoso, el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular.

Entre los efectos indeseables de los diuréticos se puede encontrar: a) hipotensión postural, vértigo, deshidratación y estreñimiento, por disminución del volumen sanguíneo; b) confusión y fatiga, por hiponatremia; c) retención de urea y creatina, por disminución del gasto cardíaco; d) debilidad, tendencia a la intoxicación digitálica y arritmias cardíacas, por alcalosis hipoclorémica e hipocalcémica; e) ataques de gota, en las personas propensas, por hiperuricemia secundaria a una excesiva reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal; f) desarrollo de diabetes en personas predispuestas o presentación de cuadros de cetoacidosis en diabéticos inestables y g) rara vez confusión y tetania por hipomagnesemia.

Entre los diuréticos comunmente empleados tenemos algunos que se caracterizan por su

acción leve como la *hidroclorotiazida* (Hidrodiuril, Esedrix); la *clorotiazida* (Diuril), la *bendroflumetiazida* (Naturetín, Benurón); *clorotalidona* (Hygrotón); y la *metolazona* (Zarexolyn). Otros están caracterizados por su acción potente y entre estos se encuentran la *furosemida* (Lasix) y el *ácido etacrínico* (Edecrín). Finalmente tenemos los diuréticos llamados ahorradores de potasio como la *espironolactona* (Aldactone) el *triamtereno* (Dyrenium) y el *amiloride* (Midamor).

Los diuréticos de acción leve, están indicados en el tratamiento de la hipertensión leve o moderada (presión diastólica entre 95 y 105 mmHg) y pueden disminuir la presión arterial en 10 a 15 mmHg, como tratamiento único, en este tipo de pacientes. En hipertensiones más graves se puede combinar los diuréticos con simpaticolíticos y vasodilatadores, que controlan la tendencia a la retención de sodio de los primeros medicamentos. Los diuréticos de acción potente solamente deben emplearse en casos de insuficiencia renal. Los diuréticos ahorradores de potasio se pueden utilizar junto con los diuréticos de acción leve y potente, cuando la hipocalcemia es importante. Los ancianos, los pacientes con insuficiencia renal y los diabéticos, requieren vigilancia especial por la posibilidad de que se desarrolle hipercalcemia o acidosis. De ninguna manera se recomienda el uso de diuréticos ahorradores de potasio junto con suplementos de potasio, ya que pueden dar lugar a hipercalcemia severa.

El cuadro básico de medicamentos del Sector Salud de la S.S.A. recomienda el uso de los siguientes diuréticos:

Diuréticos de acción leve: Clorotiazida, se presenta en tabletas que contienen 500 mg del fármaco, en envases con 20 unidades y se recomienda para los adultos una dosis de 500 a 1,500 mg en 24 horas y en los niños 10 a 20 mg por kilogramo de peso corporal al día en una dos tomas; vía oral. Clorotalidona, en tabletas ranuradas que contienen 100 mg del fármaco, envase de 20 unidades, recomendándose en los adultos 50 a 300 mg en 24 a 40 horas y en los niños 10 a 20 mg por kilogramo de peso corporal, al día, vía oral.

Diuréticos de acción potente: Furosemida, tabletas de 40 mg, en envases de 20 unidades; dosis para adultos, 40 mg cada 24 horas, o más, vía oral. Furosemida, ampollitas de 20 mg, en envases de 5 ampollitas de 2 ml, dosis para adultos 20 mg, a repetirse cada 6 horas si es necesario, vía intravenosa.

Diuréticos ahorradores de potasio: Espiro-lactona, tabletas de 25 mg, en envase de 20 unidades; dosis para adultos 24 a 100 mg, cada 8 horas; vía oral. Amiloride, tabletas de 5 mg, en envases de 20 unidades; dosis para adultos 5 a 10 mg cada 24 horas, vía oral.

### III. Agentes simpaticolíticos

Estos fármacos de acuerdo a su sitio de acción dentro del arco reflejo simpático, se clasifican en: a) simpaticolíticos (o simpaticopléjicos), que actúan sobre el sistema nervioso central, como la metildopa y la clonidina; b) simpaticolíticos que actúan sobre los ganglios autónomos, como el trimetafán; c) simpaticolíticos que actúan sobre la neurona simpática post-ganglionar, como la guanetidina, la reserpina y los inhibidores de la monoaminooxidasa; d) bloqueadores de receptores B-adrenérgicos, como el propranolol, el naldolol, el metropolol y el labetolol y e) bloqueadores de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, como el prazosin, la fentolamina, y la fenoxibenzamina.

