

# HIPERTENSIÓN

BOLETÍN OFICIAL SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSIÓN

ISSN: 0719-9325

volumen 22, año 2017



## “Terapia farmacológica de la hipertensión arterial”

- Diuréticos tiazídicos
- Antagonistas del receptor de mineralocorticoides
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Antagonistas del receptor de angiotensina II
- Bloqueadores de canales de calcio
- Beta Bloqueadores
- Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos
- Clonidina
- Hidralazina, metildopa y labetalol

# Rux<sup>®</sup>

ROSUVASTATINA / SAVAL

## Potencia y Versatilidad en terapia hipolipemiante



Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.  
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico.

[www.saval.cl](http://www.saval.cl)

LS  
SAVAL

# BOLETÍN DE HIPERTENSIÓN

Volumen 22, año 2017

ISSN: 0719-9325

Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de Hipertensión

Editores: Walter Passalacqua y Rodrigo Tagle.

## CONTENIDOS

- Diuréticos tiazídicos ..... Rodrigo Tagle Vargas
- Antagonistas del receptor de mineralocorticoides ..... Luis Michea Acevedo
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ..... Roberto Jalil Milad
- Antagonistas del receptor de angiotensina II ..... Gonzalo Pérez Díaz  
Jorge Jalil Milad
- Bloqueadores de canales de calcio ..... Rodrigo Tagle Vargas
- Beta Bloqueadores ..... Emilio Roessler Bonzi
- Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos ..... Rodrigo Tagle Vargas
- Clonidina ..... Hernán Borja Rebolledo
- Hidralazina, metildopa y labetalol ..... Gloria Valdés Stromilli

Dirección: Bernarda Morín 488, Piso 3°, Santiago, Chile

Fono-Fax: (562) 2753 5560

e-mail: hipertension@smschile.cl

[www.hipertension.cl](http://www.hipertension.cl)

Sociedad Chilena de Hipertensión

■ **Presidente:**

Dr. Miguel Orriols

■ **Vice-Presidente:**

Dr. Fernando Lanas

■ **Past-President:**

Dr. Roberto Jalil

■ **Secretario:**

BQ Dra. María Victoria Velarde

■ **Directores:**

Dra. Marlene Aglony

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Luis Michea

■ **Tesorero:**

EM Patricia Morgado

■ **Editores:**

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Rodrigo Tagle

■ **Socios Colaboradores 2017**

LABORATORIO ASTRAZENECA

LABORATORIO BOEHRINGER-INGELHEIM

LABORATORIO CHILE

LABORATORIO FERRER S.A

LABORATORIO MERCK S.A

LABPRATORIO MERCK SHARP DOHME

LABORATORIO NOVARTIS

LABORATORIO PFIZER

LABORATORIO PHARMA INVESTI

LABORATORIO SANOFI & AVENTIS

LABORATORIOS SAVAL S.A

## DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Rodrigo Tagle Vargas

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Los diuréticos tiazídicos (DT) se han utilizado con eficacia para tratar a millones de pacientes hipertensos durante los últimos 70 años.

Los DT utilizados como monoterapia o asociados a otras drogas antihipertensivas logran la normotensión en un número significativo de pacientes<sup>(1)</sup>, reducen tanto la presión arterial (PA) sistólica (PAS) como diastólica (PAD) por diferentes mecanismos<sup>(1,2)</sup>, y han demostrado ser eficaces en la prevención de eventos cardiovasculares (CV) y cerebrovasculares (ACV) en diversos estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA)<sup>(3)</sup>.

La indicación de los DT en HTA se basa fundamentalmente en: a) eficacia antihipertensiva, b) bajo costo, c) efecto sinérgico cuando se combina con otros fármacos antihipertensivos, d) baja incidencia de efectos secundarios a dosis bajas, y e) utilidad en pacientes con HTA refractaria<sup>(4)</sup>.

En la actualidad se utilizan en HTA mayoritariamente 3 DT: hidroclorotiazida (HCTZ), clortalidona (CT) e indapamida, siendo los dos primeros aquellos más estudiados.

En esta revisión expondremos las características fundamentales de los DT como fármacos antihipertensivos y los cuidados para un correcto y eficaz uso en el tratamiento de la HTA.

### Mecanismos natriuréticos

Una característica común de los DT es su acción natriurética, que conduce finalmente a una disminución del sodio corporal total (Tabla N° 1).

Tabla N° 1

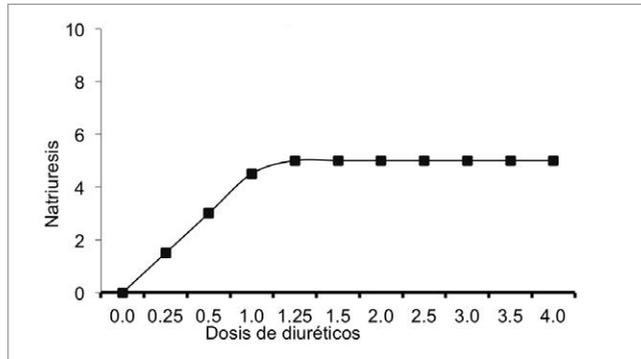
Efectos de los DT en la excreción urinaria de electrolitos

	Diuresis (ml/min)	Electrolitos Urinarios (mEq/L)			
		Sodio	Potasio	Cloro	Bicarbonato
Control	1	50	15	60	1
Tiazida	3	150	25	150	25

Estas drogas disminuyen la reabsorción de sodio en los segmentos iniciales del túbulo distal, al bloquear el cotransportador Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> ubicado en la membrana luminal. Pero, como sólo un 5 % del sodio filtrado se reabsorbe en este sector del nefrón, la potencia natriurética es sólo limitada. En consecuencia la curva dosis respuesta natriurética tiende a ser plana<sup>(5,6)</sup> (Figura 1). Así entonces, dosis muy altas no se traducen en un mayor efecto.

