

HIPERTENSION ARTERIAL

DEFINICIÓN

Se define la presencia de hipertensión arterial cuando en una persona los promedios de dos o más mediciones de la presión arterial, separadas al menos por una semana, son iguales o mayores a 140 mmHg para la denominada presión máxima o presión sistólica, e iguales o mayores a 90 mmHg de la denominada presión mínima o diastólica¹⁻²⁻³. Hipertensión sistólica aislada, la presión máxima o sistólica es igual o superior a 140 mmHg, con valores de presión mínima o diastólica menores a 90 mmHg⁴⁻⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que a nivel mundial, la prevalencia de la hipertensión arterial oscila entre el 25 al 35 %, pero llegando al 60-70% en personas mayores de 70 años. De acuerdo a NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) en USA tiene hipertensión arterial el 28.7 %, y 65.4 % son mayores de 60 años, de ellos el 68.9% conocían que eran hipertensos, 58.4 estaban tratados pero solamente el 31% tenían buen control de sus hipertensión⁶. A partir de estos datos se logró mejorar estas cifras, a través de una mayor y mejor información y control de los pacientes. Así se obtuvieron reducciones significativas de la enfermedad con disminuciones del 60% de accidentes cerebrovasculares y un 53% de enfermedad coronaria^{3,4}

La prevalencia de hipertensión arterial en la Argentina⁷, de acuerdo a varios estudios realizados, oscila entre el 29% al 43%⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹, en relación directa a varios factores de riesgo como colesterol, triglicéridos, LDH, microalbuminuria o proteinuria. Con riesgo de 2,93 veces más hipertensión en diabéticos, 2,57 para obesidad y 1,73 con

¹ Kaplan N. Clinical Hypertension. Seventh Edition by Williams and Wilkins.1999

² Stacseen J Essential Hypertensión. Lancet 2003;361:1629

³ Health care guideline: Hypertension diagnosis and treatment. Bloomington, Minn.: Institute for Clinical Systems Improvement. http://www.icsi.org/hypertension_4/hypertension_diagnosis_and_treatment_4.html. Accessed Jan. 25, 2012

⁴ Alexander M Evaluating Hypertensión control. Arch Int Med 1999;159:2673-2678

⁵ Kaplan NM, et al. Treatment of hypertension in the elderly, particularly isolated systolic hypertension. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed March 17, 2011

⁶ Hajjar I, Kotchen T. Trends in prevalence awareness treatment and control in hypertension in USA 1988-2000. JAMA 2003;290(2):199-206

⁷ Hugo Luquez, Roberto J. Madoery, Luis De Loredo Et Al. Prevalencia De Hipertension Arterial Y Factores De Riesgo Asociados. Estudio Dean Funes (Provincia De Cordoba - Argentina) Rev Fed Arg Cardiol 1999;28, 93-104,

⁸ Echeverria R, Camacho R, Carbajal H et al Prevalencia de la hipertensión en La Plata. Medicina 1985;48:22-28

⁹ de Lena SM, Cingolani HE, Almiron MA et al Prevalencia de la hipertensión arterial en una población rural bonaerense Medicina 1995;55:225-230

¹⁰ Variables Asociadas A Hipertension Arterial En Una Region De La Argentina *Medicina* - Volumen 61 - Nº 6, 2001

¹¹ Horacio A. Carbajal, Martin R. Salazar, Beatriz Riondet et al Variables asociadas a hipertension Variables Asociadas A Hipertension Arterial En Una Region De La Argentina *Medicina* - Volumen 61 - Nº 6, 2001

sedentarismo. Aproximadamente el 50% desconoce su enfermedad, y solamente entre el 4-8 % controla su hipertensión. Estos datos, hacen necesario poner en marcha campañas preventivas que permitan mejorar el conocimiento de esta enfermedad y su tratamiento oportuno a fin de evitar complicaciones cardiovasculares.

PREVENCIÓN

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en nuestro país, la estrategia se debe dirigir hacia la prevención de las mismas. El estudio Framingham¹²⁻¹³ incluyó en la lista como factores de riesgo más importantes a la dislipemia, hipertensión, diabetes, tabaquismo, y los valores reducidos de HDL-colesterol, también deberían ser incluidos la obesidad y el sedentarismo relacionados con cardiopatía isquémica¹⁴, más del 85% de las muertes cardiovasculares pueden explicarse a través de los factores de riesgo mayores¹⁵. La hipertensión arterial es uno de los mayores factores de riesgo, encadenada a varias complicaciones, el riesgo relativo de cardiopatía isquémica aumenta en forma significativa a medida que aumenta la hipertensión arterial desde 2,3 veces para el estadio I de hipertensión, a 3.2; 4.6 y 6.9 para los estadios II, III y IV respectivamente¹⁶. Para el 2008 la Organización Mundial de la Salud, publicó en *The Lancet* (*Lancet* 2008; 371:1513-1518), que por hipertensión arterial en el mundo morían 20821 personas por día, y proyectaba 7.6 millones de personas para el año 2011.

DIAGNOSTICO

Una toma inadecuada de la Presión Arterial (PA) es una causa frecuente de error en la práctica diaria. Las recomendaciones para un registro correcto de la PA son las siguientes

1. Los pacientes deben de estar sentados con su brazo a nivel cardíaco apoyado sobre un soporte (mesa, apoya brazos etc.), por encima de este nivel la PA puede dar menores valores, y si está por debajo, aumentos de la misma, dando

¹² Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-10. OS

¹³ Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:1682-6. OS

¹⁴ Scott M. Grundy; James I. Cleeman; C. Noel Bairey Merz et al Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines FREE | NCEP Report | August 2004 *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):720-732

¹⁵ Jeremiah Stamler,; James D. Neaton, The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)— *JAMA*. 2008;300(11):1343-1345

¹⁶ The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention ,Detection and Treatment of High Blood Pressure.*JAMA* 2003;289:2560

falsos positivos o negativos. La persona no debe haber fumado o consumido café, alcohol o realizado algún ejercicio o deporte dentro de los treinta minutos previos a la medición.

2. La medición debe realizarse después de algunos minutos de reposo, el estado de ansiedad como reacción de alarma puede elevar transitoriamente la PA en 20 mmHg o más dando un falso valor.
3. El tamaño del manguito debe ser apropiado (para adultos o niños), debe cubrir al menos 2/3 del antebrazo y el 80% de la circunferencia del mismo. El borde inferior del manguito se debe ubicar a unos tres centímetros por encima del pliegue del codo. Es conveniente medir la PA en ambos brazos en posición sentado.
4. Los manómetros pueden ser de mercurio o anerode, el manguito se debe insuflar hasta superar en varios mmHg la PA máxima o sistólica, teniendo en cuenta el pulso radial y su desaparición, luego lentamente se desinsuflará a razón de tres a cinco mmHg por segundo.
5. El primer ruido audible por el estetoscopio ubicado sobre la arteria braquial en el pliegue del codo, nos indica la presión sistólica, y la desaparición del último ruido audible, la presión diastólica.
6. Se recomienda repetir la medición después de dos minutos, y establecer el promedio de ambas tomas. Si la toma en ambos brazos es superior a 20 mmHg para la presión sistólica, se debe estudiar el caso con mayor detalle.

Un 20 % de personas tienen valores de PA elevados durante la visita al médico, pero son normales en tomas domiciliarias (hipertensión del guardapolvo blanco), estos pacientes no deben recibir medicación, pero sí un control frecuente y quizás cambios en el estilo de vida^{17,18}

ETIOLOGIA

Alrededor del 95% de los hipertensos padece de hipertensión esencial, el resto es secundario a otras causas. La hipertensión arterial esencial es multicausal, con una carga genética (40%) muy importante.

CLASIFICACION

Existen dos importantes clasificaciones aceptadas internacionalmente para definir los valores de la presión arterial normal y patológica:

¹⁷ FA McAlister, SE Straus Measurement of blood pressure; an evidence based review, BMJ 2001; 908-911

¹⁸ Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension Blood pressure measurement Part I Sphygmomanometry: factors common to all techniques Clinical review, BMJ 2001; 322:981-985 (21 April)

- Joint National Committee de Estados Unidos (JNC Séptimo informe)¹⁶
- Guía Europea para el Manejo de la Hipertensión (ESH European Society Hypertension/ European Society of Cardiology)¹⁹

Es importante mencionar como se observan en las tablas siguientes las diferencias en valores son mínimas. En la clasificación americana existe el grado de pre hipertensión corregible simplemente con dieta y ejercicio.

Definición	Sistólica (mmHg)	Diastólica(mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Prehipertensión	120 a 139	80 a 89
Hipertensión		
Estadio 1	140 a 159	90 a 99
Estadio 2	> 160	> 100

Las Guías Europeas, clasifican a la Hipertensión arterial¹⁹

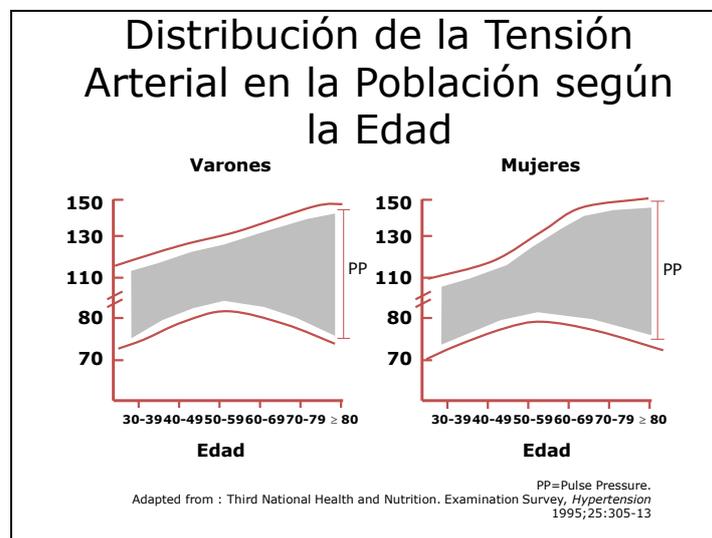
Categorías de PAS-PAD	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Optima	≤120	≤ 80
Normal	120 a 129	80 a 84
Normal alta	130 a 139	85 a 89
HTA grado 1	140 a 159	90 a 99
HTA grado 2	160 a 179	100 a 109
HTA grado 3	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	≤ 90

¹⁹ Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007 Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Estos datos corresponden a la presión arterial para adultos de más de 18 años. En la clasificación americana se añade el estadio o categoría de pre hipertenso, los cuales poseen mayor riesgo de padecer hipertensión, aunque solamente requieren tratamiento no farmacológico y cambios de estilo de vida. Estas clasificaciones han sufrido algunos cambios, que analizaremos más adelante.

DESARROLLO NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los datos del estudio Framingham sugieren que las personas mayores de 55 años tienen un 90 % de probabilidad de desarrollar hipertensión.



La relación de hipertensión y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular es continua e independiente de otros factores de riesgo.

Presión arterial alta significa mayor probabilidad de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia renal.

• Factores de Riesgo Cardiovascular

- Edad (Hombres > 55 años; mujeres > 65 años)
- Historia familiar de enfermedad C.V. prematura
- Antecedentes de HTA
- Tabaco
- Diabetes mellitus
- Obesidad (IMC \geq 30 Kg/m²)
- Microalbuminuria o RFG < 60 ml/min)
- Inactividad física
- Dislipidemia

• La hipertensión es factor de riesgo para...

- Enfermedad coronaria
- Enfermedad cerebrovascular
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal
- Enfermedad vascular periférica
- Demencia
- Fibrilación auricular

En personas de 40 a 70 años, el aumento de 20 mmHg para la presión sistólica o 10 mmHg para la presión diastólica aumenta al doble el riesgo de enfermedad cardiovascular en todo el rango de presión desde 115/75 hasta 185/115²⁰

Cada 20 mmHg de TAS el riesgo aumenta...

	Riesgo relativo		
	ACV	Enfermedad coronaria	Otras enf. Vasculares
40-49 años	2,8	2,0	2,3
50-59 años	2,6	2,0	2,0
60-69 años	2,3	1,9	1,9
70-79 años	2,0	1,7	1,6
80-89 años	1,5	1,5	1,4

Lewington S. Lancet 2002; 360: 1903-13

Cada 10 mmHg de TAD el riesgo aumenta...

