

Antihipertensivos

Revisión

Las autoras describen los principales grupos de antihipertensivos disponibles hoy día en las farmacias españolas y especifican sus pautas de uso, cuyo cumplimiento es decisivo para lograr un correcto control de las cifras tensionales.

JUANA BENEDÍ. Profesora titular de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid.
CARMEN ROMERO. Licenciada en Farmacia.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular de elevada prevalencia, que puede afectar a alrededor de 8 millones de españoles. El objetivo del tratamiento antihipertensivo no es disminuir las cifras, sino obtener el control tensional, es decir, valores inferiores a 140/90 mmHg o menores si se trata de pacientes diabéticos o con otros factores de riesgo. El tratamiento de la hipertensión se inicia con recomendaciones para modificar hábitos de vida, pero casi todos los pacientes hipertensos reciben también tratamiento farmacológico, además del higienicodietético.

Todas las clases de fármacos existentes son apropiadas para el inicio y el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, y hemos pasado del empleo de pautas escalonadas al llamado tratamiento individualizado en el que la elección del fármaco se hace, fundamentalmente, en función de los factores de riesgo cardiovascular o de las enfermedades asociadas a la hipertensión. Cada vez tiene más interés considerar, al elegir un antihipertensivo, no sólo su eficacia, sino las propiedades asociadas que pueden ser útiles para otros cuadros que padezca el paciente. En este sentido, los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina, inhibidores de la enzima de conversión de

la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II parecen tener ventajas sobre el resto de los grupos en muchos pacientes hipertensos, si bien los diuréticos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta y antagonistas del calcio también tienen su papel en determinados individuos.

En el control tensional hay un aspecto importantísimo, que es el cumplimiento del paciente. Sólo si se sigue de forma adecuada el tratamiento, farmacológico y no farmacológico, será posible alcanzar el objetivo terapéutico. A continuación se describen los principales grupos de fármacos antihipertensivos comercializados hoy día, y finalmente se concluye con una serie de criterios generales de uso para una correcta terapia antihipertensiva.

Diuréticos

Generalmente, el primer medicamento de elección en la hipertensión arterial (HTA) es un diurético. Los más utilizados son las tiazidas (*clortalidona*, *hidroclorotiazida*) y los diuréticos ahorradores de potasio (*amilorida*, *espironolactona*, *triamtereno*). Aunque ambos incrementan la pérdida de sal y agua con la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto pla-

zo, actúan de manera diferente a nivel renal.

Las tiazidas precisan de una función renal aceptable para producir su efecto (creatinina sérica inferior a 2,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min), mientras que los diuréticos ahorradores de potasio pueden incluso actuar con función renal disminuida. Las tiazidas interfieren en el transporte del sodio en el segmento de dilución cortical de la nefrona, incrementando la eliminación de sodio, cloruros y agua; asimismo, aumentan la excreción de potasio, magnesio, fosfatos, bromuros y yodo. El descenso tensional paralelo se atribuye inicialmente a la disminución del volumen extracelular, del volumen plasmático y del gasto cardíaco.

Son económicos y, en general, bien tolerados a dosis bajas, ya que la mayoría de los efectos secundarios (depleción de potasio, intolerancia a la glucosa, dislipemia, hiperuricemia, impotencia y extrasístoles ventriculares) se asocian al uso de dosis elevadas.

La *clortalidona* y la *hidroclorotiazida* se utilizan comúnmente, por su eficacia antihipertensiva, a dosis notablemente inferiores a las propuestas hace años. Dosis inferiores a 25 mg/día presentan una incidencia muy baja de efectos adversos.

Los diuréticos ahorradores de potasio poseen una actividad antihipertensiva moderada. La reducción de la eliminación renal de iones K^+ inducida por estos fármacos parece que produce mejores efectos que el suplemento de K^+ sobre las concentraciones celulares de éste. Por ello se utilizan ampliamente como medicación combinada con las tiazidas y análogos en el tratamiento de la hipertensión.