#### **Simpaticolíticos de acción sobre el sistema nervioso central**

De los simpaticolíticos que actúan sobre el sistema nervioso central, la *metildopa* (Aldomet), precursor metilado de la metilnoradrenalina, actúa estimulando los  $\alpha$ -receptores postsinápticos centrales, localizados en el núcleo del tracto solitario, dando lugar a una disminución de la actividad simpática periférica, que se manifiesta como una reducción del tono vascular de los vasos de resistencia (arteriolas). También actúa a nivel periférico compitiendo por la dopadescarboxilasa en la

síntesis de norepinefrina ya que se puede incorporar al metabolismo de la dopa dando lugar a  $\alpha$ -metilnoradrenalina, que se conoce como un "falso neurotransmisor"; este último mecanismo no es sin embargo el más importante en relación a los efectos antihipertensivos de la metildopa. Por su acción central, la metildopa disminuye las resistencias periféricas, pero no afecta el gasto cardíaco, la volemia renal, ni la frecuencia cardíaca; además es capaz de producir depresión, laxitud, somnolencia, disminución de la libido y ginecomastia por la liberación de prolactina. Da lugar también a retención de sodio y agua, reseque-dad de boca, congestión nasal, distensión intestinal, constipación, diarrea, hipotensión ortostática, trastornos hepáticos, leucopenia y granulocitopenia o trombopenia. La metildopa es útil en el tratamiento de la hipertensión leve y moderada (presión distólica entre 105 a 115 mmHg). Se presenta en tabletas de 250 mg, en envases de 30 unidades, siendo la dosis para adultos de 250 a 2,000 mg, en 1 a 4 tomas y en los niños de 10 a 60 mg por kilogramo de peso corporal por día, en 3 tomas; vía oral.

La *clonidina* (Catapres o Catapresan), es otro antihipertensivo central; es un derivado imidazólico que estimula los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos bulbares, disminuyendo los impulsos simpáticos que viajan por los nervios. Se piensa que la reducción de la presión arterial a que da lugar la clonidina, se debe a la reducción del gasto cardíaco, que es secundaria a disminución de la frecuencia cardíaca y a relajación de los vasos de capacitancia (vénu-las), sin que se observe cambios de importancia en la resistencia vascular periférica. La disminución de la presión arterial a que da lugar la clonidina suele acompañarse de disminución de la resistencia vascular renal, mantenimiento de la circulación sanguínea renal y disminución de los niveles plasmáticos de renina. Por su acción central, la clonidina da lugar a somnolencia, reseque-dad de la boca y estreñimiento. No está indicada su administración a pacientes que padecen de depresión mental; ya que al tratar de mejorar la depresión con antidepressores tricíclicos, lo

único que se logra, es bloquear el efecto antihipertensivo de la clonidina, por bloqueo del receptor adrenérgico. Cuando se suspende la administración de la clonidina bruscamente después de haberla usado por tiempo prolongado, se puede presentar una crisis hipertensiva peligrosa para la vida, con aumento importante en las catecolaminas plasmáticas. Debido a que la vida media de la clonidina, es relativamente corta, debe administrarse 2 veces al día, recomendándose para los adultos una dosis de 0.2 a 1.2 mg al día, siendo la dosis máxima de 2.4 mg al día.

#### **Simpaticolíticos que actúan sobre los ganglios autónomos**

Este tipo de medicamentos están restringidos para su uso como antihipertensivos, por su toxicidad y solamente se emplea uno de ellos que es el *trimetafán* y se recomienda para el tratamiento de crisis hipertensivas. Su acción se debe en gran parte a que produce estasis sanguínea en los vasos de capacitancia. Este fármaco debe manejarse exclusivamente por personal entrenado.

#### **Simpaticolíticos que actúan sobre la terminal de la neurona simpática postganglionar**

Estos medicamentos disminuyen la presión arterial, al impedir la liberación fisiológica normal de noradrenalina de las neuronas simpáticas postganglionares. Entre estos fármacos tenemos a la *guanetidina* (Ismelín) que produce bloqueo simpático selectivo, inhibiendo la transmisión de estímulos adrenérgicos a través de las terminaciones nerviosas periféricas por alteración de la liberación y almacenamiento de la noradrenalina. La guanetidina ingresa al nervio simpático y se concentra en las vesículas transmisoras, desplazando a la noradrenalina, tanto del citoplasma, como de los gránulos de almacenamiento. El almacenamiento de la guanetidina explicaría el efecto anestésico local o estabilizante de la membrana de las termina-