	Riesgo relativo		
	ACV	Enfermedad coronaria	Otras enf. Vasculares
40-49 años	2,9	2,1	2,3
50-59 años	2,9	1,9	2,1
60-69 años	2,5	1,8	2,0
70-79 años	2,1	1,6	1,6
80-89 años	1,6	1,4	1,4

Lewington S. Lancet 2002; 360: 1903-13

El tratamiento correcto de la hipertensión arterial se ha relacionado con reducciones significativas de la incidencia de accidentes cerebrovasculares de un 35-40%, infarto de miocardio de un 20 a 25 %, y de insuficiencia cardíaca en más del 50%²¹

²⁰ Lewington S, Clarke R, Qizibash N et al. Aged-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-1913

²¹ Neal B, Mac Mahon S, Chapman N et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs : Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Lancet 2000;356:1955-1964

Beneficios del descenso de la TA

Evento	Reducción promedio del riesgo
ACV	35-40%
Infarto de miocardio	20-25%
Insuficiencia cardíaca	50%

REGULACION DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

FISIOPATOLOGÍA – PRESION ARTERIAL

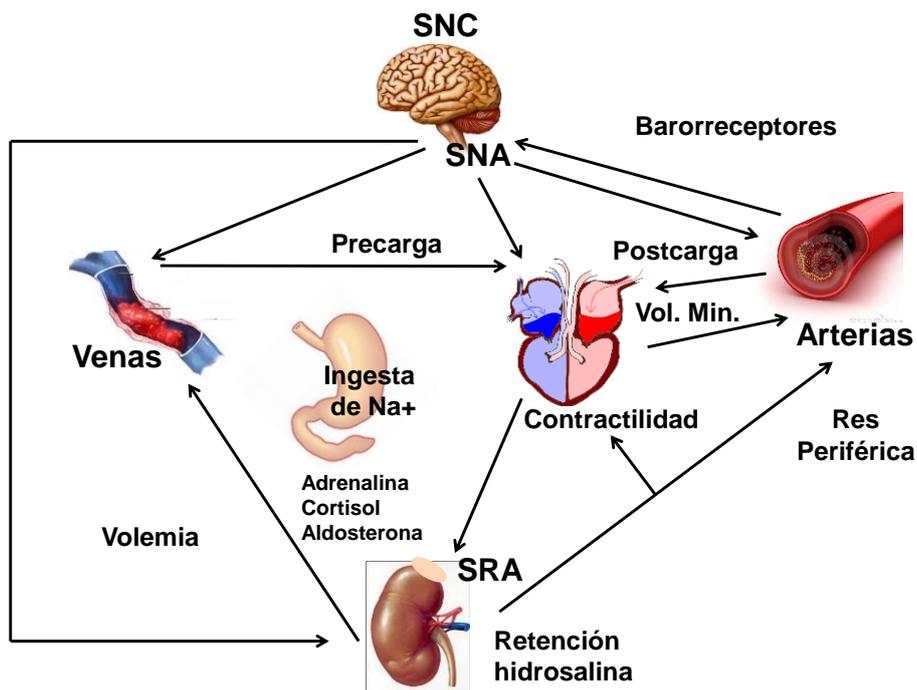
Mecanismos neuronales, hormonales y hemodinámicos interactúan permanentemente para regular los procesos involucrados en la función cardiovascular. Algunos de ellos responden en segundos o minutos y otros en horas.

El corazón, en cada sístole, se contraerá eyectando un volumen de sangre que determina el volumen sistólico (VS). La frecuencia cardíaca marcará el número de sístoles que ocurrirán en cada minuto. El volumen total de sangre eyectada en 1 minuto (VM) es el resultado por lo tanto de la frecuencia cardíaca por minuto por el volumen sistólico. A su vez, los vasos arteriales que aceptan dicha sangre podrán tener diferentes radios de acuerdo al grado de contracción del músculo liso que lo conforma. Dicha contractibilidad será la base que determina el valor de la resistencia periférica (RP). El flujo de sangre que recibe cada órgano está por lo tanto en función del trabajo cardíaco, de la tensión arterial y de la resistencia periférica.

El riñón juega su rol en este sistema respondiendo a cambios de volúmenes con una mayor o menor reabsorción de sodio y agua. Una caída en la presión arterial y por lo tanto en el volumen de flujo de perfusión, provocará liberación de renina, la cual convertirá el angiotensinógeno en angiotensina I; y por medio de la enzima convertidora, esta última se convertirá en angiotensina II. Esta sustancia es sumamente importante, es un potente vasoconstrictor a nivel vascular periférico, aumenta la contractilidad cardíaca, libera noradrenalina desde las neuronas presinápticas, estimula la liberación de aldosterona desde la corteza adrenal y aumenta la absorción de sodio y agua en el intestino, favorece la reabsorción de sodio desde el túbulo contorneado distal aumentando así la volemia y el retorno venoso. En un corazón normal, al aumentar el retorno venoso aumenta el VM. También existen

sistema de contra regulación como el péptido atrial natriurético, hormona presente en gránulos secretorios a nivel auricular y que es liberada ante distenciones del propio músculo, dando como consecuencia una acción natriurética, un efecto vasodilatador y acciones centrales tendientes a la disminución de la liberación de corticotrofina y la sed.

El sistema nervioso central responde a su vez, ante estímulos diversos, regulando el sistema cardiovascular, un aumento de la osmolaridad plasmática traerá como consecuencia una liberación de la hormona antidiurética, aumentando así la volemia. La estimulación de barorreceptores se llevará a cabo con caídas de la presión arterial, trayendo como consecuencia un aumento de la liberación de noradrenalina. Cada vez que exista liberación de noradrenalina proveniente del sistema simpático, provocará vasoconstricción arterial y venosa periférica directa, aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca y aumento de la formación de renina, que tenderá a regular el sistema cardiovascular (ver esquema siguiente)



El uso de fármacos antihipertensivos posee acciones específicas sobre alguno de estos sistemas. El conocimiento de la fisiopatología y sus sistemas de regulación sobre la presión arterial, nos permite ubicar a los medicamentos de acción antihipertensiva sobre el órgano o sistema en el cual actúan principalmente, y así valorar su posible eficacia y efectos adversos resultantes.

Considerando que la PA es el producto resultante del volumen minuto (VM) por la resistencia periférica (RP) donde el VM es el mayor determinante de la presión sistólica, mientras que la RP es el mayor determinante de la presión diastólica. Como ya hemos mencionado, el volumen sistólico (volumen impulsado en cada latido) y la frecuencia cardíaca (número de latidos por minuto) determinan el volumen de sangre por minuto impulsado por la bomba cardíaca. La frecuencia cardíaca resulta de las influencias que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre el músculo cardíaco. El volumen sistólico está determinado por la interrelación entre precarga, postcarga y contractilidad.

PRECARGA: es la tensión de la pared ventricular al final de la diástole y se relaciona con el volumen de sangre que ocupa el ventrículo al final de la diástole, determinado fundamentalmente por el retorno venoso, que a su vez depende de la volemia total, del tono venoso y en menor proporción de la bomba auricular y la posición corporal. Aumentos en la precarga aumentan el volumen sistólico hasta un límite (límite de reserva de la precarga), aumentos adicionales de la misma no aumentan el volumen sistólico sino más bien los disminuye.

POSTCARGA: es la tensión de la pared ventricular, desarrollada durante la sístole que se relaciona con la TA sistólica, determinadas por complacencia de la aorta y grandes vasos, resistencia periférica total, volemia arterial y viscosidad de la sangre. Por otra parte, depende también del radio ventricular, ya que los aumentos de la postcarga llevan a una disminución del VS; y por último, es importante considerar el espesor de la pared.

CONTRACTILIDAD: depende fundamentalmente del funcionamiento del fenómeno contráctil de la fibra miocárdica y en especial de la disponibilidad de calcio intracitoplasmático

RESISTENCIA PERIFERICA TOTAL: es la resistencia que se opone al flujo sanguíneo en cada órgano o tejido. Las variables más importantes que determinan la resistencia al flujo son de destacar en primer lugar el radio de los vasos ya que pequeñas modificaciones en el mismo, cambian en forma significativa la resistencia. Participan también la longitud del vaso y la viscosidad de la sangre.

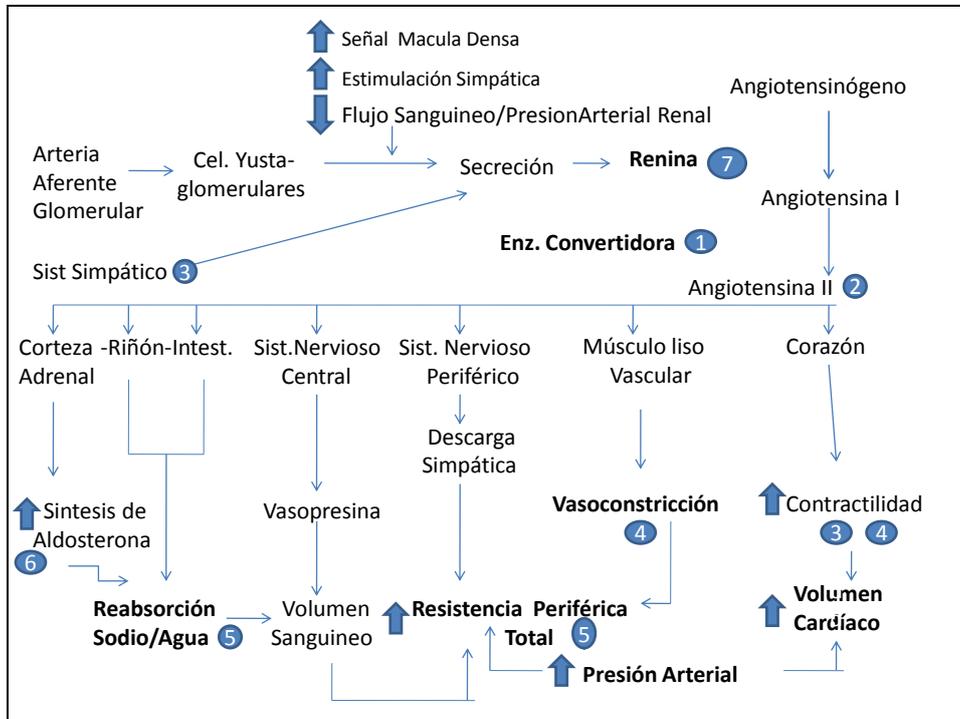
ENDOTELIO Y TONO MUSCULAR LISO: el endotelio libera mediadores químicos para la relajación del músculo liso en respuesta a mediadores liberados por el sistema nervioso autónomo, hormonas circulantes como vasopresina y angiotensina II, productos derivados de las plaquetas como serotonina, trombina. También se producen derivados autacoides como bradiquininas, óxido nítrico y prostaciclina, fundamentalmente vasodilatadoras. Y por otro lado, prostaglandinas A-2, tromboxano, endotelinas y factor hiperpolarizante de endotelio fundamentalmente incrementando el tono muscular.

En resumen...

Presión arterial	$Vm=VS \times FC \times RP.$
Presión arterial= VM (gasto) x RP	$VM= Volumen\ sistólico \times FC \times Min$
	<p>Resistencia= <u>$8 \times viscosidad \times largo\ del\ vaso$</u></p> <p style="text-align: center;">$Pi \times radio^4$</p> <p>Siendo el radio el factor más importante, ya que una disminución a la mitad de su radio representa un aumento de 16 veces en la resistencia.</p>
Factores endoteliales	<p>1- Favorecen la vasoconstricción</p> <ul style="list-style-type: none"> - Endotelina I - Angiotensina II - Tromboxano A-2 - Anión superóxido <p>2- Producen vasodilatación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxido nítrico ó factor relajante de endotelio - Prostaciclina - CPN (péptido naturético tipo C) - Factor hiperpolarizante de endotelio (FHDE)

El diagrama siguiente representa el sistema renina- angiotensina- aldosterona, y la íntima relación entre el riñón (sistema glomerular), angiotensina II y la regulación de la presión arterial. Existen tres sitios importantes de regulación de la secreción de renina en el sistema yuxtaglomerular. Se describen allí los sitios de acción de los más importantes antihipertensivos: 1-Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 2- bloqueadores de angiotensina II, 3- Bloqueadores beta, 4- Bloqueadores de canales de calcio, 5-d diuréticos, 6- Antagonistas de aldosterona, 7- Inhibidores de renina directos (ver cuadro siguiente)

Presión arterial = Volumen minuto cardíaco X Resistencia Periférica



OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Una vez realizado el diagnóstico de hipertensión arterial, y establecidos los factores de riesgo para ése paciente, el objetivo es lograr una presión arterial por debajo de 140/90 mmHg, para prevenir así eventos cardiovasculares o enfermedad cardiovascular. Estudios clínicos han demostrado una relación directa y lineal entre las variaciones de PA y riesgo de eventos cardiovasculares²². La reducción de 10 mmHg de PA, pueden reducir el riesgo de muerte cardiovascular o por ACV entre un 25 a 40%²³. Es importante mencionar que las personas de más edad, tienen mayor incidencia de HTA y mayor riesgo de eventos cardiovasculares, además de ser más vulnerables a las complicaciones relacionadas con los tratamientos.

²² Peterson D, Gaziano M, Greenland P. Recommendations for treating hypertension. JAMA 2014; 311 (5): 474-476

²³ Low MR, Morris JK, Walde NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular diseases: meta- analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665

Recientemente un panel de expertos ha publicado una serie de recomendaciones en el cuidado y tratamiento de la HTA²⁴. Con algunas importantes diferencias al anterior reporte anterior del Joint National Committee – 2007, que concluye como ya hemos mencionado, que los hipertensos independientemente de su edad, deben ajustar su PA a valores menores de PAS \leq 140 mmHg y de \leq 90 mmHg para la PAD, con mayor justes para pacientes hipertensos, diabéticos o con enfermedad crónica renal en valores de 130/85 mmHg.

Sin embargo, la comisión de expertos de la JNC-2008²⁴ recomienda en pacientes hipertensos con edad superior a los 60 años el valor de la PAS puede ser \leq 150 mmHg, además de eliminar los valores estrictos antes mencionados para diabéticos y enfermos renales.

