



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ÚLTIMOS TRATAMIENTOS EN
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Autor: El Akil Belhaj Touzani, Laila; Durán Aja, Berta; Ferrer
Sánchez, Lidia

D.N.I.: 53991397R, 76051242V, 50628367P

Tutor: Esperanza Pascual Sánchez-Gijón

Convocatoria: Febrero 2015

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial. Es una enfermedad crónica, y presenta una elevada incidencia y prevalencia en la población general.

En la hipertensión arterial pueden influir tanto factores endógenos como exógenos, por lo que es muy importante saber cuál es la etiología para poder establecer un tratamiento adecuado.

Uno de los aspectos que se describen en este trabajo, son los criterios a tener en cuenta para clasificar a un individuo como hipertenso o no, así como cuáles son las principales formas con las que un paciente puede tomarse la tensión, destacando los llamados “aparatos domésticos” y algunas de sus ventajas como evitar la HTA de “bata blanca”.

La hipertensión arterial puede ser tratada con medidas no farmacológicas, manteniendo un índice de masa corporal < 27 , reduciendo la ingesta de alcohol...y con medidas farmacológicas.

Dentro de los distintos grupos de fármacos existentes para el tratamiento de la HTA, nos hemos centrado en aquellos que han sido de aparición más reciente, describiendo sus mecanismos de acción, indicaciones, interacciones, efectos adversos y contraindicaciones.

Destacamos tres grupos fundamentales:

- **Alfa-betabloqueantes:** útiles en crisis hipertensivas. El representante es el carvedilol, útil en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Producen efectos adversos como broncoespasmo, bradicardia, fatiga y astenia, mareo, cefalea...Contraindicados en pacientes con alteraciones en la conducción cardiaca, hipotensión, asma, EPOC.
- **ARA II:** indicados en la hipertensión leve-moderada particularmente la que cursa con renina alta, asma, diabetes, hiperuricemia. Una de las ventajas es que produce menos tos, porque no afecta a los niveles de bradicinina. Y en general presentan pocas interacciones. Contraindicados en embarazadas.
- **Bloqueantes del calcio:** verapamilo, amlodipino... interfieren en procesos que conducen al desarrollo aterogénico, retrasan la hipertrofia ventricular izquierda inducida por la hipertensión, inhiben el crecimiento de células cancerosas...
Pueden producir rubefacción, edemas, taquicardia...
Contraindicación absoluta en pacientes con bloqueo cardiaco.

Por último destacamos las crisis hipertensivas, distinguiendo entre urgencia hipertensiva y emergencia hipertensiva, así como cuál es el tratamiento adecuado en cada una de ellas.

Para las urgencias hipertensivas el más usado hasta ahora y con mayor experiencia es el nifedipino sublingual, pero presenta importantes efectos secundarios, siendo sustituido por otros de reciente aparición.

Para las emergencias hipertensivas se utiliza el nitroprusiato sódico IV.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La hipertensión arterial (HTA) supone un importante problema de salud por la repercusión que puede tener en los distintos órganos diana (corazón, sistema nervioso central-SNC, riñón), con la consiguiente morbimortalidad y costes para el sistema sanitario.

Además la HTA es una patología muy frecuente en la población, de forma que en España se calcula que del 20 al 30 % de la población adulta es hipertensa (1).

El tratamiento de la HTA ha contribuido a una reducción de la morbimortalidad atribuida a ella, pero sin embargo en los últimos años se ha visto una estabilización o incluso un leve aumento de la tasa de enfermedades cerebrales isquémicas y cardiovasculares, que continúan siendo la primera causa de muerte, con un alto coste socioeconómico (2, 3). Por tanto, el control de la HTA debe seguir siendo un problema importante a tratar por parte de los sanitarios.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de aquellos tratamientos que se pueden considerar como recientes, describiendo la familia farmacológica a la que pertenecen, en que caso están indicados y sus posibles efectos adversos.

Además de la revisión bibliográfica, se realiza un pequeño repaso al concepto de HTA, a los factores de riesgo asociados a esta patología, a la prevención y al tratamiento no farmacológico, ya que consideramos que son datos importantes a la hora de conocer la patología y determinar cuál es el mejor tratamiento para el paciente.

Por las mismas razones se recogerán brevemente los aspectos a tener en cuenta cuando se instaure un tratamiento para la HTA en situaciones y poblaciones especiales.

Para terminar se realizará un breve repaso de las crisis hipertensivas, cuyo conocimiento consideramos esencial para resolver la urgencia vital que pueden representar.

METODOLOGÍA

Realizamos una revisión bibliográfica de los tratamientos de la hipertensión arterial (HTA) enfocándonos en los fármacos de reciente aparición. Inicialmente realizamos un repaso a la aproximación diagnóstica y factores de riesgo para HTA que implican un manejo distinto. Posteriormente indicamos de forma superficial las medidas no farmacológicas para el tratamiento de la HTA. A continuación se revisan los fármacos que se pueden considerar como de más reciente aparición como el carvedilol y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los antagonistas de los canales T del calcio. Finalmente se discute el tratamiento de la HTA en poblaciones y situaciones especiales ya que consideramos importante tenerlas en cuenta a la hora de establecer un tratamiento haciendo un repaso de las crisis hipertensivas y sus tratamientos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Concepto de HTA y evaluación clínica

La tensión arterial (TA) es una variable que oscila entre determinados valores y se ve modificada por factores endógenos y exógenos al propio individuo.