Bloqueadores beta

La afinidad por los diferentes subtipos de receptores beta —característica que determina su cardioselectividad— y su posible actividad simpaticomimética intrínseca diferencian entre sí al gran número de bloqueadores beta disponibles. Constituyen una de las opciones de entrada en el tratamiento antihipertensivo. En general, reducen el gasto cardíaco y algunos, como el *nebivolol*, provocan además vasodilatación periférica, mejorando la disfunción endotelial mediante la liberación de óxido nítrico. Dado su efecto antiarrítmico y antianginoso, se convierten en fármacos de elección en pacientes hipertensos con cardiopatía coronaria asociada. Algunos, como el *bisoprolol*, el *metoprolol* y el *carvedilol*, han demostrado un efecto beneficioso en pacientes con HTA e insuficiencia cardíaca. En cambio, debe evitarse su uso en pacientes con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, enfermedad vascular periférica, diabetes e hipertrigliceridemia, dado su efecto deletéreo sobre el metabolismo lipídico.

Los efectos secundarios a su empleo se relacionan con el bloqueo β_2 : broncoespasmo, vasoconstricción periférica, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, deterioro del gasto cardíaco, etc., efectos compensados cuando existe bloqueo α simultáneo. Otro rasgo característico del bloqueador beta es el «efecto rebote» tras su retirada brusca, con riesgos para el paciente coronario.

Aunque su eficacia en el tratamiento de la hipertensión a largo plazo está bien probada en monoterapia, se podría mejorar con la adición de un vasodilatador.

Existen bloqueadores beta como el *labetalol* que están dotados, además,



de propiedades alfabloqueadoras, por lo que producen disminución de las resistencias vasculares sin reducción del gasto cardíaco. La actividad hipotensora es intensa y rápida, pero se acompaña de hipotensión ortostática, particularmente al inicio del tratamiento. La introducción de otros agentes análogos, como el *carvedilol* y el *celiprolol*, tiende a corregir estas limitaciones.

Antagonistas del calcio

Su introducción en la terapéutica de la hipertensión estuvo determinada por su eficacia antihipertensiva, la ausencia de problemas metabólicos y los efectos positivos sobre las hipertrofias cardíaca y vascular que pueden complicar la evolución de la hipertensión.

Su mecanismo de acción deriva del bloqueo específico de los canales de calcio tipo L, produciendo una vasodilatación de la pared vascular. Este efecto es más acusado en el caso de

los dihidropiridínicos (*nifedipina*, *nitrendipina*, *amlodipina*, *felodipina*, *lacidipina* y *lecaptopina*) que en el de los no dihidropiridínicos. En principio y a dosis terapéuticas, los antagonistas del calcio carecen de acción significativa sobre el sistema venoso, por lo que no producen hipotensión ortostática, presentando, sin embargo, efectos a nivel cardíaco. Así ocurre especialmente con las dihidropiridinas (tipo nifedipina) durante el primer mes de tratamiento, ya que producen taquicardia y aumento del gasto tras el descenso tensional. Este efecto se hace más manifiesto con el *verapamilo* (fenilalquilamina) o el *diltiazem* (benzodiazepina), que actúan preferentemente a nivel cardíaco, con efecto inotrope y cronotrope negativos. Derivados dihidropiridínicos más recientes del tipo *amlodipina* o *lacidipina*, que producen una acción hipotensora más gradual (vida media larga intrínseca) y menor efecto inotrope negativo, provocan menos taquicardia refleja.

Se considera que los antagonistas del calcio tienen una efectividad similar a la de los diuréticos, bloqueadores beta e IECA, pero no son recomendables en situaciones con altos niveles de renina (hiponatremias).

El efecto vasodilatador es de instauración rápida para la mayoría de los antagonistas del calcio y alcanza su efecto máximo en pocas horas. Este mismo hecho es motivo de ciertos efectos secundarios como cefaleas, sensación de sofoco, mareos y taquicardia.

Inhibidores de la actividad angiotensínica

En este grupo se encuadran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los IECA como *captoprilo* se unen al grupo activo del enzima a través de su grupo sulfhidrilo. Otros IECA como el *fosinopril* ejercen su acción mediante un grupo fosfonilo, mientras que la mayoría de los derivados introducidos con posterioridad presentan un grupo carboxilo activo. La acción antihipertensiva deriva de la vasodilatación, consecuencia de la disminución de angiotensina circulante y de la actividad adrenérgica. Al efecto vasodilatador contribuye el aumento de las concentraciones de prostaglandinas y óxido nítrico, que de forma colateral provoca la inhibición simultánea del catabolismo de la bradicinina.

Los IECA ejercen una potente acción hipotensora por disminución de las resistencias periféricas totales. Este efecto, que se produce en los territorios arterial y venoso, es resultante de la acción combinada sobre los sistemas renina-angiotensina y del incremento en bradicinina, que a su vez, genera producción de óxido nítrico.