Considerando la Guía Europea (ESH/ ESC – 2013)²⁵ también en los pacientes mayores a 60 años o más, se observó una reducción de las complicaciones cardiovasculares en aquellos que nunca alcanzaron valores $<$ a 140 mmHg²⁶, incluso en tratamientos más intensivos o menos intensivos no demostraron diferencias en complicaciones cardiovasculares (CV) en aquellos con presiones sistólicas entre 136 – 137 mmHg comparadas a presiones entre 145 – 142 mmHg²⁷⁻²⁸. Un análisis de sub grupos de edad avanzada²⁹ mostró reducción de las complicaciones CV, cuando la PA era poco menos a 140 mmHg comparada con 145 mmHg.

En los pacientes con riesgo bajo de enfermedad CV, la PA $<$ 140 mmHg comparado a controles $>$ a 140 mmHg se asoció a una significativa reducción de complicaciones graves CV. En los pacientes de alto riesgo, la revisión de la evidencia recogida en los ensayos clínicos²⁶, demostró que las indicaciones sobre la reducción de la PA a $<$ 130 mmHg en pacientes con DBT mellitus o en enfermedad renal carecían de respaldo científico. En el estudio ACCORD³⁰ no se pudo demostrar la disminución significativa en la incidencia de complicaciones CV en pacientes con DBT mellitus, cuya PAS se había reducido a un promedio de 119 mmHg, comparado con pacientes con PAS que se habían mantenido en 133 mmHg.

²⁴ Paul A. James, Suzanne Oparil, Barry L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5):507-520

²⁵ Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension; 2013; 157 (31): 1281-1357

²⁶ Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. Whenshould antihypertensive drug treatment be initiated and to hat levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. J Hypertens 2009;27:923–934.

²⁷ JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res 2008;31: 2115–2127.

²⁸ Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. Hypertension 2010;56: 196–202.

²⁹ Zhang Y, Zhang X, Liu L, et al. Is a systolic blood pressure target ,140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of fi ndings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011;32:1500–1508.

³⁰ The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575–1585.

Sin embargo, a pesar de los resultados antes mencionados, en líneas generales, se sigue recomendando valores \leq a 130/80 mmHg, en casos de diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad de arteria coronaria: post-infarto de miocardio, angina estable e inestable, enfermedad aterosclerótica no coronaria: ACV isquémico, ataque isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal. Considerando los scores de riesgo establecidos por el estudio Framingham con un 10 % o más de diez años de riesgo para enfermedad coronaria fatal y no fatal por infarto, y en pacientes con disfunción ventricular izquierda, el objetivo en estos casos es lograr una presión arterial igual a 120/80 mmHg+

Se debe prescribir (por escrito) a todos los pacientes, las indicaciones de cambio de estilo de vida, sean prehipertensos o hipertensos: dieta, ejercicio, y cambios de hábito tales como dejar de fumar etc. Tener en cuenta que estas indicaciones no farmacológicas no deben reemplazar los tratamientos con medicamentos, en los casos de establecerse valores permanentes de hipertensión arterial y en especial en aquellos con factores de riesgo cardiovasculares. Lo que se procura establecer es la disminución de la morbimortalidad donde la hipertensión arterial es un factor de riesgo muy importante

Los Objetivos terapéuticos son:

1. Reducir la morbimortalidad de origen cardiovascular
2. Reducir la presión arterial diastólica por debajo de 90 mmHg, y la sistólica por debajo de 140 mmHg
3. Prevenir las complicaciones renales y cerebrales.

DECISIÓN TERAPÉUTICA

Establecidos los objetivos terapéuticos, se debe tomar la decisión de cómo tratar al paciente:

- 1- Con tratamiento no farmacológico (medidas higiénico dietéticas),
- 2- Tratamiento no farmacológico mas tratamiento farmacológico.
- 3- Derivación del paciente.

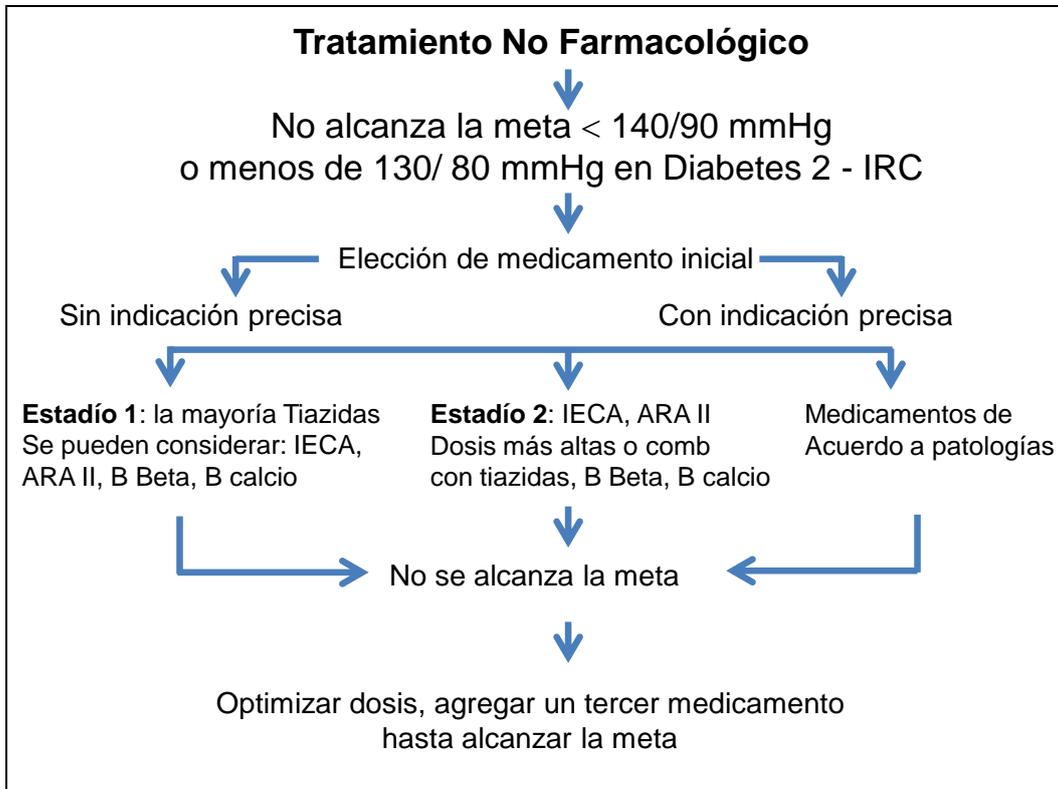
El plan de tratamiento para la hipertensión arterial debe incluir medidas que contribuyan a reducir o prevenir otros factores de riesgo que en general están acompañando al paciente hipertenso como: obesidad, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, exceso en el consumo de sal, cigarrillo y consumo de alcohol.

La pérdida de peso y el ejercicio regular aeróbico, reducen los niveles de presión arterial. La coexistencia de hipertensión y diabetes tipo 2 es muy frecuente, incluso la resistencia a la insulina puede cumplir un rol importante en el desarrollo de la hipertensión.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Cambios de Estilo de Vida

Indicaciones	Recomendaciones	Disminución PA (mmHg)
Bajar de peso	IMC de 18.5 a 24.9	5-20 mmHg cada 10 Kg
Dieta Dash	Vegetales, frutas, lácteos descremados, ↓ de grasa saturada y total	8 – 14 mmHg
Dieta Hiposódica	No más de 5-6 g/ día de Cloruro de sodio (ClNa)	2 – 8 mmHg
Actividad Física	Actividad aeróbica regular 30` de caminata/día	4 – 9 mmHg
Moderador Alcohol	Varones 30 ml/ día Mujeres < 30 ml/ día	2 – 4 mmHg
Tabaquismo	No fumar	



FARMACOS DE UTILIZACION EN LA HIPERTENSION ARTERIAL

Las medidas generales recomendadas para el inicio del tratamiento de la presión arterial esencial, por la mayoría de las guías terapéuticas³¹⁻³², (nosotros en ésta presentación utilizaremos básicamente información del Formulario Terapéutico Nacional-COMRA-undécima Edición-año 2010) que incluyen los siguientes aspectos:

1. En los adultos mayores de 18 años es necesario medir los valores de presión arterial, por lo menos una vez cada cinco años, y por encima de 55 años una vez por año. y si los valores están entre 135-139/ 85-89 mmHg o mayores, medir una vez por año, o cuando se considere necesario.
2. Si los valores superan 140/90 mmHg, disminuir la ingesta de sal, si es necesario disminuir el peso, tabaco y alcohol e incrementar la actividad física.
3. Si los valores se mantienen por encima de 140/90 mmHg, prescribir un medicamento antihipertensivo, de acuerdo al tipo de paciente, y tratar los

³¹ The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560

³² Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007 Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

factores de riesgo existentes: diabetes, daño cerebrovascular, daño cardíaco o renal.

4. El objetivo final luego de indicar las medidas no farmacológicas y farmacológicas es alcanzar un nivel de presión arterial por debajo de 140/90 mmHg. En los diabéticos las exigencias son mayores y los valores deben encontrarse menores a 130/80 mmHg, y en nefropatía con proteinuria en 125/75 mmHg³³⁻³⁴

El tratamiento de hipertensos siempre comenzará por la prescripción no farmacológica, y cuando corresponda la medicación farmacológica, dependiendo del tipo de paciente, edad, estadio de la enfermedad, coexistencia de otras patologías y factores de riesgo presentes. A partir de todas estas determinantes, se elegirán los medicamentos de primera línea, que hayan demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados randomizados, meta-análisis o revisiones sistemáticas, con evidencias en la disminución de la morbimortalidad.

La iniciación del tratamiento antihipertensivo ha sido empírica, teniendo en cuenta su capacidad en el control de la hipertensión, ya que los medicamentos disponibles poseen la misma eficacia. Sin embargo los distintos grupos farmacológicos presentan ventajas o desventajas dependiendo de las características de cada paciente y al riesgo que se someten con el tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Diuréticos:** hidroclorotiazida, clortalidona
- **Bloqueantes beta:** propranolol, carvedilol, atenolol, labetalol
- **Bloqueantes cálcicos:** verapamilo, diltiazem, nifedipina, amlodipina
- **Inhibidores del sistema renino – angiotensina:** enalapril, lisinopril
- **Antagonistas de los receptores angiotensina II:** losartan

³³ Kaplan N. Clinical Hypertension. Seventh Edition by Williams and Wilkins. 1999

³⁴ The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560

DIURETICOS

HIDROCLOROTIAZIDA - CLORTALIDONA

GRUPO FARMACOLÓGICO – FARMACODINAMIA: Las tiazidas (benzotiadiazinas) representadas por hidroclorotiazida y ciertos grupos con estructuras similares como clortalidona, indapamida, metolazona entre otras.

Son medicamentos utilizados para el tratamiento del edema e hipertensión. Su acción se manifiesta en la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro a nivel del túbulo contorneado distal, aumentando la natriuresis en un 5%. Incrementa la excreción de potasio y magnesio, y en menor medida de bicarbonato. En los tratamientos crónicos conduce a una disminución de calcio por la orina. Produciendo hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Puede no ser efectiva en pacientes con severa insuficiencia renal, reduciendo la función renal.

INDICACIONES –EFICACIA: La hidroclorotiazida y la clortalidona, pertenecen al grupo farmacológico más utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial moderada –alta, estos agentes reducen la presión arterial cuando son utilizados como monoterapia y aumentan la eficacia cuando se asocian a otros medicamentos antihipertensivos reduciendo la morbimortalidad de los pacientes hipertensos³⁵

La eficacia de los diuréticos a dosis bajas para disminuir la presión y prevenir complicaciones, ha sido demostrado en el ensayo clínico Allhat^{36- 37}, en este ensayo clínico controlado, compara cuatro clases de medicamentos, en pacientes con hipertensión arterial y por lo menos un factor de riesgo cardiovascular agregado. Clortalidona (diurético), amlodipina (bloqueante cálcico) y lisinopril (inhibidor de la enzima convertidora), demostraron ser similares para el riesgo de muerte por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no fatal. Las tiazidas fueron superiores a lisinopril, amlodipina y doxazocina (bloqueante alfa), en prevenir efectos adversos cardiovasculares

³⁵ Michael E. Ernst and Marvin Moser. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. N Engl J Med 2009;361:2153-64

³⁶ Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-2997

³⁷ Appel I J. The verdict from ALLHAT-tiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension JAMA 2002;288(23):3039-3042

- La amlodipina aumentó el riesgo de insuficiencia cardíaca (10.2 vs 7.7 %, RR 1,38, IC 95 % 1,25-1,52)
- Lisinopril produjo mayores tasas de complicaciones cardiovasculares (33.3 vs 30.9 %, RR 1.10), Accidentes cerebrovascular (6.3 vs 5.6 %, RR 1.15), insuficiencia cardíaca (8,7 vs 7,7 %, RR 1,19)
- Doxazocina, bloqueante alfa-1 aumento el riesgo de insuficiencia cardíaca (8.1 vs 4.5 %, RR 2.04 a cuatro años, lo que llevó a la suspensión de esta rama del estudio.
- Las conclusiones finales son que las tiazidas son medicamentos de primera línea, para la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial. También están indicados en pacientes con edema e insuficiencia cardíaca, y muy especialmente en pacientes de más de 60 años³⁸

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: Los diuréticos tiazídicos producen una serie de disturbios metabólicos, dependientes de la dosis utilizadas (50 mg o más), a dosis bajas 12.5 mg/día resultan eficaces como antihipertensivos y los efectos adversos son mucho menores. Se observa hiperglucemia en pacientes diabéticos. Hiperuricemia y precipitación de ataque de gota. La hipokalemia intensifica la acción tóxica de los glucósidos cardíacos con la producción de arritmias cardíacas. En pacientes cirróticos se intensifica la hipokalemia. La hiponatremia puede ocurrir en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva agravada por la restricción de ingesta de sal. Aumentos en la concentración de lípidos sanguíneos se ha observado, aunque su significancia clínica no es clara. Los signos de desbalance electrolítico se manifiestan por sequedad de boca, sed, debilidad muscular, calambres, oliguria y trastornos gastrointestinales. Otros efectos adversos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, constipación, dolor de cabeza, insomnio, hipotensión postural, visión amarilla. Reacciones de hipersensibilidad incluyen rash, neumonitis pulmonar, discrasias sanguíneas.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Poseen buena absorción por vía oral con una biodisponibilidad de 65-75%, alcanzan los efectos máximos a las 6 horas, persistiendo por 12 horas. Se distribuyen por todos los líquidos corporales. Atraviesan placenta y se eliminan en leche materna. Se excreta en túbulo proximal renal, donde compiten con otros ácidos (úrico). Su vida media es de 2.5 horas.