Por ello, antes de decir que un sujeto es hipertenso debemos tener la certeza de que la medida de la tensión arterial es adecuada. Para que esto sea así se debe realizar en dos o más lecturas tomadas en dos o más visitas después de una primera detección de tensión elevada, con el sujeto en reposo y no agudamente enfermo, y sin tomar ninguna medicación que pueda influir en la TA. Así, en el adulto mayor de 18 años y según el VI JNC (2) se definen los siguientes valores:

	TAS	TAD
Óptimo	<120	<80
Normal	<130	<85
Alto-normal	130-139	85-89
HTA grado 1	140-159	90-99
HTA grado 2	160-179	100-109
HTA grado 3	>/180	>/110
HTA sistólica	>/140	>90

Si la tensión arterial sistólica (TAS) y la tensión arterial diastólica (TAD) caen en distintas categorías se toma siempre la más alta.

La medición ideal de la TA debe hacerse por un técnico de salud en el sitio destinado a ello (consulta de medicina o enfermería). Sin embargo cada vez es más frecuente que estas mediciones se hagan en la farmacia o en el propio domicilio del paciente con aparatos que podríamos denominar como “domésticos”.

Esta actitud aporta beneficios importantes como es la disminución de las llamadas HTA de “bata blanca”, la posibilidad de monitorización de un tratamiento y el mejor cumplimiento del mismo, al verse el paciente directamente implicado en el control. Merece una mención especial la disminución que puede suponer en los costes y la posibilidad de mejorar la calidad asistencial al no dedicar tiempo al acto rutinario de medir la tensión. Por tanto, siempre que se usen aparatos de medida electrónicos correctamente calibrados, esta forma de medición de la TA es adecuada. No lo son, sin embargo, aquellos instrumentos que realizan la toma de presión en el dedo; si se emplean estos métodos se debe considerar HTA a partir de 135/85 mmHg.

En este sentido son especialmente útiles los aparatos de registro continuo de la TA (Holter), que detectan los momentos en que ésta es más elevada, permitiendo la monitorización de un tratamiento. Una vez establecido el diagnóstico de HTA se deben descartar las secundarias, que suponen sólo un 4 a 6 % del total (4), y pueden implicar un abordaje diferente. Deben sospecharse y descartarse en pacientes jóvenes, pacientes de difícil control o presencia de manifestaciones rápidamente progresivas o con otra sintomatología acompañante. Así, debemos considerar la HTA secundaria a ingesta de estrógenos o corticoides, HTA vasculorenal, HTA asociada a enfermedades endocrinas como hiperaldosteronismo primario, feocromocitoma y síndrome de Cushing, y la HTA asociada a enfermedades cardiovasculares como coartación aórtica.

De forma global, ante un diagnóstico reciente de HTA se debe realizar una historia clínica detallada y una exploración rigurosa, incluyendo fondo de ojo, palpación de todos los pulsos y auscultación abdominal.

Así mismo se debe hacer de forma rutinaria una analítica básica que incluya hemograma, creatinina, glucemia, lípidos, sodio, potasio, bicarbonato, pH sanguíneo, orina elemental y sedimento, electrocardiograma y RX de tórax. Sólo en caso de sospechar HTA secundaria se deben realizar otras pruebas más específicas.

Un aspecto importante tras el diagnóstico de HTA y que debe modificar nuestra actitud ante un paciente hipertenso es la estratificación del riesgo individual que supone la HTA

para ese paciente. Se debe valorar la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, edad > 60 años, obesidad, sedentarismo, historia familiar...) y la repercusión sobre órganos diana (corazón, SNC, retina, riñón o arterias periféricas). El VI JNC propone una estratificación del riesgo que conlleva distintas actitudes terapéuticas (2).

Las recomendaciones sobre el seguimiento genérico de la HTA son las siguientes, modificables, según la existencia de lesión en órganos diana o factores de riesgo cardiovascular (2):

TAS	TAD	
<130	<85	Controles cada 2 años
130-139	85-89	Controles anuales
140-159	90-99	Cada 2 meses, y modificaciones estilo vida
160-179	100-109	Evaluar o remitir a estudio en un mes
>180	>110	Evaluar o remitir en una semana a lo sumo

Prevención primaria y tratamiento no farmacológico

El objetivo del control de la HTA debe ser la reducción de la morbimortalidad a través de los métodos menos agresivos para mantener cifras menores de 140/90.

Las *medidas no farmacológicas* son aplicables a la población general, como prevención primaria, y a población hipertensa como parte inicial y fundamental del tratamiento.