Su eficacia antihipertensora se consigue tanto en forma de monoterapia como combinada, especialmente con diuréticos y antagonistas del calcio, en pacientes de todas las edades. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia clínica, si bien existen diferencias de tipo farmacocinético y de duración del efecto hi-

potensor. Los IECA pueden provocar agravamiento de la función renal e incluso fallo renal agudo en pacientes con deterioro previo de la función renal (diabéticos, ancianos, etc.), lo que parece relacionarse con la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador renal.

En ocasiones los pacientes presentan hipotensión al inicio del tratamiento, por lo que se aconseja, sobre todo en ancianos y pacientes con depleción de volumen, la dosificación progresiva. Los efectos secundarios que más se describen son tos, hipotensión, cefaleas, edema angioneurótico, exantemas en la piel y elevación de urea.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

La angiotensina II actúa por la estimulación de receptores específicos, clasificándose en dos subtipos, AT1 y AT2. Los ARA II interactúan con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor, previniendo la unión del agonista. Los antagonistas clínicamente útiles son de carácter no peptídico, ya que poseen una biodisponibilidad aceptable y una duración de acción mantenida. El efecto es específico sobre el sistema de la renina y no afecta a otros sistemas como el de las prostaglandinas, lo que determina la principal diferencia respecto a los IECA: su tolerabilidad (fundamentalmente, ausencia de tos).

Al no haber aumento de sustancias vasodilatadoras, tampoco existen hipotensiones bruscas al inicio del tratamiento; son precisas entre 3 y 6 semanas para que alcance su efecto antihipertensivo pleno.

El *losartán*, que es el compuesto más estudiado, normaliza las cifras tensionales en el paciente hipertenso, demostrando una eficacia similar a la de los IECA. Presenta un comienzo de acción más gradual, y la disminución tensional no se acompaña de taquicardia refleja. No existen diferencias clínicamente importantes entre los miembros del grupo.

Los antagonistas AT1 pueden administrarse a pacientes que hayan res-pondido con angioedema a la administración de IECA. Sin embargo, el *losartán* y afines comparten con los IECA los efectos adversos que dependen de la disminución en la actividad

angiotensina II. Al igual que ellos, están contraindicados en el embarazo.

Bloqueadores alfa

Su efecto vasodilatador se debe al antagonismo con los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos. Los bloqueadores α_1 *prazosina*, *terazosina* y *doxazosina* se pueden utilizar en el tratamiento de la HTA leve o moderada, presentando una eficacia similar, en monoterapia, a la de otros compuestos de primera línea.

Presentan un efecto metabólico beneficioso y relajante de la fibra muscular lisa prostática, lo que hace a este grupo farmacológico especialmente indicado en pacientes con hipertrofia prostática o alteraciones metabólicas. La *doxazosina*, por ejemplo, ha demostrado poseer efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico: disminuye los niveles totales de colesterol, triglicéridos y LDL. Incrementa las cifras de HDL y el cociente HDL/colesterol total, efectos confirmados tanto en individuos normoglucémicos como en diabéticos no insulino-dependientes.

El efecto indeseable más común es la producción de una acentuada hipotensión postural. Puede cursar con cefalea, mareo y síncope, y el riesgo es particularmente destacado tras la primera dosis. Es más, el paciente anciano tratado con otros antihipertensivos —diuréticos y antagonistas del calcio— o con cierto grado de depleción de volumen, corre un mayor riesgo de padecer este cuadro. Se puede prevenir iniciando el tratamiento con dosis mínimas a la hora de acostarse e incrementando gradualmente, cada 2 semanas, la dosis en función de la respuesta.

La *prazosina* es el fármaco más experimentado del grupo; sin embargo, la *doxazosina* ejerce un bloqueo α_1 más duradero con lo que provoca un menor grado de hipotensión y tiene una mejor pauta posológica (una vez al día).

Hipotensores de acción central

El sistema nervioso central interviene en la regulación de la presión arterial. Se ha considerado que los mecanis-

Terapia con antihipertensivos: nuevas perspectivas

Asociaciones farmacológicas. En monoterapia, ningún fármaco de los actualmente disponibles es capaz de normalizar las cifras de tensión de más del 60% de los pacientes tratados, por ello se debe recurrir a las asociaciones para intentar conseguir el 100% de control. Si hace unos años las asociaciones estaban desaconsejadas como tratamiento inicial, hoy es cada vez más frecuente que, en pacientes con cifras muy elevadas o factores de riesgo asociados, se inicie el tratamiento con más de un fármaco, y se acepta que a veces puede ser necesario utilizar más de tres para normalizar las cifras. Todos los estudios disponibles ponen de manifiesto que cuanto mayor sea la reducción de las cifras tensionales, mayor será la disminución del riesgo cardiovascular, y en un porcentaje elevado de casos esto sólo se consigue con la asociación de fármacos.