CONTRAINDICACIONES – INTERACCIONES: Las tiazidas están contraindicadas en insuficiencia renal con filtrado glomerular igual o menor a 30 ml/min, y en insuficiencia

³⁸ 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for management of Hypertension. Guidelines subcommittee. J Hypertens 1999(2):151-183

hepática. Indicadas concomitantes con digitálicos aumentan la toxicidad cardíaca. Puede aumentar los requerimientos de insulina en diabéticos. Potencia la acción de otros antihipertensivos como IECA, bloqueantes cálcicos, bloqueantes beta, clonidina y alfametil dopa, siendo esta una indicación terapéutica importante. Se neutralizan los efectos diuréticos y su acción antihipertensiva con el uso concomitante de AINES y estrógenos. El efecto natriurético también se ve disminuido con el uso conjunto de anfotericina B, ACTH y corticoides. Con amiodarona un efecto arritmógeno asociado a hipopotasemia. Con IMAO se potencian los efectos diuréticos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: En el embarazo es considerado su uso en categoría B de riesgo. El medicamento se distribuye en leche materna, su uso en madres amamantando y sus efectos no han sido establecidos. Pueden ser utilizadas en pacientes pediátricos en dosis de 1mg/Kg día (Hidroclorotiazida). En pacientes mayores de 60 años, en general requieren dosis menores, ya que son más sensibles al efecto diurético, el exceso predispone a hipotensión ortostática, deshidratación, hipovolemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hipokalemia.

POSOLOGÍA: Hipertensos: adultos dosis de 25-50 mg día de comienzo, disminuir hasta 12,5 mg si fuera conveniente. Edema: 25 mg hasta 200 mg día si fuera necesario, las dosis de mantenimiento son de 25 a 100 mg día. Niños de más de seis meses 1mg/Kg día.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 25 mg/día:

Precio mínimo: \$23.50 por 30 días.

Precio máximo: \$97.50 por 30 días.

BETA BLOQUENTES

PROPRANOLOL

Las evidencias disponibles no apoyan el uso de bloqueantes beta como medicamentos de primera línea en la hipertensión arterial³⁹, salvo en condiciones especiales como hipertensos jóvenes con aumento en la liberación anormal de catecolaminas que se manifiesta por taquicardia. La razón de no ser indicadas en primera línea, es soportada por el efecto muy débil en la reducción de accidentes cerebro vasculares, y una falta de respuesta en enfermedad coronaria, cuando se compara contra placebo o

³⁹ Alberto Ranieri De Caterina, MD*, and Antonio Maria Leone, MDWhy β -Blockers Should Not Be Used as First Choice in Uncomplicated Hypertension Am J Cardiol 2010;105:1433–1438)

no tratamiento, y aún en muchos casos los resultado resultan peores, cuando son comparados con el uso de bloqueantes cálcicos, IECA o tiazidas, sin embargo es importante señalar que en la mayoría de los ensayos analizados el bloqueante beta utilizado (en el 75%) fue atenolol, por lo tanto también debemos considerar que las acciones de los bloqueantes beta pueden ser diferentes de acuerdo al sub tipo estudiado, con efectos diferenciales de acuerdo a la población de pacientes jóvenes o de mayor edad.

GRUPO FARMACOLÓGICO- FARMACODINAMIA: El efecto antihipertensivo se supone ocurre por bloqueo de los receptores adrenérgicos con disminución del volumen cardíaco, disminución de la liberación de renina y descenso del flujo simpático en SNC. Su acción antianginosa se manifiesta por disminución del consumo de oxígeno por parte del musculo cardíaco , y su acción antiarrítmica por bloquear y prevenir el aumento del ritmo cardíaco inducido especialmente por el ejercicio, también disminuye la contractilidad, y la conductibilidad senoauricular y nódulo aurículo-ventricular . Ejerce una acción profiláctica antimigraña inhibiendo la vasodilatación⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴². Una importante acción es la de prevenir y reducir el riesgo de mortalidad después del infarto de miocardio⁴³. Sin embargo por la actividad bloqueante beta sin bloqueo alfa, ocasiona vasoconstricción periférica y aumento de la resistencia periférica⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷

INDICACIONES – EFICACIA: Hipertensión arterial: La publicación de algunas revisiones sistemáticas ha puesto en duda la eficacia de este grupo de fármacos frente a otros grupos de antihipertensivos y han sido cuestionados como primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴⁸. Estos artículos han sido la causa de que estos fármacos hayan sido excluidos de algunas guías de práctica clínica, o se les haya considerado como tratamientos de segunda línea. Este cuestionamiento está basado en el resultado de distintos meta-análisis que muestran la inferioridad de betabloqueantes, especialmente atenolol, para prevenir eventos cardiovasculares, en especial el ACV en ancianos⁴⁰⁻⁴¹. Por lo tanto se recomienda mantener el grupo de fármacos como de elección en los pacientes hipertensos con diferentes co

⁴⁰ Messerly F. Are Beta blockers efficacious as first line therapy in the elderly JAMA 1998; 279:23/1903- 1908.

⁴¹ Lindholm L should Beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension Lancet 2005; 366:1545-53

⁴² Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of aClinical Practice Guideline From the American College ofPhysicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for ThoracicSurgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society ofThoracic SurgeonsAnn Intern Med. 2012;157:735-743

⁴³ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)European Heart Journal Advance Access published September 11, 2012

⁴⁴ 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2012;126:00-00

⁴⁵ Lip G Atrial Fibrillation Lancet 2012; 379: 648-61

⁴⁶ Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, et al. for the Spanish VaricealBleeding Study Group. Propranolol plus placebo versus Propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first varicealbleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-6

⁴⁷ Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure:Part II. Complications and Treatment. *Am Fam Physician* 2006;74:767-76

⁴⁸ Alberto Ranieri De Caterina, MD*, and Antonio Maria Leone, MDWhy β -Blockers Should Not Be Used as First Choice inUncomplicated Hypertension *Am J Cardiol* 2010;105:1433–1438)

morbilidades que ameritan el uso de BB como ser: cardíacas, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, o no cardíacas como temblor esencial, hipertiroidismo o migraña¹

No debe emplearse como monoterapia en pacientes con angina vaso espástica ya que puede empeorar la patología⁴. En infarto agudo de miocardio, los beta bloqueantes reducen la mortalidad y el riesgo de muerte súbita. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, luego de la estabilización clínica del paciente y mantenerse en forma indefinida⁴⁹. Angina inestable: reducen los síntomas y el riesgo de progresión a formas más severas⁵⁰ Arritmias cardíacas. Fibrilación auricular, para controlar la frecuencia cardíaca sobre todo en la forma aguda, donde más tiene que ver el exceso de catecolaminas. En fibrilación auricular crónica se prefieren el beta bloqueante reservando bloqueantes del calcio ante intolerancia para control de frecuencia cardíaca.

Taquicardias reflejas por el uso de vasodilatadores, hidralazina, nitritos, etc. Taquiarritmias por feocromocitoma, hipertiroidismo. Taquicardia paroxística supraventricular (ver verapamilo) y en taquicardia recurrente ventricular por stress. Taquicardias auriculares o ventriculares acompañadas de prolapso de válvula mitral.

Hipertensión portal: son de utilidad en prevención primaria en pacientes con várices esofágicas demostradas por endoscopia ya que reducen el riesgo de sangrado⁵¹⁻⁵².

Abstinencia alcohólica. Hipertiroidismo, como tratamiento sintomático logra mejorar los síntomas derivados del exceso de catecolaminas. Síndrome de supresión de benzodiazepinas y como ansiolítico al suprimir los efectos de las catecolaminas.

Tratamiento del temblor esencial y del hipertiroidismo. Disquinesia tardía (por el uso de neurolépticos). Profilaxis de la migraña.⁵³

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS: Pueden ocasionar bradicardia y no es conveniente administrar un beta bloqueante a un paciente con una frecuencia cardíaca < 55 por minuto. Por su efecto inotrópico negativo puede precipitar una insuficiencia cardíaca. En enfermos con trastornos de conducción AV puede producir disociación y paro cardíaco (más riesgo si está asociado a digital). Puede producir síndrome de supresión si se suspende bruscamente, (siempre suspender el tratamiento muy lentamente disminuyendo la dosis en forma espaciada), con aparición de angina, infarto o hipertensión arterial. Aumenta la resistencia en las vías aéreas y desencadena asma o empeoramiento del EPOC en las formas severas. En diabéticos puede aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina o enmascarar la crisis hipoglucémica. Puede producir o agravar la impotencia sexual. En SNC: depresión,

⁴⁹ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal Advance Access published September 11, 2012

⁵⁰ 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2012;126:00-00

⁵¹ Michel T. Tratamiento de la isquemia del miocardio. En: Brunton L., Lazo J, Parker K.(editores) Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Colombia: McGraw-Hill- Interamericana; 2007.p.823-844.

⁵² Guadalupe Garcia-Tsao, M.D., and Jaime Bosch, M.D. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis *N Engl J Med* 2010; 362:823-32

⁵³ Alberto Ranieri De Caterina, MD*, and Antonio Maria Leone, MD Why β -Blockers Should Not Be Used as First Choice in Uncomplicated Hypertension *Am J Cardiol* 2010;105:1433–1438)

letargo o parestesias por ser liposoluble. En el embarazo y lactancia: hipotensión, bradicardia o hipoglucemia fetal. Puede ocasionar constipación.

CONVENIENCIA – FARMACOCINÉTICA: Se absorbe completamente en el tracto GI, especialmente cuando se administra conjuntamente con alimentos. Se une más del 90% a proteínas plasmáticas. Posee un gran primer paso hepático, por lo tanto hay que ajustar siempre la dosis, el fenómeno de primer paso limita su biodisponibilidad oral a un 30%. Se excreta entre el 95 a 99% en forma de metabolitos por vía urinaria. La vida media es de 4 hs. Por su liposolubilidad tiene buen pasaje al SNC.

CONTRAINDICACIONES –PRECAUCIONES: Contraindicado en pacientes con asma bronquial, bradicardia sinusal o con bloqueo auriculo ventricular, Insuficiencia cardíaca. Se debe tener especial precaución en la retirada brusca de estos fármacos, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, primer grado de bloqueo AV, hipertensión portal (riesgo de deterioro de función hepática) miastenia gravis. Están contraindicados en pacientes con bloqueo AV (de 2º y tercer grado), insuficiencia cardíaca descompensada, shock cardiogénico, angina de Prinzmetal, bradicardia intensa, síndrome del nodo sinusal, enfermedad arterial periférica severa, feocromocitoma, asma, embarazo y lactancia⁵⁴⁻⁵⁵ categoría C de riesgo, no se recomienda durante la lactancia

INTERACCIONES: Impide su absorción los antiácidos, pueden antagonizar sus acciones: atropina, tricíclicos, antidepresivos, y medicamentos con efecto anticolinérgico. Utilizar con suma precaución con bloqueantes cálcicos especialmente verapamilo, pueden potenciar la depresión del músculo cardíaco. Con adrenalina o noradrenalina vasoconstricción. Los AINEs antagonizan los efectos hipotensores del bloqueante beta.

POSOLÓGIA-DOSIS: Hipertensión arterial: Adultos 20-40 mg por vía oral dos veces por día, o 60-80 mg una vez por día, la dosis de mantenimiento es de 160-340 mg/día. Niños 1mg/Kg por vía oral, máximo 16 mg/kg día. Angina de Pecho: comenzar con 10-20 mg día ir aumentando progresivamente, la dosis media final es de 160 a 240 mg día. Migraña 20-80 mg día. Protección después de IM: adultos: 180-240 mg día en tres o cuatro tomas diarias, comenzar entre 5-21 días después del infarto. Estenosis sub-aórtica. 80 a 160 mg día

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 160 mg/día:

Precio mínimo: \$ 33.60 por 30 días.

Precio máximo: \$ 240 por 30 días.