ciones nerviosas y la inhibición de la producción de noradrenalina. La acción hipotensora de la guanetidina se debe principalmente a la relajación que produce sobre los vasos de capacitancia, más que sobre los vasos de resistencia. El efecto hipotensor de la guanetidina se acompaña de disminución de gasto cardíaco, bradicardia sinusal, hipotensión postural, aumento de la motilidad gastrointestinal, eyaculación retardada sin compromiso de la erección, disminución del flujo sanguíneo a los lechos esplácnico y renal, y tendencia notable a la retención de sodio y agua. El uso de este medicamento está reservado para pacientes con hipertensión severa o refractaria (presión diastólica de 115 mmHg o más) y de preferencia en pacientes hospitalizados, no ambulatorios, porque el bloqueo simpático puede llegar a ser intolerable. La guanetidina se presenta en tabletas de 10 y 25 mg y en envases de 30 y 20 unidades respectivamente, siendo las dosis para adultos de 10 a 30 mg en 24 horas a 25 y 75 mg en 24 horas, dependiendo de la gravedad de la hipertensión.

La *reserpina* (Serpasil) pertenece también a este grupo. Es un derivado de la *Rawolfia serpentina* y es uno de los antihipertensivos más antiguos. Su acción periférica se ejerce por bloqueo de las vesículas adrenérgicas, para la captación y almacenamiento de las aminas biogénicas, por interferencia del Mg y del ATP que intervienen en esta captación; como consecuencia de esto se produce un impedimento para la recaptura y acumulación de estos productos y una depleción de noradrenalina, dopamina y serotonina en las neuronas centrales y periféricas. A nivel central, la reserpina actúa probablemente en el hipotálamo. Su acción hipotensora se debe a una combinación de disminución del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular periférica. Su acción hipotensora suele acompañarse de sedación, depresión, insomnio, pesadillas, enrojecimiento facial, congestión nasal, impotencia sexual, bradicardia, aumento de la motilidad intestinal, hiperacididad, úlcera péptica, espasmo esofágico, aumento de peso, retención de líquidos, manifestaciones semejantes a la enfermedad de

Parkinson y aumento en la frecuencia del carcinoma de mama. Está recomendado su uso para el tratamiento de la hipertensión leve y moderada. La reserpina se presenta en tabletas de 0.25 mg, en envases de 50 unidades, siendo la dosis para adultos de 0.10 a 0.25 mg, con dosis máxima de 0.75 mg en 24 horas en 2 ó 3 tomas y para los niños de 0.005 a 0.015 mg por kilogramo de peso corporal por día, vía oral; la administración parenteral de reserpina está cayendo en desuso.

También se encuentra dentro de este grupo los inhibidores de la monoamino-oxidasa, como la *pargilina*, pero en la actualidad no tienen indicación en la terapéutica antihipertensiva. Los inhibidores de la monoamino-oxidasa actúan a nivel intestinal, permitiendo el acceso de tiramina de la dieta a la circulación general; la tiramina es captada por las terminaciones nerviosas y convertida en octopamina, la cual reemplaza a la noradrenalina de los gránulos de almacenamiento.

#### Agentes simpaticolíticos que ejercen su acción por bloqueo de los receptores $\beta$ -adrenérgicos

Los bloqueadores  $\beta$ adrenérgicos actúan por competencia con los agonistas normales  $\beta$ adrenérgicos a nivel del corazón de los bronquios, el útero y las arteriolas; de estos fármacos, los más utilizados son el propranolol y el metoprolol.

El *propranolol* (Inderal), es una sustancia lipofílica con gran afinidad por las proteínas, cruza la barrera hematoencefálica y es metabolizado por el hígado. El bloqueo puede ejercerse a nivel de los receptores B1 y B2. El bloqueo I, disminuye la frecuencia cardíaca, disminuye la contractilidad miocárdica, aumenta el tiempo de conducción senoauricular y aurículo ventricular (AV), aumenta el período refractario efectivo del nodo AV, disminuye el gasto cardíaco; de principio aumenta la resistencia vascular periférica, pero después la disminuye; disminuye el flujo plasmático renal, disminuye la depuración de creatinina, suprime la liberación de renina y disminuye el efecto de la angioten-

sina II, sobre el sistema nervioso central. El efecto antihipertensivo del propranolol se debería a la disminución del gasto cardíaco, a la inhibición en la liberación de renina y la disminución del volúmen plasmático; es poco probable que el efecto central del propranolol sea el más importante. La mayor parte de los efectos indeseables del propranolol, están dados por el bloqueo de receptores B2, que puede desencadenar cuadros de asma por broncoconstricción; fenómeno de Raynaud por vasoconstricción; exacerbación de la claudicación intermitente, e hipoglucemia por disminución de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis. También puede producir depresión, letargo, somnolencia, mareo, vértigo, pérdida de la memoria, labilidad emocional, cefalea, insomnio y pesadillas. La suspensión brusca del medicamento puede dar lugar a un síndrome de abstinencia, con exacerbación de la hipertensión arterial y acentuación de la angina de pecho. El propranolol está recomendado para el tratamiento de la hipertensión leve y moderada. La dosificación del medicamento, depende del grado de función hepática. El propranolol se presenta en tabletas de 40 y 10 mg en envases de 30 unidades, en el adulto debe iniciarse el tratamiento con 80 mg en 24 horas, administrándose en 2 tomas, la dosis antihipertensiva útil varía entre 80 a 480 mg día.