Elección. La elección de un fármaco antihipertensivo para un paciente concreto viene determinada por la eficacia (disminución de las complicaciones cardiovasculares o mejora de la supervivencia) demostrada en ensayos clínicos controlados, la comorbilidad del paciente (insuficiencia cardíaca congestiva, postinfarto de miocardio, hipertrofia benigna de próstata, incontinencia urinaria, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia renal), el perfil de efectos adversos y los medicamentos concomitantes que recibe el paciente. Es preferible utilizar combinaciones de antihipertensivos en dosis bajas (se potencia el efecto antihipertensivo sin producir efectos adversos), a utilizar dosis altas en monoterapia. Las combinaciones farmacológicas más eficaces suelen ser las que incluyen fármacos con mecanismos de acción diferentes.

Tratamiento inicial. Como tratamiento inicial, todos los expertos recomiendan el empleo de diuréticos o bloqueadores beta, a no ser que haya alguna indicación especial de comenzar con otro agente. Así, por ejemplo, durante el embarazo no deben usarse IECA y, si es posible, tampoco diuréticos.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la tensión deseada no se alcanza a corto plazo, sino que se ha de invertir un tiempo considerable, por ejemplo, de uno a tres meses, en la consecución del nivel tensional adecuado, con tanteos de dosis para el primer fármaco elegido.

Los estudios de calidad de vida para fundamentar las tomas de decisiones terapéuticas pueden conducir a una mejora en las tasas de cumplimiento y a una reducción de los riesgos cardiovasculares en personas hipertensas, lo que constituye uno de los principales objetivos del tratamiento.

Estrategia global. La terapia combinada debería abordarse desde una perspectiva globalizadora, indagando en el beneficio de combinar los antihipertensivos actuales con fármacos que, como las estatinas y las glitazonas, y tal vez los antioxidantes y antiagregantes, pudieran mejorar las estrategias antihipertensivas actuales, reafirmando la concepción fisiopatológica actual de la enfermedad cardiovascular como el proceso final común de gran cantidad de entidades hasta hace poco consideradas de forma independiente.

Es fundamental que los profesionales sanitarios adquieran la responsabilidad de proporcionar a los pacientes una información completa y precisa acerca de su estado de salud y les den la oportunidad de participar en su propio cuidado para así alcanzar el objetivo del control de la presión sanguínea.

Combinaciones farmacológicas antihipertensivas eficaces

Combinaciones de 2 fármacos

Diurético e IECA

Diurético y ARA II

Diurético y bloqueador beta

ARA II y antagonista del calcio dihidropiridínico

IECA y antagonista del calcio

Bloqueador beta y antagonista del calcio

Combinaciones de 3 fármacos

Diurético, IECA o ARA II y antagonista del calcio

Diurético, IECA o ARA II y bloqueador beta o bloqueador alfa

Diurético, bloqueador beta y antagonista del calcio dihidropiridínico

Diurético, antagonista del calcio y bloqueador alfa

En pacientes con hipertensión arterial no complicada, los datos comparativos sobre toxicidad, conveniencia y coste respecto a otras alternativas apoyan el uso de diuréticos tiazídicos como tratamiento inicial.

La mayoría de los hipertensos requieren varios fármacos para regular las cifras de PA. Sin embargo, no está claro cuándo hay que plantearse la combinación con un fármaco más y si esto es preferible a un aumento de la dosis.



mos bioquímicos implicados son predominantemente de naturaleza adrenérgica. Así, la *alfametildopa*, la *clonidina* y la *reserpina*, entre otros, actúan modificando la transmisión adrenérgica a nivel central. El interés clínico de estas sustancias disminuyó notablemente conforme se fueron introduciendo y conociendo mejor los fármacos antes descritos, especialmente porque el perfil de efectos adversos, debidos precisamente a su actividad farmacológica central, implicaba un balance riesgo/beneficio cada vez menos asumible. Sin embargo, todavía pueden tener interés práctico como agentes de segunda o tercera línea, así como en determinadas situaciones infrecuentes o en terapia combinada.