⁵⁴ Michel T. Tratamiento de la isquemia del miocardio. En: Brunton L., Lazo J, Parker K.(editores) Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. Colombia: McGraw-Hill- Interamericana; 2007.p.823-844

⁵⁵ British Medical Association. British National Formulary 2011, 61: 97-105

CARVEDILOL

NOMBRE GENÉRICO: Carvedilol, clasificado como un bloqueador alfa-beta no selectivo.

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: Es un bloqueante alfa-beta con acciones antihipertensivas. El bloqueo beta reduce el volumen minuto cardíaco y la taquicardia. El bloqueo alfa atenúa los efectos presores de las catecolaminas, con vasodilatación y descenso de la resistencia vascular. En la insuficiencia cardíaca se ha demostrado un descenso de la presión sanguínea sistémica, presión arterial pulmonar, presión auricular derecha, resistencia vascular sistémica y ritmo cardíaco, mientras aumenta el índice de volumen sistólico máximo.

INDICACIONES - EFICACIA: En hipertensión arterial se obtiene una presión sistólica estable con dosis iniciales bajas que pueden ser incrementadas al doble. En insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción sistólica está indicado preferentemente con una fracción de eyección menor a 40%⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹. En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los bloqueantes Beta han demostrado que reducen la mortalidad, incluso aún en pacientes con insuficiencia cardíaca severa⁶⁰. Está discutido si se trata éste de un fenómeno de clase, pero los que han demostrado eficacia en insuficiencia cardíaca congestiva son el metoprolol, bisoprolol y carvedilol. Un estudio reciente comparativo demostró que el carvedilol era el más eficaz⁶¹.

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: Sobre el sistema nervioso central puede producir mareos, fatiga, dolor de cabeza, insomnio. El sistema cardiovascular puede agravar la angina de pecho, producir bloqueo auriculoventricular y bradicardia, visión anormal, dolor abdominal, diarrea, melena, náuseas, vómitos, alterar la función renal normal con albuminuria, hematuria e impotencia. Hematológicamente disminuye el tiempo de protrombina. Puede producir púrpura y trombocitopenia. Además puede producir empeoramiento de la insuficiencia cardíaca⁵⁸

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad absoluta del 25 al 35% debido a un significativo primer paso metabólico hepático. Se distribuye a nivel plasmático en forma proporcional con su

⁵⁶ McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the ESC. Eur eart J 2012; 33(14): 1787-847.

⁵⁷ Frishman W. Carvedilol. N Eng J Med 1998;339:1759-65

⁵⁸ Ko D adverse effects of B Blocker therapy for patients with Heart failure Arch: Int. Med. 2004;164:1389

⁵⁹ British Medical Association. British National Formulary beta adrenergic blocking drugs 2011, 61: 97-105

⁶⁰ James M. Brophy, MD, PhD; Lawrence Jo-seph, PhD; and Jean L.Rouleau, b-Blockers in Congestive Heart Failure A Bayesian Meta-Analysis Ann Intern Med. 2001; 134:550-560.

⁶¹ Wilson P Comparison of carvedilol and metoprolol in Heart Failure Lancet 2003; 362:7

administración oral. Su absorción es más lenta cuando se administra con alimentos. Se metaboliza extensamente por oxidación de su anillo aromático y glucuronidación y sulfatación. Se pueden producir tres metabolitos activos con actividad bloqueante beta por demetilación e hidroxilación de su anillo fenol. Se excreta por vía biliar y menos del 2% de la dosis es excretada sin cambios por orina. Se une a proteínas en un 98% y su vida media es de 7 a 10 horas.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Está contraindicado en pacientes clasificados como insuficiencia cardíaca descompensada clase IV. En asma bronquial o condiciones de broncoespasmo. Contraindicado también en bloqueo AV. No está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática.

INTERACCIONES: Utilizar con sumo cuidado conjuntamente con bloqueantes cálcicos, ya que puede trastornar la conducción cardíaca. Puede ocurrir severa bradicardia cuando se usan depletores de catecolaminas como reserpina e inhibidores de la MAO. La cimetidina aumenta la biodisponibilidad del carvedilol. Con la clonidina se puede potenciar los efectos hipotensores. Con digoxina incrementa la concentración de ambas drogas un 15% a nivel plasmático. Con insulina y agentes antidiabéticos orales puede aumentar las propiedades hipoglucémicas.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Se debe discontinuar el tratamiento si el descenso del ritmo cardíaco está por debajo de 55 latidos por minuto. Ser cuidadosos en la observación de retención de líquido, y especial monitoreo en pacientes diabéticos que empeoran la hiperglucemia. Categoría de riesgo para embarazo: C.

POSOLÓGIA-DOSIS: En hipertensión arterial inicialmente 6.25 mg por vía oral, 2 veces al día con los alimentos. Si es necesario después de 7 a 14 días, se puede incrementar la dosis a 12.5 mg dos veces por día. El máximo de dosis admitida es 25 mg dos veces al día. En insuficiencia cardíaca la dosis inicial es 3.125 mg por vía oral 2 veces al día con los alimentos, por 2 semanas. Si es necesario, se incrementa a 6.25 mg dos veces por día por 2 semanas. El máximo de dosis tolerada en pacientes que pesan 85 kg es de 25 mg por vía oral, 2 veces por día.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 25 mg/día:

Precio mínimo: \$45 por 30 días.

Precio máximo: \$397,50 por 30 días.

ATENOLOL

NOMBRE GENÉRICO: atenolol, clasificado como bloqueante Beta.

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: El atenolol reduce la presión sanguínea por bloqueo del receptor adrenérgico Beta. Por lo tanto disminuye el volumen cardíaco por reducir el flujo simpático del sistema nervioso central y por suprimir la liberación de renina. Es un inhibidor del receptor cardíaco Beta-1 con pequeño efecto sobre el receptor Beta-2, especialmente a nivel bronquial y del músculo liso vascular. Acción antianginosa: se puede tratar la angina estable crónica disminuyendo la contractibilidad cardíaca y el ritmo cardíaco (efecto inotrópico y cronotrópico negativo); estos efectos reducen el consumo de oxígeno miocárdico. Los mecanismos por los cuales el atenolol mejora la sobrevida en pacientes con infarto de miocardio son desconocidos.

INDICACIONES - EFICACIA: En pacientes mayores de 60 años hipertensos ha dejado de ser el tratamiento de primera línea, ya que otros antihipertensivos (diuréticos, IECA, bloqueantes cálcicos) son más efectivos en reducir ACV, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular. Puede ser utilizado en pacientes hipertensos jóvenes o con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular⁶²⁻⁶³. El atenolol es eficaz para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular, ya que reduce el pasaje nódulo auriculoventricular. El atenolol sigue siendo el fármaco de elección en la angina estable por reducir la frecuencia cardíaca y la contractilidad que son determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico⁶⁴.

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: Puede producir fatiga, letargia, vértigos, y aumentar la depresión mental. A nivel del sistema cardiovascular: bradicardia e hipotensión, insuficiencia cardíaca y claudicación intermitente, y especialmente cambios en la tolerancia al ejercicio. Boca seca, náuseas y diarrea. Puede aumentar la creatinina y aumentar el nitrógeno no ureico. Hiperglicemia - hipoglucemia. Puede aumentar las fosfatasas alcalinas y elevar la bilirrubina. A nivel respiratorio: broncoespasmo. Trombocitopenia y agranulocitosis.

CONVENIENCIA- FARMACOCINÉTICA: Se absorbe entre el 50 y el 60% por vía oral. Se distribuye por muchos tejidos, excepto sistema nervioso central. Del 5 al 15% se une a proteínas. Posee un mínimo metabolismo y se excreta el 40 al 50% sin cambios en orina. El resto se elimina en heces. En pacientes con función renal normal la vida media es de 6 a 7 horas pero puede aumentar a medida que disminuye la función renal.

⁶² Cruickshank JM. New guidelines on hypertension. Lancet 2006; 368-641

⁶³ Bulletin of the American Heart Association 2006; 19(4): 13-14.

⁶⁴ Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons Ann Intern Med. 2012;157:735-743.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Está contraindicado en pacientes con bradicardia sinusal y en bloqueo cardíaco mayor de 1º grado, en insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico. Por lo tanto no debe utilizarse en insuficiencia cardíaca o con enfermedad broncoespástica. Tampoco en diabetes e hipertiroidismo.

INTERACCIONES: Con agentes antihipertensivos potencia el efecto antihipertensivo. Con insulina o hipoglucemiantes orales es necesario el monitoreo estricto de la glucosa sanguínea. Los efectos antihipertensivos del atenolol pueden antagonizarse cuando se utiliza indometacina - AINES y agentes adrenérgicos alfa, sobre todo con aquellos de venta libre utilizados como medicamentos para el resfrío.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Este medicamento puede ser tomado sin alimentos. Se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Nunca se debe suprimir bruscamente el tratamiento ya que puede precipitar un infarto de miocardio o aumentar la angina de pecho. Clasificado como categoría C de riesgo para el embarazo.

POSOLOGÍA-DOSIS: En hipertensión adultos: inicialmente entre 25 a 50 mg por vía oral una dosis diaria. El máximo de dosis recomendado es de 100 mg/día. En angina de pecho estable crónica: inicialmente 50 mg por vía oral una vez por día. Se puede aumentar a 100 mg por día luego de 7 días. Máximo tolerado de dosis: 200 mg/día. Reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con infarto de miocardio agudo. Adultos: 5 mg intravenosos en 5 minutos seguido por otros 5 mg 10 minutos después. Luego iniciar tratamiento oral 50 mg, 10 minutos después de finalizada la dosis intravenosa. Seguir con 50 mg por vía oral 12 horas después. Continuar con 100 mg por vía oral diarios.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 50 mg/día:

Precio máximo: \$70,50 por 30 días

Precio mínima: \$12,00 por 30 días

LABETALOL

NOMBRE GENÉRICO: labetalol.

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: Es un inhibidor de catecolaminas a nivel de los receptores postsinápticos alfa y beta. El medicamento posee efectos vasodilatadores y acción antihipertensiva. La potencia bloqueante beta es de 3 a 7 veces mayor que la actividad alfa, además de poseer una actividad agonista beta-2 intrínseca que contribuye al efecto vasodilatador. A diferencia de otros betabloqueantes no reduce la filtración glomerular ni el flujo renal.

INDICACIONES-EFICACIA: Indicada en el tratamiento de la hipertensión arterial⁶⁵, en la crisis hipertensiva por administración intravenosa. Inducción de la hipotensión controlada con anestesia para prevenir la hemorragia durante la cirugía; en general combinada con halotano por vía intravenosa o con otros anestésicos. Es recomendado el labetalol en hipertensión severa durante el embarazo, aunque la eficacia y seguridad de la nifedipina oral puede tener mejores resultados⁶⁶⁻⁶⁷.

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: En sistema nervioso central puede producir pesadillas, dolor de cabeza, parestesias. En sistema cardiovascular: hipotensión ortostática; puede producir arritmias ventriculares, disfunción sexual y retención urinaria, miopatía tóxica. A nivel respiratorio puede producir broncoespasmo⁶⁸.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: La absorción oral es alta (90-100%), sin embargo posee un primer paso hepático muy alto y solamente el 25% de la dosis oral alcanza la circulación sistémica sin cambios. Alrededor del 50% se une a proteínas. Se metaboliza extensivamente en el hígado y posiblemente en la mucosa gastrointestinal. Solamente el 5% de la dosis es excretada en orina; el resto es excretado como metabolito en orina y en heces. La vida media en plasma es de 5 horas y media después de su administración intravenosa, y de 6 a 8 horas después de su administración oral.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Contraindicado en asma bronquial, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y severa bradicardia. Utilizar con precaución en insuficiencia hepática, bronquitis crónica y enfisema. En hombres se ha manifestado impotencia y fracaso de la eyaculación.

INTERACCIONES: Antagoniza los medicamentos que producen broncodilatación. La cimetidina puede incrementar la biodisponibilidad oral del labetalol, y el labetalol potencia los efectos antihipertensivos de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. En anestesia con halotano puede hacer sinergia en la depresión miocárdica. El labetalol puede anular el reflejo taquicárdico de la nitroglicerina. Puede producir temblor cuando se usa conjuntamente con antidepresivos tricíclicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Clasificada como categoría C de riesgo en embarazo. A diferencia de otros bloqueantes Beta, el labetalol no disminuye el ritmo

⁶⁵ Mc Gill JB. Optimal use of beta-blockers in high-risk hypertension: a guide to dosing equivalence. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Jun 1; 6:363-72. Review.

⁶⁶ Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *P.BJOG.* 2015 Jun 26. doi: 10.1111/1471-0528.13463.

⁶⁷ Magee LA, Namouz-Haddad S, Cao V et al. Labetalol for hypertension in pregnancy. *Expert opin drug saf.* 2015; 14(3): 453-61

⁶⁸ Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ et al. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2014 Apr; 145(4):779-86. Review.

cardíaco en reposo y el volumen minuto cardíaco. Su dosis debe ser reducida en insuficiencia hepática o en insuficiencia renal severa.