El *metoprolol* (Lopresor, Seloken), tiene una potencia semejante al propranolol para bloquear los receptores B1 adrenérgicos, pero es 50 a 100 veces menos potente para bloquear los receptores B2 adrenérgicos. Esta diferencia hace que pueda ser recomendada en hipertensos con asma, diabéticos o en pacientes con trastornos vasculares periféricos. Sin embargo deben tenerse ciertas precauciones en estos enfermos ya que la cardioselectividad no es completa e inhibe la liberación de insulina. El metoprolol se presenta en tabletas de 100 mg, en envase de 20 unidades, recomendándose en el adulto 100 mg al día, dosis máxima 200 mg.

**Agentes simpaticolíticos que ejercen su acción por bloqueo de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos**

El *Prazosin* (Minipres) es el representante de este grupo, es un derivado de la quinazolina, que inhibe a la fosfodiesterasa; la fosfodiesterasa normalmente hidroliza al monofosfato de adenosina cíclico (MPAc), que interviene como mediador en la contracción del músculo liso y el monofosfato de guanosina cíclico (MPGc) que actúa sobre el cronotropismo del corazón.

Al bloquearse esta enzima se facilitaría el relajamiento del músculo liso y la aparición de bradicardia; pero su efecto antihipertensivo principal se debe al bloqueo de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos en arteriolas y vénulas, lo que induce a la disminución de la presión arterial por dilatar vasos sanguíneos de resistencia y de capacitancia. Puede contrarrestar el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina, pero no de la angiotensina, la serotonina, ni de la vasopresina; no tiene acción central pero es capaz de aumentar la sensibilidad de los barorreceptores. Entre sus efectos indeseables se encuentra el llamado "efecto de la primera dosis", que dá lugar a hipotensión postural severa y síncope, 1 a 2 horas después de haberse administrado la primera dosis; entre otras manifestaciones se puede encontrar mareo, palpitaciones, cefaleas, lasitud y presentación de factor antinuclear positivo en el suero; puede propiciar la retención de sal y agua, por lo que se recomienda su asociación a un diurético para que su efecto sea útil. Para evitar el efecto de la primera dosis, debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 0.5 a 1 mg en el momento de acostarse, y continuarse con 1 mg 3 veces al día y se puede aumentar progresivamente cada 3 días 3 mg, hasta llegar a 20 ó 30 mg al día, en dosis fraccionadas; se presenta en cápsulas que contienen 0.5, 1 y 2 mg del fármaco y en envases de 30 a 100 cápsulas. La dosis varía normalmente entre 4 y 20 dependiendo del tipo de hipertensión (leve, moderada o severa).

Entre otros bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos tenemos a la *fentolamina* y a la *fenoxibenzamina*, pero no están recomendados para el tratamiento de la hipertensión arterial, se utilizan más bien para el diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma.

El *labetolol* (Trandate), es un bloqueador de receptores B y  $\alpha$  adrenérgicos. El bloqueo B se obtiene con dosis bajas y el bloqueo  $\alpha$  con dosis elevadas. Está recomendado en el tratamiento de la hipertensión que se presenta en el feocromocitoma. Se presenta en tabletas de 100 y 200 mg en envases de 30 unidades; la administración de 300 mg en 24 horas, fraccionada en 3 tomas, permite un buen control de la hipertensión leve y moderada, la dosis máxima es de 600 mg al día.

*IV. Vasodilatadores*

Los vasodilatadores relajan el músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos, pudiendo actuar sobre las arteriolas (resistencia), las vénulas (capacitancia) o sobre ambos; entre los vasodilatadores preferentemente arteriales tenemos a la hidralazina, el minoxidil, el diazóxido, la nifedipina y el verapamil; entre los dilatadores preferentemente venosos se encuentran la nitroglicerina y el dinitrato de isosorbide y entre los vasodilatadores arteriales y venosos, el nitroprusiato de sodio.