Estas incluyen:

- Mantener un índice de masa corporal (IMC) < 27. (IMC = peso en Kg / talla en m., al cuadrado).
- Limitar la ingesta de alcohol a < 30 g/día en el varón y < 15 g/día en la mujer.
- Moderar el consumo de sal en la dieta, especialmente en ancianos y diabéticos.
- Alto consumo de fruta y verduras frescas, de alto contenido en potasio.
- Mantener ingesta adecuada de magnesio y calcio.
- Control de las dislipemias.
- Suprimir el tabaco.
- Control del estrés.

Estratificación del riesgo y tratamiento

Factores de riesgo: - Tabaquismo

- Dislipemia
- Diabetes mellitus (DM)
- Edad > 60 años
- Sexo (varón y mujer postmenopáusica)
- Historia familiar de cardiopatía: mujer < 65 años y varón < 55 años

Lesión órgano diana: - Hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca

- Accidente cerebro vascular
- Nefropatía
- Enfermedad arterial periférica
- Retinopatía

	GRUPO A: Sin factores de riesgo ni lesión en un órgano diana	GRUPO B: Al menos un factor de riesgo, no DM, sin lesión en órgano diana	GRUPO C: Lesión en órgano diana y/o DM con/sin factores de riesgo
Normal-alta	Modificaciones estilo de vida	Modificaciones estilo de vida	Medicamentos
Tipo 1	Modificaciones estilo de vida, 12 meses	Modificación estilo de vida 6 meses. Si varios factores riesgo: ¿medicamentos?	Medicamentos
Tipos 2 y 3	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la HTA

1. Alfa-betabloqueantes

Por su combinación de efectos alfa y beta producen una rápida disminución de la TA, y pueden ser útiles en las crisis hipertensivas.

El carvedilol, principal representante de este grupo, es un alfa-beta-bloqueante con actividad vasodilatadora, que actúa bloqueando los receptores beta-1, beta-2 y alfa; esta última acción es la responsable de su actividad vasodilatadora (5), siendo también de

este grupo el labetalol. Se ha mostrado eficaz como antihipertensivo, al menos en la hipertensión leve y moderada tanto como los otros beta-bloqueantes, alfa-beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos tiazídicos e inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). Posteriormente se ha demostrado su utilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, disminuyendo el riesgo de muerte y hospitalización por eventos cardiovasculares (6,7).

CARVEDILOL: Dosis inicial 6,25-12,5 mg/d Dosis mantenimiento 25 - 50 mg/d.

Reacciones adversas: El carvedilol no parece afectar el metabolismo de la glucosa aunque puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia al igual que el resto de beta-bloqueantes. No tiene efectos adversos sobre los perfiles lipídicos ni la función renal. Los efectos adversos están relacionados principalmente con la actividad beta-bloqueante (broncoespasmo, bradicardia, fatiga y astenia) y su actividad vasodilatadora (mareo, cefalea e hipotensión ortostática, sobre todo en ancianos). Ocasionalmente produce alteraciones digestivas y reacciones cutáneas. Dichos efectos adversos son más frecuentes al principio del tratamiento y de modo proporcional a la dosis.

La incidencia de frialdad en extremidades en comparación con otros betabloqueantes es baja debido a su actividad vasodilatadora.

Interacciones: Los inhibidores de sistema enzimático hepático del citocromo P450, (p.ej. la fluoxetina, paroxetina, profafenona o quinidina) pueden aumentar los niveles plasmáticos. Por el contrario, los inductores hepáticos pueden reducir tanto las concentraciones plasmáticas máximas como la biodisponibilidad del carvedilol. Al desconocerse la significancia clínica de esta interacción farmacocinética se recomienda que no se administren estos dos fármacos al mismo tiempo.

Puede haber interacciones con la liotironina, una sustancia utilizada para tratar el hipotiroidismo y la fatiga.

Aumentan la biodisponibilidad de la digoxina oral. Como ambos fármacos son utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, deben tenerse en cuenta los efectos aditivos sobre la conducción A-V independientemente el pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

Contraindicaciones: en los pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca consistentes en bloqueo de segundo y tercer grado, bradicardia, hipotensión, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia hepática.

2. ARA II

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un importante papel en la regulación de la presión arterial y de la homeostasis hidrosalina, así como en la génesis de numerosos procesos cardiovasculares, que aumentan la morbi-mortalidad del paciente, tal como la hipertensión arterial. (8)

Los fármacos inhibidores de la ECA (IECA) producen una disminución de los niveles de angiotensina II al inhibir a dicha enzima, que convierte la angiotensina I en angiotensina II. Mientras que los antagonistas de angiotensina II (ARAI) impiden los efectos de la angiotensina II al bloquear los receptores AT1.