POSOLÓGIA-DOSIS: En hipertensión en adultos: 100 mg por vía oral (puede asociarse a diuréticos). La dosis de mantenimiento es de 200 a 600 mg. En hipertensión severa y en emergentología se pueden utilizar las dosis máximas por vía intravenosa en dosis de 20 a 80 mg, las que pueden repetirse a los 10 minutos. Para controlar la hipotensión durante la anestesia se utiliza labetalol a 30 mg intravenoso en bolo, lento.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 200 mg/día

Precio máximo ampollas: \$9,99. Precio mínimo ampollas: \$5,40

Precio máximo comprimidos: \$270 por 30 días

Precio mínimo comprimidos: \$222 por 30 días.

BLOQUEANTES CALCICOS

Los bloqueantes cálcicos son fármacos que inhiben el flujo de iones de calcio a través de la membrana celular e interfieren el proceso electromecánico de excitación-contracción a nivel del sistema vascular o del propio músculo cardíaco. Los bloqueantes cálcicos difieren por su acción sobre distintos sitios, y así podemos diferenciar verapamilo y diltiazem, de los derivados dihidropiridínicos: amlodipina, nifedipina, nimodipina y felodipina. Verapamilo y diltiazem están contraindicados en insuficiencia cardíaca por su marcada acción depresora del músculo cardíaco. El verapamilo es indicado en angina, hipertensión arterial y arritmias cardíacas. En cambio los derivados dihidropiridínicos tienen principal acción sobre la dilatación del músculo liso arterial: coronario y periférico, y menor acción sobre el músculo cardíaco y con muy poca acción antiarrítmica; rara vez pueden producir una insuficiencia cardíaca. La nifedipina de acción rápida está contraindicada debido a su más intensa vasodilatación que puede desencadenar un cuadro de angina pectoris e incluso un infarto de miocardio a causa de la taquicardia refleja que produce. La nimodipina es un relajante muscular liso preferentemente sobre arterias cerebrales, y sólo debe utilizarse en espasmo cerebral seguido de hemorragia subaracnoidea por aneurisma cerebral. El diltiazem es efectivo en angina pectoris y la formulación de acción prolongada en hipertensión arterial; posee un efecto inotrópico negativo inferior al verapamilo. De cualquier manera no se debe asociar o utilizarse con sumo cuidado con bloqueantes beta.

VERAPAMILO

NOMBRE GENERICO: Verapamilo, sal hidrocloclorhídrica.

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: Los síntomas de angina inestable y estable⁶⁹, pueden ser mejorados, teniendo en cuenta la capacidad del verapamilo en reducir, en reposo como en ejercicio el consumo de oxígeno en relación a las demandas del trabajo cardíaco, considerando los efectos inotrópicos negativos del medicamento, reducción del ritmo cardíaco y la vasodilatación coronaria y arterial periférica con disminución de la post-carga. Por los mecanismos de acción propuestos produce hipotensión arterial, que a su vez por el efecto inotrópico negativo mencionado impide la acción refleja de taquicardia que podría conducir a una respuesta hipertensora. Su acción antiarrítmica se manifiesta por sus efectos sobre los nódulos auricular y especialmente aurículo ventricular, enlenteciendo la conducción auriculo-ventricular, y reduciendo el ritmo ventricular (bradicardia) especialmente en las taquiarritmias auriculares, bloqueando la re-entrada de los impulsos eléctricos en la arritmias supraventriculares paroxísticas. Disminuye la frecuencia cardíaca entre 10 a 15 % y prologa el espacio P-R (período refractario)

INDICACIONES-EFICACIA: Está indicado en la angina variante de Prinzmetal, angina inestable y angina estable crónica⁷⁰. Indicado en fibrilación y aleteo auricular En taquicardia paroxística supraventricular como alternativa a la adenosina⁷¹. Es eficaz en hipertensión arterial y cardiopatía isquémica⁷²

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: En sistema nervioso central puede producir astenia, dolores de cabeza y somnolencia. Puede precipitar una insuficiencia cardíaca con bloqueo auriculoventricular y bradicardia, asistolia ventricular y precipitar una fibrilación ventricular. La insuficiencia cardíaca puede conducir a edema pulmonar. A nivel GI: náuseas y constipación. Se ha observado elevación de enzimas hepáticas. En piel puede producir rash. En pacientes con enfermedad del seno se puede producir severa hipotensión e hipotensión ortostática.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Se absorbe rápidamente por vía oral pero debido al primer paso hepático alcanza solamente un 20 a un 35% en el sistema circulatorio. Alrededor de 90% circula unido a proteínas plasmáticas. Su metabolismo es hepático y es excretado en orina como metabolitos activos y en proporción menor,

⁶⁹ Cucherat M, Borer JS . Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. Am J Ther. 2012 Jul;19(4):269-80

⁷⁰ Jia Y, Leung SW BMJ):e005453. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005453. Drug efficacy in treating stable angina pectoris: a protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials. Open. 2014 Jun 19;4(6):e005453

⁷¹ Etie nne Delacrétaz MD. Supraventricular Tachicardia. N.Engl J of Med 2006; 354:1039-1051

⁷² Pepine C, Handberg G, Cooper R et al. Calcium antagonist vs non Calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease JAMA 2003;290:2805

sin cambios, con una vida media de eliminación de 6 a 12 horas. Comienza a actuar en 30 a 60% y su vida media es de 4,5 a 12 horas.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Contraindicado en pacientes que posee un bloqueo AV o enfermedad o síndrome del seno. En pacientes con severa disfunción ventricular o shock cardiogénico. Ser cuidadosos en su uso y modificar su dosis en pacientes con alteraciones hepáticas y renales.

INTERACCIONES: El verapamilo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, glucósidos cardíacos y ciclosporina. Unido a otros betabloqueantes puede desencadenar una insuficiencia cardíaca. En pacientes depresivos con litio es necesario realizar un estrecho monitoreo. La rifampicina puede disminuir la biodisponibilidad oral de verapamilo. Siempre se aumenta su absorción cuando se ingiere conjuntamente con alimentos. El verapamilo puede prolongar la intoxicación por alcohol.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Especialmente reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal, y en especial en pacientes con función cardíaca severa alterada. Determinar la dosis óptima si se está usando concomitantemente con betabloqueantes. En embarazo: categoría C de riesgo.

POSOLÓGIA-DOSIS: Por vía intravenosa adultos con taquicardia paroxística supraventricular: 5 a 10 mg durante no menos de 2 minutos. Se puede volver a repetir la dosis antes de los 30 minutos. Por vía oral adultos: 80-360 mg diarios en dos o tres dosis. Las formas de liberación lenta se administran una vez al día en dosis según patología de 120 a 480 mg/día.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 120 mg/día:

Precio mínimo: \$ 93.60 por 30 días.

Precio máximo: \$ 234 por 30 días.

DILTIAZEM

NOMBRE GENERICO: diltiazem en sal hidroclohidrica

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: Es un bloqueante de canales de calcio dependientes de voltaje. Disminuye la contractilidad miocárdica en menor medida que el verapamilo. Reduce la frecuencia cardíaca por acción sobre el nódulo sinusal y enlentece la conducción en el nódulo auriculoventricular prolongando su

período refractario⁷³. Posee un efecto vasodilatador periférico menor que la nifedipina⁷⁴. El diltiazem, al bloquear los canales de calcio cardíacos, disminuye la frecuencia y al bloquear el nódulo AV aumenta la refractariedad, bases fisiológicas para el uso de este fármaco en arritmias supraventriculares con reentrada auriculoventricular⁷⁵.

INDICACIONES-EFICACIA: Los antagonistas del calcio fueron introducidos para el tratamiento de la hipertensión en el año 1980, y luego utilizados en varios otros desórdenes patológicos. Así son seguros y efectivos en la hipertensión en pacientes diabéticos, y tanto el diltiazem como el verapamilo poseen más ventajas que los derivados dihidropiridínicos en pacientes post infarto y en nefropatía diabética. Tienen una especial indicación en la angina pectoris estable con hipertensión arterial⁷⁶. El diltiazem resultó ser muy efectivo en alcanzar en un plazo breve el control del ritmo cardíaco. Virtualmente sin efectos adversos, especialmente donde los betabloqueantes estaban contraindicados o eran inefectivos. Teniendo en cuenta estos mecanismos, el diltiazem es medicamento de primera elección para la taquicardia sinusal⁷⁷. Los bloqueantes de calcio, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) han sido agentes importantes para el manejo de la hipertensión esencial. En varios estudios se ha demostrado que reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a hipertensión no controlada, incluyendo ACV; sin embargo son menos efectivos que los IECA y los diuréticos en prevenir la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio⁷⁸.

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: En sistema nervioso central produce generalmente astenia, somnolencia, dolor de cabeza. En sistema cardiovascular bradicardia e hipotensión y anormalidades de la conducción. Bloqueo AV puede conducir a insuficiencia cardíaca y anormalidades electrocardiográficas. A nivel GI náuseas y constipación. Puede producir rash cutáneo.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Alrededor del 80% de la dosis se absorbe muy rápidamente en el tracto GI, pero alrededor del 40% de la droga lleva efectivamente al sistema circulatorio teniendo en cuenta su primer paso hepático. Del 70 al 85% el medicamento circula en sangre unido a proteínas sanguíneas. Se metaboliza en el hígado y se excreta el 35% en orina y el 65% por vía biliar como droga sin cambio y metabolitos activos e inactivos. Posee una vida media de

⁷³ Falk RH Medical Progress: Atrial Fibrillation. N Engl J. Med 2001; 344(14): 1067-1078.

⁷⁴ Abernethy DR, Schwartz JB. Drug Therapy: Calcium-Antagonist Drugs. N Engl J. Med 1999; 341(19): 1447-1457

⁷⁵ Martindale JL¹, de Souza IS, Silverberg M, et al. Beta Blockers versus calcium channel blockers for acute rate control of atrial fibrillation with rapid ventricular response: a systematic review. Eur J Emerg Med. 2015 Jun; 22(3):150-4.

⁷⁶ Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Prog cardiovasc dis. 2004; 47 (1): 34-57

⁷⁷ Gabrielli A, Gallagher TJ, Caruso LJ et al. Diltiazem to treat sinus tachycardia in critically ill patients: E4- year experience. Crit. Care Med 2001; 10: 1874-1879

⁷⁸ Basile J. The rol of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension. J Clin Hipertens 2004; 11: 621-629

eliminación de 3-9 horas. Su acción comienza en 30 minutos y su vida media es de 2 a 5 horas.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: En general las contraindicaciones son similares a las ya presentadas para verapamilo. No se debe administrar con bloqueo AV ni en la enfermedad del seno ni en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda o en personas con hipotensión por debajo de presión sistólica menor de 90 mmHg. Está contraindicado en pacientes con infarto agudo de miocardio y congestión pulmonar.

INTERACCIONES: Los anestésicos en general pueden potenciar sus efectos, al igual que los bloqueantes beta. El diltiazem puede aumentar la concentración sérica de ciclosporina que a su vez puede producir nefrotoxicidad. La cimetidina podría producir elevación plasmática de diltiazem. El diltiazem a su vez puede incrementar los niveles séricos de digoxina.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Clasificado como categoría de riesgo en el embarazo "C". El medicamento se excreta por leche materna, por lo tanto es recomendable no utilizarlo durante este período de lactancia.

POSOLOGÍA-DOSIS: En angina pectoris 60 mg tres veces al día. La dosis final puede incrementarse hasta 360 mg/día. Puede presentarse en comprimidos o en cápsulas

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 180 mg/día:

Precio mínimo: \$ 97.20 por 30 días.

Precio máximo: \$ 253.80 por 30 días.

NIFEDIPINA (de acción prolongada)

NOMBRE GENERICO: Nifedipina

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: La nifedipina produce dilatación sistémica arterial con disminución de la resistencia periférica total y un descenso moderado de la presión sanguínea, con un leve incremento del ritmo cardíaco como resultado del descenso de la pos carga que conduce a un aumento del índice cardíaco. La disminución del consumo de oxígeno y la vasodilatación coronaria le dan valor a su tratamiento en la angina estable. En la angina Prinzmetal la nifedipina inhibe el espasmo arterial. A diferencia de los compuestos no dipiridínicos su actividad antiarrítmica es pobre. Las formas de liberación rápida producen un efecto

vasodilatador brusco que ocasiona una descarga simpática refleja y, por lo tanto, están contraindicadas⁷⁹; las formas de liberación lenta carecen de estos efectos.

INDICACIONES-EFICACIA: Este compuesto que corresponde a los derivados dihidropiridínicos tiene como indicación principal la hipertensión arterial. En varios estudios se ha demostrado que la nifedipina de acción prolongada reduce la morbimortalidad cardiovascular⁸⁰. Al igual que el resto de los bloqueantes de calcio, la nifedipina está recomendada como un fármaco de primera línea, especialmente en ancianos⁸¹⁻⁸²⁻⁸³. Sin embargo, los estudios comparativos no han demostrado que sea más eficaz que la hidroclorotiazida⁸⁴. Durante el embarazo y el post parto la hipertensión severa aumenta el riesgo de ACV, por lo tanto es necesaria la reducción de los valores de hipertensión sistólica y diastólica; el uso de labetalol IV o nifedipina por vía oral (5 a 10 mg) ha demostrado ser eficaz⁸⁵.