Entre los vasodilatadores antihipertensivos, el más utilizado es la *hidralazina* (Apresolina); es un derivado de la hidracina que ha resurgido al mundo terapéutico, por la posibilidad de su administración combinada con otros antihipertensivos. Su acción se debe al bloqueo de entrada de calcio a la célula, dando vasodilatación directa a nivel de la célula del músculo liso. Su metabolismo depende de la capacidad de acetilación del sujeto a quién se administra; los acetiladores rápidos, por el mayor metabolismo, obtienen menor beneficio antihipertensivo que los acetiladores lentos, a una dosis dada. La caída que produce en la presión arterial, activa al sistema nervioso simpático por estimulación de los barorreceptores y dá lugar a aumento de la frecuencia y del gasto cardíaco; también

se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, dando lugar a retención de sodio y agua, por eso es conveniente su administración junto con una tiazida o un bloqueador B adrenérgico. Entre los efectos indeseables a que da lugar se encuentran: cefalea, náusea, anorexia, palpitaciones, sudoración y bochornos; en pacientes con insuficiencia coronaria puede provocar un cuadro de angina de pecho o desencadenar arritmias; dosis mayores a 400 mg al día, pueden dar lugar a un cuadro semejante al lupus eritematoso, con artralgias, mialgias, erupción cutánea y fiebre. Está recomendada la hidralacina, para el tratamiento de la hipertensión severa y en el tratamiento de las urgencias hipertensivas. Se presenta en comprimidos de 10 y 50 mg en envases de 100 a 50 comprimidos respectivamente; se recomienda iniciar el tratamiento con 25 mg dos veces al día ó 10 mg 2 a 4 veces al día, aumentando progresivamente la dosis hasta llegar a 50 ó 100 mg al día, la dosis máxima es de 200 mg. Para el tratamiento de urgencias hipertensivas se recomienda la administración de 10 a 50 mg, vía intramuscular o 10 a 20 vía intravenosa, como dosis única; para la administración intravenosa se debe diluir el medicamento en 20 ml de solución y administrarlo a una velocidad de 5 ml por minuto; la respuesta se obtiene a los 30 minutos por vía I. M. y a los 5 a 10 minutos por vía IV.

El *minoxidil* (Loniten), al igual que la hidralazina, parece bloquear la entrada de calcio a la célula, produciendo vasodilatación de la fibra del músculo liso. Es muy activo por vía oral y por su potencia puede reemplazar a la hidralazina, cuando ésta ha llegado a dosis máximas. Está recomendado en el tratamiento de hipertensiones severas, debiendo administrarse de preferencia en tratamiento triple, junto a un diurético de asa y un bloqueador B -adrenérgico; de esta manera se evita la estimulación simpática que ocasiona la vasodilatación y que se manifiesta en forma de taquicardia, palpitaciones, angina, edema, cefalea y diaforesis; el efecto más desagradable es el hirsutismo a que dá

lugar, sobre todo en personas del sexo femenino. El tratamiento debe iniciarse con 5 a 10 mg al día, en dosis fraccionada y aumentar gradualmente hasta llegar a 40 mg al día; la dosis máxima es de 80 mg.

El *nitroprusiato de sodio* (Nipride), es un complejo de hierro y radicales cianuro, con una fracción nitrosa. Su acción hipotensora está dada por su radical nitroso. El nitroprusiato de sodio actúa a los pocos segundos de ser administrado y su acción termina cuando se suspende la administración, porque el radical activo cianuro se transforma en cianógeno y después en tiocianato por intermedio de una transulfurasa hepática. La disminución de la presión arterial se acompaña de estimulación adrenérgica, con aumento de la frecuencia del pulso y de la contractilidad del corazón y disminución de las resistencias periféricas. También se puede aumentar la actividad del sistema renina-angiotensina. El nitroprusiato de sodio entre sus efectos indeseables, da lugar a náuseas, vómito, tremor muscular, edema de tegumentos e intoxicación por tiocianato lo que se manifiesta como un estado psicótico. Este fármaco antihipertensivo está recomendado para el tratamiento de las urgencias hipertensivas. Como el nitroprusiato de sodio es fotosensible, es necesario que se recubra con una envoltura opaca durante su administración, para evitar su rápida inactivación, debiendo cambiarse, de todas maneras, la solución de infusión, por lo menos cada 4 horas. Debido a su gran eficacia y rápida acción, la administración del medicamento debe controlarse mediante la determinación de la presión arterial, con un

cateter intra-arterial, de esta manera se puede evitar una hipotensión excesiva. De principio se recomienda 0.5 mg/kg/min, que se puede aumentar a 10 mg/Kg/min de acuerdo al control de la presión arterial; esto equivaldría más o menos a una solución de 100 mg por litro, de una solución glucosada al 5 por ciento, la cual se administraría a una velocidad de 30 microgotas por minuto, para empezar y de acuerdo a la respuesta se podría

aumentar la concentración hasta 300 mg por litro de solución. Es conveniente iniciar simultáneamente, la administración de otro fármaco antihipertensivo, a fin de discontinuar la infusión de este medicamento.