Frente a los IECAS, los ARA II presentan la ventaja de una menor incidencia de tos, debido a que no afecta a los niveles de bradicinina, así como una menor incidencia de hipotensión al comienzo del tratamiento debido a que su efecto máximo es alcanzado al cabo de 4 horas y su efecto se mantiene durante 24 horas. Sin embargo, debido a que no disminuyen los niveles de AII sus efectos protectores del corazón y los riñones se podrían ver disminuidos. En general, presentan una buena tolerancia clínica siendo fármacos de primera elección. (9)

Los ARAII producen un bloqueo competitivo de las acciones de la AII que están mediadas a través de la estimulación de los receptores AT1. Como consecuencia aumentan los niveles plasmáticos y tisulares de renina, AII y aldosterona. Este aumento de la concentración de AII actuaría ahora sobre los receptores AT2 que no están bloqueados. La estimulación de dichos receptores ejerce efectos antiproliferativos, aumentando el transporte tubular proximal de sodio y agua, y produce vasodilatación arteriolar. Por tanto, los efectos de los ARAII sería la resultante del bloqueo directo de receptores AT1 y de la estimulación de los receptores AT2.

Los ARA II ejercen su efecto farmacológico mediante distintas acciones:

- **Acción antihipertensiva:** los ARAII producen una acción vasodilatadora arterio-venosa, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. El efecto antihipertensivo no se acompaña de taquicardia refleja ni de cambios importantes en el volumen minuto, se mantiene en tratamientos prolongados y no se observa hipertensión arterial de rebote tras suspender bruscamente el tratamiento. Asociados con tiazidas o diuréticos del asa, no solo de aumenta la potencia antihipertensiva de cada fármaco por separado, sino que además los ARAII contrarrestan la hipopotasemia que estos diuréticos producen.

Los ARAII son eficaces en el tratamiento de la hipertensión leve-moderada (particularmente de la que cursa con renina alta), pacientes con asma o broncopatía obstructiva crónica, diabetes, depresión, hiperuricemia, vasculopatías periféricas, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca.

- Acciones renales: los ARAII inhiben la vasoconstricción de la arteriola eferente y aumentan el flujo sanguíneo renal, pero no modifican la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración no se modifica o incluso disminuye. Esta disminución se debe a que reducen la presión arterial y la presión capilar glomerular al dilatar preferentemente las arteriolas eferentes. También aumentan el volumen urinario y la excreción renal de sodio, a la vez que disminuyen la excreción renal de potasio.

Los ARA II se administran por vía oral. El candesartán cilexetil y el olmesartán medoxomilo son profármacos que a nivel de la pared intestinal sufren una rápida desesterificación y se convierten, respectivamente, en candesartán y olmesartán. Los alimentos reducen la biodisponibilidad (10%), retrasan la absorción y disminuyen las concentraciones máximas de eprosartán, losartán y valsartán. Sin embargo la absorción del irbesartán y candesartán no se modifica por alimentos, antiácidos o cimetidina. Candesartán, irbesartán y losartán se biotransforman a nivel hepático por el citocromo P450. El losartán se biotransforma en un metabolito activo que es 15 veces más potente que el losartán para bloquear receptores AT1. Puesto que los ARAII se unen a una alta proporción de proteínas plasmáticas y presentan un gran volumen de distribución, no es necesario reajustar la dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis. Pero si es necesario un reajuste de dosis de eprosartán, losartán, telmisartán y valsartán en pacientes con cirrosis hepática, y la de candesartán y eprosartán en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas: los ARA II presentan una excelente tolerancia clínica, siendo las incidencias de reacciones adversas y los abandonos de tratamiento similares a los de grupo placebo. Solo las cefaleas, astenia, vértigos y mareo son superiores en el grupo tratado.

Interacciones: en general, los ARAII presentan pocas interacciones medicamentosas, no interaccionan con antagonistas de calcio, hipoglucemiantes orales, diuréticos, anticoagulantes orales, etc. El efecto antihipertensivo de los ARAII aumenta cuando se asocian con otros fármacos antihipertensivos, como por ejemplo cuando se combinan con tiazidas o diuréticos del asa.

Contraindicaciones: contraindicados en mujeres embarazadas. Algunos ARAII se eliminan por leche materna en la rata, por lo que se recomienda evitar la administración del fármaco en mujeres lactantes. También se administran con gran precaución en pacientes con hipovolemia secundaria al tratamiento diurético y en aquellos con estenosis renal bilateral o estenosis de la arteria renal con riñón único. (8)

3. Antagonistas o bloqueantes del calcio

Los antagonistas o bloqueantes del calcio son una serie de compuestos orgánicos cuyas fórmulas difieren profundamente entre sí, pero tiene el común denominador de bloquear las corrientes iónicas del calcio a través de los canales lentos de la membrana celular e impedir la entrada de este ion al citoplasma.

Los antagonistas del calcio son: verapamilo, nifedipino, amlodipino y diltiazem, entre otros.

Independientemente de la fuente, el Ca^{2+} conocido como calcio activador, se une a una proteína reguladora, la calmodulina que forma complejo con el calcio y activa la enzima protein-cinasa que a su vez facilita la fosforilación de la miosina. El acontecimiento clave es la fosforilación de la miosina, que entra en contacto con la actina y se produce la contracción. Como la característica esencial de la hipertensión es el aumento de las resistencias vasculares periféricas y puesto que la contracción del músculo liso depende del Ca^{2+} (10), los antagonistas del Ca^{2+} constituyen un tratamiento eficaz en esta situación, siempre que:

El aumento del tono arteriolar se contrarresta añadiendo un antagonista del calcio (11).