SEGURIDAD- EFECTOS ADVERSOS: Produce sueño, leve dolor de cabeza, enrojecimiento facial y nerviosismo. A nivel cardiovascular: hipotensión, palpitaciones, edema periférico. Puede producir insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y edema pulmonar. A nivel de órganos de los sentidos: congestión nasal. Náuseas, diarrea o constipación, hipokalemia, calambres, tos, rash cutáneo y prurito.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Se absorbe el 90% por vía oral pero llega a circulación entre el 65 al 70% de la dosis por poseer primer paso hepático. Del 92 al 98% circula combinado a proteínas plasmáticas. Su metabolismo es hepático y se excreta en orina y heces como metabolitos inactivos. Posee una vida media de 5 a 10 horas.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Contraindicado en personas hipersensibles al medicamento. Uso cuidadoso en ancianos con insuficiencia cardíaca. Uso cuidadoso en pacientes con angina inestable por alta incidencia de infarto de miocardio.

INTERACCIONES: Con bloqueantes beta puede exacerbar una angina, la insuficiencia cardíaca y la hipotensión. La cimetidina disminuye el metabolismo de la nifedipina. Usada conjuntamente con digoxina puede incrementar la concentración en sangre del digital. Con fentanilo puede producir excesiva hipotensión, al igual que con

⁷⁹ Grossman E, Goldbourt U. Meta-analyses of antihypertensive therapy: Are some of them misleading? *Curr Hypertens Rep.* 2001 Oct;3(5):381-6

⁸⁰ Brown M, Palmer C, Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-371

⁸¹ Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000 Sep-Oct; 43(2):171-96

⁸² Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in patients with hypertension: a meta-analysis. *Hypertension.* 1997 Jul;30(1 Pt 1):7-14

⁸³ The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and diagnosis of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413)

⁸⁴ Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet.* 2003 Nov 8; 362(9395):1527-35

⁸⁵ Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R. et al. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015 Junio 26 doi: 10. 1111/1471-0528. 13463

otros agentes hipotensores. Con el jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la droga.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Categoría de riesgo en el embarazo: C. Ser cuidadosos en el uso cuando se cambia de marca. Algunos compuestos no suelen ser equivalentes terapéuticamente por diferencias farmacocinéticas.

POSOLÓGIA-DOSIS: En hipertensión adultos inicialmente 30 a 60 mg por vía oral una vez al día, si es necesario se puede ir ajustando dosis entre 7 a 14 días, dependiendo de la tolerancia y respuesta. Dosis de mantenimiento: 30 mg al día.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 30 mg/día:

Precio mínimo: \$ 40.50 por 30 días.

Precio máximo: \$ 279 por 30 días.

AMLODIPINA

NOMBRE GENERICO: Amlodipina besilato (benzenosulfonato)

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: Es un derivado del grupo de las dihidropiridinas. Como bloqueante cálcico interfiere en el ingreso de iones calcio a la célula actuando sobre los canales lentos de la membrana. Desde este punto de vista su acción es similar a la nifedipina. Es un relajante de la musculatura lisa y vasodilatador periférico arterial, y, al igual que la nifedipina, disminuye la resistencia vascular periférica. Todos estos mecanismos conducen a disminuir la contractilidad cardíaca y las demandas de oxígeno.

INDICACIONES-EFICACIA: Está indicado en pacientes con hipertensión, en angina estable crónica y en angina vasoespástica (Prinzmetal). Los diuréticos tiazídicos han demostrado mayor eficacia que la amlodipina en prevenir la insuficiencia cardíaca⁸⁶⁻⁸⁷. La amlodipina es similar en bajar la presión arterial que a los bloqueantes de receptores de angiotensina, pero es inferior en prevenir la hipertrofia ventricular isquémica y además la amlodipina posee mayores efectos adversos⁸⁸. La amlodipina ha demostrado ser tan eficaz a otros antihipertensivos (atenolol, lisinopril, enalapril, clortalidona, losartán) en la disminución de la presión arterial sistólica y diastólica⁸⁹. La

⁸⁶ Treating essential hypertension. *Prescrire Int.* 2014; 23(150): 215-220

⁸⁷ The Allhat Officers and Coordinators for the Allhat collaborative Research Group "Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor of channel blocker versus diuretic". The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (Allhat). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997

⁸⁸ Xu H, Wang O, Yang M. et al. *J. Hypertense* 2015, June, 33 suppl. 1: e124. 9C. 05: Meta-analysis of amlodipine versus angiotensin receptor blockers on blood pressure, some echocardiographic indicators of left ventricular damage and adverse events in patients with hypertension

⁸⁹ Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *Jam Soc Hypertense* 2014, 8 (5): 340-349

amlodipina ha resultado ser muy eficaz en prevenir riesgos cardiovasculares y cerebrales como ACV, inclusive en pacientes diabéticos o en pacientes con alteraciones renales⁹⁰. La amlodipina no protege contra el aumento de la insuficiencia cardíaca, por el contrario puede agravarla⁹¹. Los bloqueantes cálcicos han demostrado ser eficaces en la angina vasoespástica⁹²⁻⁹³

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: En sistema nervioso central dolor de cabeza, somnolencia y fatiga. Parestesia. A nivel cardiovascular: edema, flushing y palpitaciones. A nivel GI: dolor abdominal y náuseas. Puede producir dolor muscular, disnea, rash cutáneo y prurito.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Por vía oral tiene una biodisponibilidad que va del 64 al 90%. El 93% del medicamento en sangre circula unido a proteínas plasmáticas. Es extensamente metabolizado en hígado y el 90% es convertido a metabolitos inactivos. Posee una vida media de eliminación de 35 a 50 horas. EL 10% puede ser eliminado sin modificaciones por orina. El pico de concentración en plasma después de una dosis se alcanza entre 6 y 12 horas.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Está contraindicado en pacientes hipersensibles al medicamento. Usar con sumo cuidado en pacientes que reciben otros vasodilatadores periféricos, y en aquellos casos con estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática severa. Está contraindicado en shock cardiogénico, en infarto agudo de miocardio, en insuficiencia hepática y en angina inestable.

INTERACCIONES: Este medicamento no está afectado por el jugo de pomelo, que sí aumenta otros bloqueantes cálcicos. Unido a otros hipotensores se potencia su acción. Unido a amiodarona y bloqueantes Beta puede haber un exceso de bradicardia y bloqueo AV. Se puede alterar la tolerancia a la glucosa en diabéticos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Categoría C de riesgo en embarazo.

POSOLÓGIA-DOSIS: Al comienzo del tratamiento 5 mg una vez al día. De ser necesario 10 mg una vez al día. Controlar la dosis en insuficiencia hepática o en aquellos pacientes que reciben otros antihipertensivos. En estos casos la dosis debe ser de 2.5 mg/día.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 10 mg/día:

Precio mínimo: \$ 46 por 30 días.

⁹⁰ Jeffers BW, Robbins J, Bhambri R et al. A systematic review on the efficacy of amlodipine in the treatment of patients with hypertension with concomitant diabetes mellitus and/or renal dysfunction when compared with other classes of antihypertensive indication. *Amjther* 2015, March 3 (PUBMED)

⁹¹ Lee A, Choi HM, Park HJ et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients. Meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J. Intern. Med.* 2014; 29(3): 315-324

⁹² Minatoguchi S. Vasoospastic angina and Ca channel blockers. *Curr. Hypertense Rev.* 2013; 9 (3): 219-223

⁹³ Nishigaki K, Inove Y, Yamanouchi Y et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasoospastic angina. A meta-analysis. *Circ. J.* 2010; 74 (9): 1943-1950

Precio máximo: \$ 337.05 por 30 días.

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.

Los inhibidores de la enzima convertidora actúan inhibiendo la conversión de angiotensina I a angiotensina II. Estos medicamentos son utilizados en todos los grados de insuficiencia cardíaca, generalmente en combinación con diuréticos. Son considerados medicamentos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial porque han demostrado reducir la morbimortalidad a causa de esta enfermedad⁹⁴. Los inhibidores de la enzima convertidora son usados ampliamente en la hipertensión arterial, en un estudio⁹⁵ se observó que no había diferencias de acción sobre algunas variables como mortalidad por todas las causas entre las primeras líneas de antihipertensivos. Sin embargo, las tiazidas eran mejores en insuficiencia cardíaca y ACV. Comparados los efectos entre las primeras líneas de bloqueantes cálcicos versus IECA éstos disminuyen la insuficiencia cardíaca pero se observan aumentos de ACV.

ENALAPRIL

NOMBRE GENERICO: enalaprilato (V.I.), enalapril maleato (V.O.)

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: El enalapril inhibe la enzima convertidora que convierte angiotensina I a angiotensina II; este último es un potente vasoconstrictor. Esta inhibición conduce a un descenso de la resistencia arterial periférica, lo cual conduce a una disminución de la presión arterial y a una disminución de la secreción de aldosterona, por lo cual produce una reducción en el sodio y en la retención acuosa. Posee efectos adicionales al reducir la degradación de las quininas, aumentando los niveles de bradiquininas, lo cual conduce a un aumento de prostaglandinas con un efecto vasodilatador adicional.

INDICACIONES-EFICACIA: Los inhibidores de IECA y los bloqueadores de receptores de angiotensina (ARB) han demostrado poseer una importante reducción de eventos cardiovasculares con descenso de la mortalidad en pacientes hipertensos y en pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2⁹⁶. Los inhibidores de ECA están asociados a la disminución de la retinopatía diabética en cuanto a su progresión y regresión de la enfermedad. Le siguen en esta acción los ARB en cuanto a la

⁹⁴ The Allhat Officers and Coordinators for the Allhat collaborative Research Group "Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor of channel blocker versus diuretic". The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (Allhat). JAMA 2002; 288(23): 2981-2997

⁹⁵ Xue H, Lu Z, Tang WL et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane database syst. Rev. 2015, Jan 11, 1: CD 008170

⁹⁶ Hao G, Wang Z, and Guo R et al. Effects of ACEI /ARB in hypertensive patients with diabetes Mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies. BMC Cardiovasc. Disord 2014; Oct 25, 14: 148

regresión, pero no sobre la progresión de la enfermedad⁹⁷. El enalapril colabora para revertir la hipertrofia ventricular izquierda aunque esta acción es común a todos los antihipertensivos de primera línea⁹⁸.

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: A nivel de sistema nervioso central puede producir vértigo, dolores de cabeza, fatiga, astenia. A nivel cardiovascular: hipotensión especialmente después de la primera dosis, o en pacientes con dieta hiposódica que reciben diuréticos u otros hipotensores. Dolor de pecho y bradicardia. La hiperkalemia se puede precipitar en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos pacientes que están tomando fármacos que interfieren en la eliminación de potasio, como los antialdosterónicos, Betabloqueantes o AINE. A nivel GI: dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. En suero puede elevar el nitrógeno no proteico, creatinina especialmente en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o insuficiencia cardíaca. A nivel sanguíneo: neutropenia y agranulocitosis. A nivel hepático: aumento de los niveles de bilirrubina y enzimas hepáticas. A nivel respiratorio: tos (hasta en un 20%) persistente y seca. Disnea. A nivel de piel: rash cutáneo y en ciertas circunstancias, angioedema (0.1%), independiente de la dosis.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Se absorbe hasta un 60% por vía oral. Se distribuye en el organismo pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza extensamente al metabolito activo enalaprilato. Se excreta el 94% en orina. La vida media del enalapril es de aproximadamente 1.3 horas pero su metabolito activo tiene una vida media de 11 horas, y el efecto antihipertensivo es evidente entre las 4 y las 6 horas de su ingesta.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, o en pacientes con historia de angioedema. Se debe usar con precaución en insuficiencia renal, en pacientes con alto riesgo de shock cardiogénico. Usar con precaución en pacientes con creatinina mayor a 3 mg%. Los IECA están totalmente contraindicados en el embarazo y no se deben administrar en pacientes con porfiria.

INTERACCIONES: Aumenta el efecto antihipertensivo, los diuréticos, las fenotiazinas, el alcohol. Con insulina y con agentes antidiabéticos orales aumenta el riesgo de hipoglucemia. El enalapril disminuye el clearance de litio. Los AINES, como la aspirina, disminuyen el efecto antihipertensivo del enalapril. Usar con cuidado con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio por la posibilidad de la hiperkalemia.

Consideraciones especiales: En la mujer embarazada si toma IECA durante el segundo y tercer trimestre se puede producir la muerte fetal. Categoría de riesgo en el embarazo D (X).

POSOLOGÍA-DOSIS: En adultos hipertensos se debe iniciar con una dosis de 2.5 – 5 mg una vez por día. Las dosis de mantenimiento pueden variar entre 5 a 40 mg en

⁹⁷ Wang B, Wang F, Zhang Y et al. Effects of ras inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet diabetes endocrinol.* 2015; 3(4) 263-274

⁹⁸ Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003 Jul; 115(1):41-6

general divididas en una o dos veces por día. En insuficiencia cardíaca se debe comenzar con dosis bajas: 2.5 mg cada 12 horas e ir aumentando la dosis cada 5 a 7 días. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg/día. Se recomienda el control de potasio y creatinina en las primeras semanas de iniciado el tratamiento.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 10 mg/día:

Precio mínimo: \$ 16.96 por 30 días.

Precio máximo: \$ 89.13 por 30 días.

LISINOPRIL

NOMBRE GENERICO: Es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y está clasificado como droga antihipertensiva.