El *diazóxido* (Hyperstat), es un derivado tiazídico, parecido a la clorotiazida, pero tiene actividad diurética. La administración parenteral del diazóxido, disminuye la presión arterial en 3 a 5 minutos, su efecto se prolonga 8 a 12 horas y su vida media es de aproximadamente 24 horas. Es un vasodilatador que actúa directamente sobre la musculatura lisa de las arteriolas, disminuyendo la resistencia periférica; secundariamente es capaz de producir aumento del gasto cardíaco, ligera modificación del flujo cerebral, disminución del flujo renal, con disminución de la filtración glomerular y aumento de la reabsorción de sodio. La dosificación excesiva puede provocar hipotensión severa que sería causa de embolia cerebral o infarto de miocardio; también puede provocar retención de líquidos, náuseas y mareo e hiperglucemia, por inhibición en la liberación de insulina del páncreas. El diazóxido está recomendado para el tratamiento de urgencia de la hipertensión arterial. Tradicionalmente se recomendaba la administración intravenosa rápida (5 a 15 segundos) de 300 mg de diazóxido, pudiendo repetirse cada 8 a 12 horas; si no había respuesta a los 60 minutos, se recomendaba una segunda dosis semejante; en la actualidad se prefiere administrar bolos de 75 a 100 mg cada 5, 10 a 15 minutos, hasta que la presión disminuya en forma satisfactoria, sin sobrepasar los 600 mg en 24 horas; también se recomienda la administración de 300 mg de diazóxido en infusión continua en 30 a 50 minutos. Al igual que con el nitroprusiato de sodio, la administración de diazóxido, requiere de monitorización continua mediante determinación intra-arterial de la presión. Simultáneamente se debe iniciar el tratamiento antihipertensivo oral.

Entre otros vasodilatadores, que aún no han

sido aprobados para su uso en los E.U.A. como antihipertensivos, tenemos a la *nifedipina* (adalat) y al *verapamil* (Isoptim), que generalmente se emplean como medicamentos antiarrítmicos y antianginosos. Estos medicamentos bloquean el canal de entrada lenta del calcio a las células. A nivel de corazón disminuyen la fuerza de contracción miocárdica, lo que a su vez reduce los requerimientos de oxígeno de la fibra miocárdica; a nivel del músculo liso arterial, la inhibición de la entrada de calcio, produce una disminución del tono arteriolar y por tanto de la resistencia vascular periférica, con reducción de la presión arterial. En presencia de insuficiencia cardíaca, los bloqueadores de entrada de calcio a la célula, pueden empeorar la insuficiencia cardíaca, dando lugar a manifestaciones francas de insuficiencia cardíaca, como es el edema pulmonar agudo. La nifedipina puede dar lugar también a mareo, bochornos, náuseas y estreñimiento. La nifedipina se presenta en cápsulas o comprimidos de 10 mg, pudiendo administrarse 30 mg al día en tres tomas, siendo la dosis máxima de 90 mg al día. El verapamil se presenta en grageas de 80 mg, siendo la dosis de 240 a 480 mg, al día en tres tomas.

#### V. *Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina*

La renina se libera de los gránulos del cuerpo yuxtglomerular, bajo estímulos específicos como, la disminución de la tensión arterial, la acción de estimuladores B - adrenérgicos, la concentración de Na y Cl; mientras que es inhibida por la angiotensina II y III. La renina actuando sobre el angiotensinógeno ( $\alpha$ -2 globulina) sintetizado en el hígado, produce el decapeptido angiotensina I, que se transforma en el octapeptido angiotensina II bajo la acción de una enzima convertidora localizada en el endotelio de los vasos pulmonares y luego en el heptapeptido angiotensina III en la glándula suprarrenal. La angiotensina II es un vasoconstrictor y además es capaz de retener sodio y la angiotensina II y III estimulan la liberación de aldosterona.

Aunque la participación de la renina, la angiotensina y la aldosterona en el desarrollo de la hipertensión, no está bien definida, la inhibición de este sistema en pacientes hipertensos con niveles de renina, mediante la administración de bloqueadores B - adrenérgicos e inhibidores del sistema renina-angiotensina, hace suponer que su papel es importante, ya que son capaces de reducir la presión arterial. Entre estos inhibidores tenemos a la salarasin y al captopril.

La *salarasin* (Sarenin) es un análogo e inhibidor competitivo de la angiotensina II; bloquea los efectos presores y la liberación de aldosterona que ejerce la angiotensina II. También es capaz de elevar la bradiginina plasmática. Lo anterior, contribuye a disminuir la presión arterial, en aquellos casos de hipertensión arterial con renina alta. Debido a la corta acción de este medicamento, se debe administrar en infusión continua.