Se admite que la etiología de la hipertensión arterial es muy compleja y multifactorial, involucrando diferentes factores como:

- cambios estructurales de los vasos de resistencia inducidos por la presión arterial (12)
- aumento del Ca^{2+} intracelular en las células de músculo liso vascular (13).

Los antagonistas del calcio reducen la presión arterial sistólica y diastólica:

- sin causar hipertensión artostática ni postural
- sin provocar retención de agua ni sodio
- sin alterar el patrón circadiano de la presión arterial
- sin alterar el perfil lipídico en el plasma
- no retiene el ácido úrico, no altera la glicemia
- mantienen o mejoran el flujo sanguíneo renal

Las observaciones clínicas y de laboratorio obtenidas con los prototipos de los antagonistas del calcio han revelado algunas propiedades interesantes. Así, se sabe que interfieren en los procesos que conducen al desarrollo aterogénico, retrasan la hipertrofia ventricular izquierda inducida por la hipertensión, inhiben el crecimiento de las células cancerosas (14), mejoran la viabilidad de los órganos conservados (15), protegen frente al efecto destructor de los radicales libres (16) y actúan como antiepilépticos o potencian los efectos antipalúdicos de la cloroquina (17). Estas propiedades, o por lo menos algunas de ellas, deberían ser mantenidas en la nueva generación de antagonistas del calcio.

Los antagonistas del calcio están indicados en pacientes con cardiopatía isquémica (angina de esfuerzo, angina inestable), taquiarritmias (principalmente verapamilo y diltiazem).

Reacciones adversas: rubefacción, edemas, taquicardia, constipación.

Contraindicaciones absolutas: bloqueo cardíaco (verapamilo o diltiazem)

Contraindicaciones posibles: insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (verapamilo o diltiazem).

Embarazo: clase C, compatibles con lactancia (18)

Interacciones: son metabolizados a nivel hepático a través del sistema microsomal hepático CYP3A, por tanto pueden competir a este nivel con otros fármacos.

Con los inhibidores del CYP450, en situaciones patológicas o en ancianos puede haber un aumento de los niveles plasmáticos con riesgo de toxicidad. De igual manera, los inductores enzimáticos, pueden aumentar el metabolismo hepático de los antagonistas del calcio, con disminución del efecto.

- Ciclosporina: diltiazem, verapamilo y nifedipino pueden inhibir el metabolismo hepático de ciclosporina con aumento importante de sus concentraciones plasmáticas.
- Digoxina: aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina hasta un 50-75% durante la terapia conjunta con verapamilo.
- Inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir, saquinavir, etc): se han observado aumento de las concentraciones plasmáticas del antiviral.
- Propranolol (no atenolol): el verapamilo reduce el efecto de primer paso hepático y lo desplaza de su unión a proteínas plasmáticas, aumentando sus niveles plasmáticos.

- Zumo de pomelo: posible aumento de la biodisponibilidad oral del antagonista del calcio, debido a la inhibición del CYTP450.

La HTA en situaciones y poblaciones especiales

➤ Enfermedad cardiaca (2,19)

Uno de los objetivos más importantes de la terapia antihipertensiva es prevenir la cardiopatía hipertensiva con hipertrofia de ventrículo izquierdo y la cardiopatía isquémica que pueden conducir a insuficiencia cardiaca y arritmias.

En situaciones de hipertrofia de ventrículo izquierdo, los IECAs son los agentes más potentes para revertirla, siendo también útiles los calcio-antagonistas, beta-bloqueantes y, en menor medida, los diuréticos.

Cuando existe clínica de insuficiencia cardiaca de cualquier etiología los IECAs mejoran la supervivencia de estos pacientes, siendo también útiles los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, los calcio-antagonistas amlodipino y felodipino y el alfa-beta-bloqueante carvedilol.

Cuando la HTA coexiste junto a cardiopatía isquémica, los calcio-antagonistas y los IECAs pueden aumentar la reserva de flujo coronario por circulación microvascular, siendo también útiles los beta-bloqueantes.

En el post-infarto agudo de miocardio (IAM), los beta-bloqueantes reducen la mortalidad a largo plazo, probablemente en relación con su poder antiarrítmico y antianginoso. Cuando el IAM se acompaña de fracaso cardiaco son especialmente útiles los IECAs que pueden además atenuar la dilatación y disfunción ventricular del postinfarto. En IAM no Q y postinfarto con buena función ventricular pueden usarse verapamilo o diltiazem si los beta-bloqueantes están contraindicados.

En pacientes que presentan HTA junto con taquicardias supraventriculares sería de elección el verapamilo (calcio-antagonista).

➤ Enfermedad cerebrovascular (2,19)

Aunque la enfermedad cerebrovascular es una indicación de tratamiento antihipertensivo, inmediatamente tras un ictus isquémico no debe instaurarse tratamiento hipotensor hasta que la situación se haya estabilizado, aunque las cifras de tensión arterial sean altas. Incluso cuando se instaure el tratamiento el objetivo será reducir las cifras gradualmente.