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: Por su mecanismo de acción produce una disminución de la resistencia arterial periférica, de la secreción de aldosterona, reduce la retención de sodio y agua, y por lo tanto baja la presión arterial.

INDICACIONES-EFICACIA: Las indicaciones del lisinopril son en hipertensión esencial y renovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, en pacientes hemodinámicamente estables con infarto de miocardio. En nefropatía diabética⁹⁹⁻¹⁰⁰. En muchos ensayos se ha probado el beneficio de un tratamiento temprano sistémico con IECA en infarto de miocardio agudo, sin embargo el uso de lisinopril en esta fase aguda del infarto de miocardio debe ser usado con sumo cuidado y en pacientes con presión arterial normal o alta¹⁰¹. En muchos estudios se ha demostrado que los diuréticos tiazídicos y los inhibidores de enzima convertidora reducen la mortalidad por todas las causas en pacientes hipertensivos¹⁰².

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: A nivel del sistema nervioso central puede producir dolor de cabeza, fatiga y parestesias, vértigo. A nivel cardiovascular: hipotensión ortostática y dolor de pecho. Congestión nasal, dispepsia y náuseas. A nivel génito urinario puede producir impotencia. Metabólicamente puede producir hiperkalemia y tos seca persistente entre el 5 y el 20% de los pacientes. Rash cutáneo y angioedema independiente de su dosis.

⁹⁹ Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab.* 2004 Dec; 30(6):487-96

¹⁰⁰ Psaty BM. Amlodipine or lisinopril was not better than chlorthalidone in lowering CHD risk in hypertension. *ACP J Club.* 2003 Jul-Aug;139(1):7

¹⁰¹ Avanzini F, Ferrario G, Santoro L et al. Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database. *Am Heart J.* 2002 Dec;144(6):1018-25

¹⁰² The Allhat Officers and Coordinators for the Allhat collaborative Research Group "Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor of channel blocker versus diuretic". The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (Allhat). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Su absorción es variable por vía digestiva en un promedio de 25% de una dosis total oral. Se distribuye por todo el organismo con insignificante unión a proteínas sanguíneas. Cantidades mínimas pueden ingresar al sistema nervioso y puede atravesar la placenta. No se metaboliza, y se excreta sin cambios por orina. La vida media es de 12 horas, alcanzando una concentración máxima en sangre a las 7 horas después de la dosis.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: No usar inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con hipotensión y con riesgo de shock cardiogénico. Contraindicado en pacientes hipersensibles al medicamento o con historia de angioedema. Totalmente prohibido su uso durante el embarazo, especialmente en el segundo y tercer trimestre. Usar con cuidado en pacientes con riesgo de hiperkalemia o con función renal alterada.

INTERACCIONES: Combinado a diurético puede causar excesiva hipotensión. Puede incrementar los niveles de litio cuando se dan conjuntamente. Con diuréticos ahorradores de potasio o con suplementos de potasio conduce a la hiperkalemia.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: La absorción del medicamento no es afectada por la alimentación. Es categoría D (X) en el segundo y tercer trimestre del embarazo. No está indicado su uso durante la lactación. La droga no debe ser utilizada después de un infarto agudo de miocardio, en pacientes con severo deterioro hemodinámico o shock cardiogénico. El beneficio del lisinopril puede requerir varias semanas de tratamiento.

POSOLÓGIA-DOSIS: En hipertensión arterial iniciar con 10 mg/día. Si se usa un diurético o en insuficiencia renal, las dosis iniciales serán de 2.5-5 mg por día. Las dosis de mantenimiento usuales son en promedio de 20 mg una vez al día. La profilaxis después de infarto de miocardio, siempre que la presión sistólica esté por encima de 120 mmHg, es de 5 mg dentro de las 24 horas seguido de futuros 5 mg 24 hs después, para continuar con 10 mg una vez al día durante 6 semanas. Si la presión arterial después del infarto de miocardio es menor a 100 mmHg, no es recomendable el uso de esta droga.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 20 mg/día:

Precio mínimo: \$ 67.29 por 30 días.

Precio máximo: \$ 422.22 por 30 días.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.

Hay un conjunto de antihipertensivos orales denominados antagonistas de los receptores de angiotensina II ARB que son antagonistas selectivos del receptor AT1. Estos medicamentos poseen muchas propiedades similares a los IECA, sin embargo ellos no afectan las concentraciones de bradiquinina y, por lo tanto, se cree que no producen una tos persistente que es común a los IECA. Estos efectos los hace ser una alternativa útil a los IECA cuando éstos producen el efecto adverso de tos persistente, y por lo tanto además están indicados en la insuficiencia cardíaca y en la nefropatía diabética.

LOSARTAN

NOMBRE GENERICO: antagonista del receptor de angiotensina II clasificado como antihipertensivo. Losartan potásico.

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA: Por su mecanismo de acción, bloquea la vasoconstricción y la secreción de aldosterona. Su acción de bloquear los receptores de angiotensina II es observable a nivel de muchos tejidos, incluyendo el músculo vascular liso.

INDICACIONES-EFICACIA: Está indicado en la hipertensión, incluyendo pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, nefropatía y diabetes tipo 2. El efecto de los ARB sobre la disminución de la presión arterial no difiere mucho entre los distintos subgrupos, y es similar a los inhibidores de ACE¹⁰³. Sin embargo, últimos meta análisis han observado diferentes eficacias antihipertensivas entre losartán y el resto de los compuestos ARB¹⁰⁴. En otros estudios el losartán ha demostrado disminuir todos los eventos cardiovasculares y morbimortalidad comparado al atenolol (LIFE)¹⁰⁵. La intolerancia a la glucosa y la diabetes se asocian con la prevalencia de hipertensión, y enfermedad cardiovascular y renal, por lo tanto el tratamiento de la hipertensión en pacientes diabéticos es un hecho clave para el mejoramiento de esta patología. Un número importante de trabajos ha demostrado que cuando la presión sistólica arterial cae por debajo de 130 mmHg hay una reducción significativa de ACV. Por lo mencionado, valores de 130/85 mmHg son considerados razonables para reducir complicaciones cardiovasculares en los enfermos diabéticos, en donde el uso de IECA y ARB han demostrado su eficacia¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, al igual que en hipertensión, los estudios comparativos no han demostrado mayor

¹⁰³ Heran BS1, Wong MM, Heran IK et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8; (4): CD003822. doi: 10.1002/14651858.CD003822.pub2

¹⁰⁴ Makani H, Bangalore S2, Supariwala A et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. Eur Heart J. 2014 Jul; 35(26):1732-42. doi: 10.1093/eurheartj/eh333. Epub 2013 Aug 21

¹⁰⁵ Zaiken K, Hudd TR, Cheng JW. A review of the use of angiotensin receptor blockers for the prevention of cardiovascular events in patients with essential hypertension without compelling indications. Ann Pharmacother. 2013 May; 47(5):686-93. doi: 10.1345/aph.1R273. Epub 2013 Apr 12

¹⁰⁶ Garcia-Touza M, Sowers JR. Evidence-based hypertension treatment in patients with diabetes. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012 Feb; 14(2):97-102. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00570.x. Epub 2011 Dec 19

¹⁰⁷ Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes Mellitus. Cochrane database syst rev 2013 Oct 30; 10: CD 008277

eficacia que los IECA¹⁰⁸. En nefropatía diabética tampoco los ARB han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular comparado con los IECA, por lo tanto estos fármacos deben ser considerados alternativos a los inhibidores de la enzima convertidora¹⁰⁹⁻¹¹⁰

SEGURIDAD-EFECTOS ADVERSOS: En sistema nervioso central insomnio y vértigos. A nivel del sistema de los sentidos: congestión nasal, desórdenes del seno y sinusitis. Diarrea y dispepsia a nivel GI. Calambres musculares, mialgias, dolor de espalda o de piernas a nivel musculoesquelético. A nivel respiratorio, en menor proporción que los IECA, puede producir tos, y favorecer infecciones respiratorias superiores. Raramente se observa anemia, y muy raramente disturbios del gusto.

CONVENIENCIA-FARMACOCINÉTICA: Se absorbe bien por vía digestiva, aunque sufre un primer paso metabólico hepático, con una resultante de biodisponibilidad de alrededor del 33%. El losartán y su metabolito activo se unen a proteínas plasmáticas primariamente albúmina. El citocromo P-450 2C9y3A4 están involucrados en la biotransformación. El medicamento es metabolizado y excretado en heces, y una pequeña cantidad es excretada en orina. La vida media es de 2.5 horas para el losartán y de 9 horas para su metabolito.

CONTRAINDICACIONES-PRECAUCIONES: Debe ser utilizado con suma precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Puede ocasionar insuficiencia renal aguda en hipertensión renovascular bilateral, al igual que los IECA. Puede producir hiperkalemia. El efecto de producir edema angioneurótico es menor que los IECA.

INTERACCIONES: Con los diuréticos ahorradores de potasio incrementa el nivel sérico de potasio. La combinación con hidroclorotiazida potencia el efecto hipotensor.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: Categoría D de riesgo en el embarazo (X) en el segundo y tercer trimestre. Se debe discontinuar esta droga durante la lactancia. En los casos de insuficiencia hepática es conveniente utilizar dosis muy bajas (menos de 25 mg/día). No usar en casos de insuficiencia cardíaca severa.

POSOLOGÍA-DOSIS: En hipertensión la dosis inicial es de 25 a 50 mg por vía oral diarias, y las dosis de mantenimiento oscilan entre 25 a 100 mg/día (generalmente en dos tomas). En los ancianos con más de 75 años: 25 mg/día.

COSTO DEL TRATAMIENTO (mensual): (K@iros Junio 2015) precio máximo y mínimo para una dosis de mantenimiento de 50 mg/día:

Precio mínimo: \$ 48 por 30 días.

Precio máximo: \$ 270 por 30 días.

¹⁰⁸ Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6; 355(9215):1582-7

¹⁰⁹ Giuseppe Remuzzi, Arrigo Schieppati, and Piero Ruggenenti. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346:1145-115

¹¹⁰ Barry M. Brenner, Mark E. Cooper, Dick de Zeeuw et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869

TERAPIA FARMACOLÓGICA – ÚLTIMAS RECOMENDACIONES

Si bien ensayos clínicos e importantes meta análisis no demostraron diferencias importantes entre los grupos de medicamentos antihipertensivos: tiazidas (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida), bloqueantes beta, bloqueantes cálcicos, IECA, bloqueantes de receptores de angiotensina, donde cualquiera de ellos es de utilidad para iniciar y mantener el tratamiento en pacientes hipertensos, tanto como monoterapia o en asociación. Sin embargo, algunas diferencias entre los grupos se deben realizar considerando la edad de los pacientes, los riesgos y las patologías asociadas (obesidad, DBT, enfermedad renal crónica).

Bloqueantes Beta

Varias publicaciones¹¹¹⁻¹¹² demostraron que los bloqueantes beta pueden ser inferiores a los otros grupos de fármacos en la HTA. Concretamente parecen ser peores que los bloqueantes cálcicos en cuanto a la mortalidad total y complicaciones cardiovasculares, inferiores a los bloqueantes cálcicos y los bloqueantes del sistema renina angiotensina en prevenir el ACV y similar acción a los bloqueantes cálcicos, bloqueantes del sistema renina angiotensina y a los diuréticos en enfermedad coronaria.

Muy efectivos para la prevención de las complicaciones cardiovasculares con infarto de miocardio reciente¹¹³. En cierto grado son menos eficaces que los bloqueantes del sistema renina angiotensina y los bloqueantes cálcicos en la regresión o retraso de daño orgánico como hipertrofia ventricular izquierda, grosor de la íntima media carotídea, rigidez aórtica y remodelado de arterias pequeñas¹¹⁴. Tienden a aumentar el peso y facilitan la aparición de DBT mellitus, particularmente cuando se combinan con diuréticos¹¹⁵.

¹¹¹ Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. Cochrane Database Syst Rev 2012, Nov 14,11:CD002003.doi

¹¹² Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. Howstrong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? J Hypertens 2006;24:2131–2141.

¹¹³ Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.

¹¹⁴ Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121–2158.

¹¹⁵ Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369:201–207

Diuréticos

Los diuréticos han sido la piedra angular del tratamiento antihipertensivo¹¹⁶⁻¹¹⁷. Si bien se ha argumentado que es preferible el empleo de diuréticos como clortalidona o indapamida en vez de hidroclorotiazida, esta afirmación no posee evidencias suficientes. Por lo tanto no se puede establecer recomendaciones a favor de un diurético en particular.

Antagonistas de calcio

Estos medicamentos han demostrado ser ligeramente más eficaces para la prevención del ictus^{118,119}. Está en discusión si los bloqueantes cálcicos son menos eficaces que los diuréticos o los IECA en la prevención de la insuficiencia coronaria incipiente¹²⁰⁻¹²¹.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)

Se ha señalado que los IECA podrían ser inferiores a otros fármacos en la prevención del ictus¹²². Es importante y reconocida su eficacia tanto de los IECA como los ARAS II en prevenir la proteinuria y mejorar el funcionamiento renal.

¹¹⁶ Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997

¹¹⁷ Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977;237:255-261.

¹¹⁸ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419.

¹¹⁹ Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46:386-392.

¹²⁰ Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-2172

¹²¹ Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.

¹²² Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362: 1527- 1535.

Área Científica – Técnica. Folia Terapéutica
Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo
Fundación Femeba