La introducción reciente de nuevos fármacos activos a nivel central (los derivados oxazolínicos) que interfieren en mecanismos distintos a los anteriores ha reabierto el interés por este grupo de fármacos antihipertensivos. Efectivamente, *rilmenidina* y *moxonidina* representan un nuevo grupo de hipotensores de acción central que actúan como antagonistas de los receptores imidazolínicos de tipo I. La *moxonidina* presenta una afinidad tres veces superior a la de la *rilmenidina* por estos receptores, lo cual concuerda con las dosis requeridas respectivamente para la respuesta antihipertensiva. Se recomiendan las dosis de 1 a 2 mg/día para la *rilmenidina* y de 0,2 a 0,4 mg/día para la *moxonidina*. El efecto antihipertensivo es consecuencia de la vasodilatación periférica que inducen. No producen hipotensión ortostática y carecen de «efecto rebote» tras su retirada, así como de efectos deletéreos metabólicos o broncopulmonares.

Vasodilatadores periféricos

Producen la dilatación de las arteriolas por acción directa sobre la musculatura lisa. Esta dilatación origina taquicardia refleja y retención salina, por lo que se suelen utilizar en terapia triple, asociados a un diurético y bloqueador beta que contrarresten dichos efectos.

La *hidralazina* se considera tratamiento de tercera línea de la hipertensión crónica si es insuficiente la asociación diurético más bloqueador beta. Se puede utilizar a dosis moderadas en el paciente anciano, ya que no produce sedación y apenas hipotensión ortostática, y como segunda opción, tras un fracaso con medicamentos antiadrenérgicos. Es útil por vía parenteral para el tratamiento de las urgencias hipertensivas.

El *minoxidilo* puede constituir una alternativa en hipertensiones refractarias a las dosis máximas de combinaciones de medicamentos estándares, aunque tiene efectos secundarios importantes, como hipertricosis.

El *nitroprusiato sódico* es útil en la insuficiencia cardíaca del infarto agudo de miocardio con hipertensión. Es el fármaco más rápido y efectivo en el tratamiento de las urgencias hipertensivas, independientemente de la causa. Se utiliza siempre en infusión, recomendándose la asociación con diuréticos para prevenir la sobrecarga de fluidos y asegurar así la continuidad de la respuesta hipotensora. Es un medicamento para empleo en unidades de cuidados intensivos.

El *diazóxido* también se emplea exclusivamente en crisis hipertensivas. Hasta la introducción del *nitroprusia-*

to sódico, se ha utilizado como fármaco de elección en las urgencias hipertensivas en administración intravenosa. □

Bibliografía general

- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, de la Cruz JJ, Villar F. Beneficios potenciales del control de la hipertensión. *Hipertensión*. 2002;19(Suppl 1):19-27.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1.011-53.
- Giner V, Esteban MJ, Forner MJ, Redón J. Tratamiento farmacológico combinado en el manejo de la hipertensión arterial crónica esencial. *Hipertensión*. 2004;2:139-57.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*. 2005;365:434-41.
- Llisterri JL, Rodríguez G, Alonso F. Antihipertensivos clásicos o modernos en el tratamiento de la hipertensión arterial: ¿debe seguir existiendo controversia en su elección? *Semergen*. 2002;28: 560-72.
- Pater C. Beyond the Evidence of the New Hypertension Guidelines. Blood pressure measurement - is it good enough for accurate diagnosis of hypertension? Time might be in, for a paradigm shift (I) *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med*. 2005;6:6-7.
- Shafi T. Hypertensive urgencies and emergencies. *Ethn Dis*. 2004;14:52-32-37.

Bibliografía de consulta a texto completo en www.doymafarma.com

- De la Sierra A, Coca A. Individualización del tratamiento antihipertensivo. Pasado, presente y futuro. *Rev Clin Esp*. 2003;203: 55-6.
- Martínez A, Llangostera J, Abellán J, Fábrega ML, Hermoso MJ, Tenas MJ, Sánchez MJ. Las interacciones medicamentosas con los antihipertensivos en la práctica clínica. *Hipertensión*. 2001;18: 118-24.

www.doymafarma.com

Material complementario para suscriptores
FICHAS DE EDUCACIÓN SANITARIA

2 Fichas descargables:

- Cómo controlar la presión arterial alta
- Cómo tomarse la presión arterial

Personalizables con el logotipo de su farmacia para entregar como cortesía a sus clientes