El *captopril* (Capoten), se ha elaborado a partir del veneno de algunas serpientes de América del Sur, se une selectivamente a la enzima convertidora que hidroliza la angiotensina I para convertirla en angiotensina II y la inactiva. El efecto hipotensor se debe a la disminución de la angiotensina II, pero también se debe a la acumulación de bradiginina, ya que la enzima que interviene en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, es la misma enzima que participa en la degradación de la bradiginina en fragmentos inactivos; la bradiginina a su vez puede estimular la producción de prostaglandinas; ambos son capaces de disminuir la presión arterial. El captopril es un fármaco activo por vía oral y está recomendado para el tratamiento de hipertensiones severas, resistentes a otros fármacos, con actividad de renina plasmática alta, debiendo asociarse de preferencia su administración, al propranolol. Entre sus efectos indeseables se ha encontrado albuminuria, erupción cutánea, depresión de la médula osea, alteración de la sensación del gusto y fiebre medicamentosa. No reduce el

gasto cardíaco, no modifica la frecuencia cardíaca, ni produce activación simpática refleja, por lo que puede utilizarse en personas con cardiopatía isquémica. Se recomienda una dosis máxima de 450 mg al día, dosis a la que debe llegarse progresivamente, empezando con 25 mg al día fraccionada en 2 ó 3 tomas, 1 a 2 horas antes de la ingestión de los alimentos. el incremento de la dosis debe hacerse cada 1 a 2 semanas.

#### VI. Nuevos Antihipertensivos

Actualmente se encuentran en período de investigación, varios agentes antihipertensivos.

De los diuréticos: la *soldactona*, que es un metabolismo activo de la espironolactona, se administra por vía endovenosa y no tiene ninguna ventaja sobre la espironolactona, la *indapamida*, que actúa probablemente sobre el segmento proximal del túbulo distal y que también tiene efecto vasodilatador; la *xipamida*, que es una salicilamida parecida a la hidroclorotiazida y la *bumentamida* que tiene un efecto parecido a la furosemida, pero es 40 veces más potente y actúa sobre el túbulo proximal y la rama ascendente del asa de Henle.

De los simpaticolíticos de acción central: la *lofexidina*, la *tiamenidina* y el *guanabenz*; son fármacos cuyo efecto es parecido a la clonidina. De los simpaticolíticos postganglionares tenemos al *guarantel*, que se espera sea mejor tolerado que sus similares. De los bloqueadores de receptor adrenérgico: el *indoramin*, que se piensa tenga menos efectos colaterales que sus similares. De los bloqueadores, de receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos, el *medraxolol*; su efecto sería parecido al labetalol.

De los vasodilatadores: la *trimazosima* que actúa sobre vasos de resistencia y de capacitancia y la *guancidina*, más potente que la hidralacina, pero con más efectos colaterales.

Entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina, se está desarrollando el *MK 421*, que parece tener el mismo efecto que el captopril, pero con menor número de efectos colaterales.

VII. *Enfoque terapéutico del tratamiento de hipertensión.*

Cuando se ha decidido el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, independientemente del tratamiento no farmacológico, que consiste en la restricción de la ingestión de sodio, reducción del peso, recomendación de ejercicio moderado o abandono del hábito del cigarrillo, debe tenerse en cuenta que el tratamiento antihipertensivo en pacientes de edad avanzada puede predisponer a la isquemia vascular transitoria y aún a los accidentes vasculares cerebrales. En pacientes con cardiopatía isquémica puede dar lugar a crisis de angor pectoris y en pacientes con insuficiencia renal les puede provocar retención de urea y creatinina.

En general todos están de acuerdo en que el tratamiento antihipertensivo, debe ser escalonado. 1o. En casos de hipertensión leve y moderada debe empezarse con diuréticos, evaluándose la respuesta a las 2 ó 4 semanas de iniciado el tratamiento. 2o. Siguen en orden de frecuencia los simpaticolíticos y de estos en primer lugar los bloqueadores de receptores B adrenérgicos, que se utilizan de primera intención en algunos casos; si no hay respuesta al B -bloqueador se puede utilizar metildopa o clonidina, que por su efecto central son de gran utilidad en pacientes con estado de ansiedad. También puede utilizarse los simpaticolíticos de acción periférica como la reserpina y la guanetidina o los bloqueadores de receptores adrenérgicos, como el prazosin, cuando no se toleran los fármacos antes mencionados. 3o. Si el paciente no responde a estas drogas, está indicada la administración de vasodilatadores como la hidralacina y cuando se han alcanzado las dosis máximas de este fármaco se puede continuar con minoxidil. 4o. En caso de fallar estas medidas se puede prescribir un inhibidor del sistema renina angiotensina, como el captopril.