Los pacientes en los que se instaura tratamiento fibrinolítico tras un ictus isquémico necesitan monitorización cuidadosa de la tensión arterial.

➤ Insuficiencia renal (2,19)

Cualquier clase de antihipertensivo es efectivo y muchas veces se precisan varios de ellos para controlar las cifras de presión arterial en estos pacientes.

Los *IECAs* son los fármacos de elección en los enfermos con HTA e insuficiencia renal, si no se objetiva ni se sospecha fundadamente estenosis de arteria renal bilateral, o unilateral en riñón único funcionante, especialmente si la insuficiencia renal es de origen diabético, o presentan proteinuria.

Los antagonistas del calcio son una buena alternativa al aumentar, aunque en menor medida que los *IECAs*, el flujo renal y el filtrado glomerular.

Los diuréticos tiazídicos dejan de ser útiles en la insuficiencia renal avanzada.

➤ EPOC y asma (2,19)

En estos pacientes deben evitarse los beta-bloqueantes y los alfa-beta-bloqueantes por sus efectos secundarios a nivel bronquial produciendo broncoespasmo, en ocasiones severo.

El resto de los hipotensores pueden utilizarse, debiendo tener en cuenta el potencial efecto hipoxémico secundario a la vasodilatación del lecho pulmonar en relación con el tratamiento con antagonistas del calcio (muy infrecuente) y la tos que puede agravar el proceso respiratorio producida como efecto secundario de los *IECAs* y que puede ser solucionada cambiando el antihipertensivo por uno de los nuevos inhibidores de los receptores de la angiotensina.

Las xantinas, los beta-agonistas y los corticoides utilizados con frecuencia en el tratamiento de la patología respiratoria crónica pueden agravar la HTA.

➤ Hiperlipidemias (2,19)

En esta situación se hará especial hincapié en la modificación de la conducta (peso, dieta...). Los efectos en el metabolismo lipídico de los diuréticos y beta-bloqueantes deben tenerse en cuenta al tratar pacientes hipertensos con hiperlipemia, siendo excepcional la necesidad de suspender el tratamiento con estos fármacos en este grupo de enfermos. Pueden usarse sin problemas los *IECAs*, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, calcio-antagonistas y agonistas adrenérgicos centrales, cuyo efecto sobre los lípidos es neutro. Los alfa-bloqueantes pueden disminuir ligeramente el colesterol plasmático y aumentar los niveles de HDL.

➤ Embarazadas (20)

La HTA durante el embarazo constituye una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal, representando una incidencia del 6-10%. Durante el embarazo la tensión arterial de la mujer gestante suele bajar, pero en determinadas ocasiones puede aumentar hasta valores superiores a 140/90 mmHg. La HTA producida por el embarazo, preeclampsia o eclampsia, se caracteriza por la elevación de la PAS de 30 mmHg, y de 15 mmHg en la PAD con respecto a los valores normales de la paciente antes del embarazo, con compromiso multiorgánico que ocurre preferentemente en nulíparas. Generalmente debuta después de las 20 semanas, caracterizándose por el brusco incremento del peso corporal, edema en la cara y miembros inferiores, proteinuria mayor de 300 mg/día, disfunción de células endoteliales, y alteraciones de la coagulación. Su principal complicación es la eclampsia, que se acompaña de convulsiones.

Se reconoce como factores de riesgo de HTA gestacional, el diagnóstico de hipertensión previa, diabetes mellitus, enfermedad renal, embarazadas obesas, nulíparas, embarazo gemelar, antecedentes familiares de HTA, embarazos en edades muy tempranas y en mayores de 40 años.

La identificación de los factores de riesgo, el diagnóstico precoz de los signos y síntomas de preeclampsia, la selección de medidas preventivas, la indicación de la terapia farmacológica adecuada, así como su correcto cumplimiento y seguimiento, son indispensables para disminuir los indicadores de morbimortalidad de este grupo poblacional.

Tratamiento de la hipertensión: no debe tratarse si no se está a niveles de presión superiores a 150/110 mmHg, ya que una tensión baja puede llevar a una baja perfusión del feto poniéndole en peligro. Se trata con metildopa, único fármaco extrahospitalario que pueden tomar las mujeres embarazadas con hipertensión clara. Según la FDA, clasificado como categoría B. En algunos casos se ha asociado su uso durante el embarazo con una reducción de la circunferencia craneal, reducción de la presión sistólica durante los 2-3 primeros días y a temblores en el recién nacido.

Los diuréticos están contraindicados en gestantes, ya que el aumento del volumen sanguíneo se produce de manera fisiológica durante el embarazo y no se debe disminuir.

➤ Diabetes Mellitus (DM) (20)

Los diabéticos tienen el doble de riesgo de padecer accidente cerebrovascular y episodios coronarios y tres veces más de sufrir enfermedad vascular periférica e

insuficiencia cardiaca. Es frecuente la asociación de HTA y DM, en particular la tipo II, coexistiendo los síntomas típicos de la diabetes junto a dislipemia, hiperinsulinemia e HTA.

En pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria o albuminuria, los ARAII ejercen efectos nefroprotectores, retrasan la progresión de la nefropatía y reducen a morbi-mortalidad. Estos efectos nefroprotectores no pueden atribuirse a la reducción de la presión arterial, ya que no los presentan fármacos que producen un efecto antihipertensivo equipotente, sino que sería consecuencia de su capacidad para inhibir al sistema renina-angiotensina-aldosterona renal.

➤ Hiperuricemia y gota (20)

Parece evidente que existe una relación positiva y significativa entre la hiperuricemia y la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica, ya que el aumento de las concentraciones de ácido úrico se asocia con un incremento significativo en el riesgo de hipertensión arterial. De hecho recientes estudios experimentales y clínicos han obtenido que en el ser humano, la hiperuricemia es un predictor del desarrollo de hipertensión arterial, lo que plantea que el ácido úrico podría tener un papel causal en algunas formas de hipertensión arterial. Un estudio reciente muestra como el alopurinol, fármaco que se utiliza para disminuir las cifras de ácido úrico en sangre, consiguió normalizar las cifras de presión arterial en varones.

Algunos de los medicamentos contraindicados en pacientes con HTA y con gota e hiperuricemia son: diuréticos tiazídicos, combinaciones de diuréticos, combinaciones de IECAS más diuréticos, combinaciones de ARAII más diuréticos y combinaciones de betabloqueantes.

Crisis hipertensivas (2, 21, 22)

Dentro de las crisis hipertensivas podemos distinguir:

Urgencia hipertensiva: Supone una TAD > 120 mmHg o la existencia de HTA y posibilidad de lesión de un órgano diana como es la existencia de angina inestable, HTA perioperatoria, preeclampsia, trasplante renal. En este contexto, se postula que se debe bajar la TA en un plazo de 24 horas, aunque no existe evidencia de que eso sea mejor que bajarla en varios días o semanas.

Emergencia hipertensiva: Cuando existe lesión en un órgano diana en el seno de una TA elevada (encefalopatía hipertensiva, edema de pulmón, infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, eclampsia, hemorragia intracraneal, disección aórtica, insuficiencia renal). Dentro de este concepto se puede incluir la hipertensión

maligna o acelerada, que refleja la lesión retiniana severa por HTA. El diagnóstico de emergencia hipertensiva supone la necesidad de bajar la TA en el plazo de una hora para evitar los daños irreversibles sobre los órganos afectados.

Las crisis hipertensivas aparecen en el 1 % de los pacientes hipertensos, y son más frecuentes en las HTA secundarias. La importancia de su detección radica en que su pronóstico mejora si se tratan adecuadamente.

Existen pocos estudios controlados sobre el tratamiento de las crisis hipertensivas y, en general, las recomendaciones hechas se basan más en opiniones de expertos que en ensayos clínicos.

Tratamiento de las urgencias hipertensivas:

El agente más usado hasta ahora y del que mayor experiencia existe es el nifedipino sublingual, de forma que la mayoría de los autores lo recomiendan como tratamiento de elección. Sin embargo recientemente se han descrito serios efectos secundarios (30, 31) consecuencia de la imposibilidad de controlar el grado de caída de la TA, de forma que en el último informe del VI JNC se señala a este fármaco usado vía sublingual como «inaceptable». Probablemente lo mismo se pueda decir del captopril, aunque las bajadas de TA no sean tan bruscas. Como alternativas, se pueden usar por vía oral estos fármacos y también clonidina y labetalol. No debemos olvidar que una urgencia hipertensiva no requiere una bajada inmediata de la TA, a diferencia de la emergencia.

· Tratamiento de las emergencias hipertensivas

Para la mayoría de las emergencias hipertensivas el nitroprusiato sódico IV es una opción rápida y segura. Existen situaciones especiales en que puede estar más indicado otro fármaco.

1. Accidente cerebrovascular: Conviene no hacer una bajada demasiado brusca, y la mayoría de los neurólogos opinan que no se debe bajar la TA a menos que exista lesión sobre otro órgano diana o la TAD sea mayor de 130 mmHg.

2. Disección aórtica: Se debe asociar un betabloqueante para disminuir la contractilidad miocárdica.

3. Infarto agudo de miocardio y edema de pulmón: La nitroglicerina IV puede controlar la TA y actuar además como vasodilatador coronario. En el infarto también es útil el uso de beta-bloqueantes. Se debe evitar la hidralazina porque puede empeorar la isquemia.

4. Embarazo: En caso de eclampsia, el sulfato de magnesio es el tratamiento de elección de las convulsiones. Para el control de la tensión arterial la hidralazina IV es el

fármaco más adecuado. El labetalol también parece seguro y eficaz. Se deben evitar los IECAs.

5. Feocromocitoma: El tratamiento de elección es la fentolamina. Una vez que se ha conseguido un alfabloqueo adecuado se puede asociar un beta-bloqueante. También se puede usar labetalol y nitroprusiato.

CONCLUSIONES

En este trabajo hemos considerado los últimos tratamientos de la hipertensión arterial teniendo en cuenta los alfa-beta-bloqueantes, ARA II y antagonistas del calcio. Comparando los tratamientos podemos observar que los alfabeta-bloqueantes son útiles en las crisis hipertensivas por su rápida disminución de la TA, y que están contraindicados con enfermedades obstructivas pulmonares, en cuanto a los ARA II son fármacos de primera elección debido a su alta tolerancia clínica presentando pocos efectos adversos, también presentan pocas interacciones por lo que son administrados junto con otros fármacos como tiazidas y diuréticos aumentando así el efecto antihipertensivo y contrarrestando los efectos de hipopotasemia de los diuréticos, con respecto a los antagonistas del Ca actúan directamente sobre la contracción disminuyendo la presión sistólica y diastólica y también se ha constatado otros efectos como su interferencia en los procesos que conducen al desarrollo aterogénico, su retraso en la hipertrofia ventricular izquierda inducida por la hipertensión, también inhiben el crecimiento de las células cancerosas, protegiendo frente al efecto destructor de los radicales libres. Con estas actuaciones farmacológicas podemos plantear que hay un fármaco de elección para cada paciente, pudiendo ser más precisos a la hora de prescribir un fármaco atendiendo a las necesidades interindividuales de cada persona. Además el tratamiento de la hipertensión suele ser un tratamiento crónico por tanto es importante optimizar y evitar cuantos más efectos adversos mejor, también ayudando de esta manera al coste sanitario. Por ello también es importante valorar siempre en primera instancia a la observación de un comienzo de hipertensión el tratamiento no farmacológico, intentando con hábitos saludables como cuidado de la alimentación y ejercicio disminuir la tensión arterial. Ya si esto no es posible se plantearía dar un tratamiento antihipertensivo teniendo en cuenta las situaciones especiales como la insuficiencia renal en este caso el tratamiento de elección serían los IECAs, en el caso de hiperuricemia y gota hay muchos fármacos contraindicados, así mismo pasa con la diabetes mellitas, EPOC y asma. En el caso de las mujeres embarazadas con

hipertensión arterial está comprometida la vida de la paciente y el feto por lo que hay que prestar especial atención, no se puede prescribir ningún fármaco y en el caso de tensión mayor de 150/110 mmHg el fármaco de elección es metildopa.

Podemos concluir que la hipertensión arterial presenta múltiples causas y deriva en numerosas patologías que pueden llegar a ser muy graves incluso causar la muerte. Por ello es muy importante abordar el problema desde todas las perspectivas posibles. Valorando cual es la mejor opción para cada paciente teniendo presente si existen otras patologías, si hay una situación especial como embarazo, y si hay posibilidad de evitar el tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tressera R, Pardell H. Prevalencia e importancia sanitaria de la HTA. *Ann Med Intern* 1990; 7 (supl 3): 1-6.
2. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2427.
3. Martínez M, Rodicio J. Tratado de nefrología. 2.ª Edición (1993). Ed. Norma: 435-477.
4. Kaplan NM. «Clinical hypertension». 6.ª Edición (1994). Ed. Williams and Wilkins
5. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1997; 54 (1): 161-185.
6. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
7. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD et al. Double-blind placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
8. Avances en farmacología y farmacoterapia. Modulo VI. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos de España. 94-110
9. Catalogo de medicamentos 2011. Página 804-810
10. Winfred G. Naylor, Amlodipino. Springer - Verlag Ibérica, 1993.
11. Van Breeman C, Cauvinc, Johns A, Leighton P, Yamamoto, Ca²⁺ regulation of vascular smooth muscle. *Fed. Proc.* 45: 2746 - 2751, 1986.
12. Mulvany MJ, the development and regression of vascular hypertrophy J. *Cardiovasc Pharmacol* 19 (Suppl 2) 522 - 527, 1992.
13. Papageorgiou P, Morgan KG. Increased Ca²⁺ signalling after alpha adrenoreceptor activation in vascular hypertrophy.

14. Taylor JM, Simpson RV. Inhibition of cancer cell growth by calcium channel antagonists in the atymic mouse. *Cancer Res.* 52: 2413 - 2418. 1992
15. Cheng S, Ragsdale JR, Sasaki AW, Lee RG, Dreney G.W, Pinson CW. Verapamil improves rat hepatic preservation with UW solution. *J. surg. Res* 50: 560 - 564. 1991.
16. Mak IT, Wglickiwb, antioxidant effects of calcium channel blockers against free radica in jury in endotelial cells. Correlation of Protection with preservation of glutathione levels. *Cir. Res* 70: 1099 - 1103
17. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A review of its pharmnacodynamic and pharmacokinetic proorties, and therpentic use in cardiovascular discose, *Drug* 41: 478 - 505. 1991.
18. <http://www.vademecum.es/>
19. Reverte Cejudo D, Garcia Viejo MA, Moreno Palomares J. Hipertensión arterial. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994; 18: 57-70.
20. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. Plan estratégico para el desarrollo de la atención farmacéutica.
21. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, and angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorotiazide, atenolol, felodipine ER and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-795.
22. Chan JCN, Critchley JAJH, Tomlinson B, Chan TYK, Cockram CS. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulindependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1997; 17: 72-80.