Cuando fracasan estas medidas terapéuticas escalonadas se puede pensar en realizar combinaciones entre los diferentes fármacos antihipertensivos como las siguientes:

Diurético + Bloqueador de receptor B adrenérgico.

Diurético + Simpaticopléjico de acción central.

Diurético + Vasodilatador.

Diurético + Bloqueador de receptor adrenérgico + vasodilatador.

Diurético + Simpaticopléjico de acción central + vasodilatador.

Cuando fallan estas combinaciones debe pensarse que la hipertensión es de tipo renovascular, que la dosificación no es la adecuada, que el paciente no se administra los fármacos en la forma indicada, que el paciente ingiere mucho sodio, que las tomas de la presión son erróneas, o que el paciente está tomando sustancias que interfieren con la acción de los antihipertensivos, como los antigripales que contienen aminas simpaticomiméticas.

Todas las medidas antes señaladas pueden aplicarse en el paciente ambulatorio a nivel de consulta externa. Pero si el paciente desarrolla manifestaciones de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, encefalopatía hipertensiva, hipertensión maligna, edema agudo de pulmón, insuficiencia vascular cerebral o hipertensión maligna secundaria a una pielonefritis, habrá que ordenarse su internamiento. La mayor parte de estos pacientes requieren atención en unidades de cuidados intensivos. El tratamiento de estas urgencias hipertensivas se hará con los medicamentos recomendados, agregándose a este tratamiento, todas las medidas terapéuticas necesarias a fin de corregir los trastornos funcionales correspondientes a la patología propia de cada complicación secundaria, o independiente de la hipertensión arterial.

El objetivo principal de la terapia antihipertensiva en el paciente ambulatorio, es descender la presión arterial a 140/90 mm de Hg o menos, durante la mayor parte del día, manteniendo al paciente, si es posible, con menor número de efectos indeseables debidos a la acción de los antihipertensivos.

Deberán vigilarse constantemente los niveles de potasio, ácido úrico, glucosa, calcio, anticuerpos antinucleares y los valores de la biometría hemática y de las pruebas de función hepática. En las urgencias hipertensivas, el objetivo del tratamiento en un principio es disminuir la presión diastólica a menos de 120 mmHg, para evitar lesiones neurológicas e insuficiencia renal grave, y posteriormente dejar al paciente sin secuelas neurológicas y con función renal aceptable.

*Lecturas recomendadas*

- Brawnwald E.: Tratado de Cardiología. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México, D.F. 1983.
- Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud S.S.A., I.M.S.S., I.S.S.S.T.E., D.I.F. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. México, 1984.
- Gilman A G, Goodman L S, Gilman R. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan Publ. Co. Inc. Nueva York, 1980.
- González C A. Complemento de actualización. Bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman y Gilman. 5a. Ed. Editorial Interamericana. México, D.F. 1983.
- Herrera A J, Arriaga G J, Gabbai D F. Fisiopatología de la hipertensión arterial. Rev Fac Med 1981; Vol XXIV; No. 2:119-128.
- Herrera A J, Arriaga G L, Fernández M, Gabbai D F. Tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Fac Med 1982; Vol XXV:145-159.
- Hypertensive Detection and Follow up Program Coperative Group, Five Year Findings of the Hipertensión Detection and Follow up Program. JAMA 1979; 242(23): 2562-2571.
- Kaplan N M. Hipertensión Arterial Clínica. 2a. Ed., Manual Moderno, México, D.F. 1980.
- Katzung B G. Farmacología Básica y Clínica. Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F. 1984.
- Laragh J H. Manual de hipertensión. 1a. Edición. Ediciones Doyma S.A. Barcelona, España. 1976.
- O'Malley K. et al: Biochemistry and pharmacology of hypertension. Biochemical Society Transactions 1982;10:164-165.
- Sánchez T. Tratamiento de las urgencias hipertensivas. Rev Fac Med 1981; Vol XXIV; No. 9:23-27.
- Sokolow M. Cardiología Clínica. editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V., México, D.F. 1983.
- Ramírez E A. Experiencia clínica, con nuevos agentes antihipertensivos. Hipertensión. Organo oficial de la Sociedad Mexicana para el Estudio de la Hipertensión Arterial. 1984; 2:54-60.
- Rodríguez Carranza R y Cols. Vademecum Académico de Medicamentos (1a. Ed.) Programa de Libros de Texto Universitario U.N.A.M. México , D.F. 1984.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. JAMA 1970;213:1134.