Figura N° 1

Curva dosis respuesta natriurética de los DT



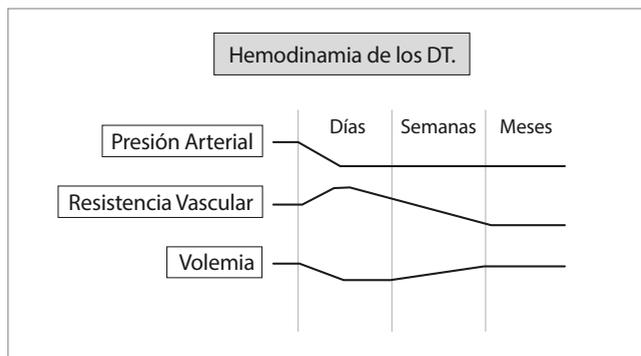
Los DT llegan al sitio de acción al ser secretados en el túbulo proximal, utilizando el sistema de transportadores de aniones orgánicos, ya que estas drogas químicamente son aniones orgánicos<sup>(3)</sup>. El sistema de secreción tubular es compartido con otros aniones orgánicos y urato. A consecuencia de ello, en la enfermedad renal crónica (ERC) al acumularse los aniones orgánicos, disminuye la secreción de los DT y se pierde entonces su efecto natriurético y antihipertensivo. La filtración glomerular de los DT es mínima por su altísima unión a las proteínas plasmáticas. En general, la magnitud de la secreción tubular de los DT se correlaciona a la velocidad de filtración glomerular (VFG). Por ello, el efecto natriurético de los DT disminuye significativamente en la ERC con VFG inferior a 30 ml/min<sup>(7)</sup>.

**Mecanismos antihipertensivos**

Los mecanismos exactos de la capacidad antihipertensiva de los DT no han sido aún completamente dilucidados<sup>(2,5)</sup>. Los efectos se pueden dividir en iniciales y tardíos. Los efectos iniciales se producen a nivel renal y los tardíos a nivel vascular. Inicialmente, debido al efecto natriurético, se reduce el volumen plasmático y el débito cardíaco, disminuyendo así la PA. Después de 6 a 8 semanas, el volumen plasmático y débito cardíaco retornan a lo normal, pero la PA persiste disminuida y más aún, puede seguir descendiendo (Figura N° 2)<sup>(8)</sup>.

Figura N° 2

Cambios hemodinámicos por los diuréticos tiazídicos



Este efecto tardío, se debe a una reducción de la resistencia vascular periférica. El o los mecanismos exactos de este efecto vasodilatador se desconocen, pero se ha relacionado a una disminución del sodio corporal total, que conlleva posteriormente a una reducción del contenido de calcio intracitosólico en la célula muscular lisa vascular<sup>(9)</sup>. Aunque se han reportado ciertos efectos directos sobre el endotelio de los DT<sup>(10)</sup>, claramente lo fundamental para lograr este efecto vasodilatador parece ser necesario la depleción de sodio, ya que la adición de 20 gramos de sal en la dieta ocasiona una pérdida de este efecto y no se ha demostrado un efecto hipotensor en los pacientes en diálisis tratados con DT<sup>(9)</sup>. Clínicamente relevante es que este efecto tardío, así como demora semanas en aparecer, también demora semanas en desaparecer al suspender los DT<sup>(5)</sup>.

### Determinantes de la respuesta antihipertensiva

La tasa de la respuesta, es decir lograr normotensión o PA menores de 140/90 mmHg, con dosis bajas es variable, cercana al 60% de los pacientes. La respuesta antihipertensiva depende de: edad, raza, PA basal, ingesta de sodio, función renal, estado del sistema renina angiotensina y de la respuesta tubular a la aldosterona<sup>(6)</sup>. Así por ejemplo: los adultos mayores e individuos de raza afroamericana responden más a los DT<sup>(11)</sup>. Sin embargo, el grado de la respuesta depende fundamentalmente de si ocurre una activación de los mecanismos de regulación de la PA. Los respondedores a DT son aquellos con actividad de renina plasmática (ARP) inicialmente suprimida y/o aquellos que elevan levemente la ARP en presencia de DT<sup>(12)</sup>. Esta respuesta persiste indefinidamente, aunque puede perderse si la dieta tiene más de 8 gr/día de sodio.

### Estudios Clínicos

Múltiples estudios clínicos en HTA desde la década de los 80 han demostrado de manera consistente que los DT resultan en una mayor prevención de los eventos CV y ACV comparado con placebo, y mayor o lo menos similar comparado con otros antihipertensivos.

Entre los primeros estudios está el estudio MRC (Medical Research Council), que comparó el efecto de aquellos tratados con un DT, bendrofluazida 2.5 mg/día (DT utilizado exclusivamente en el Reino Unido) con aquellos tratados con un beta bloqueador o con placebo. Sólo aquellos tratados con DT tuvieron una menor incidencia de ACV<sup>(13)</sup>.

Posteriormente en el estudio STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), la terapia diurética combinada consistente en HCTZ y amiloride asociada a un beta bloqueador disminuyó la mortalidad CV y la incidencia de ACV comparado con placebo<sup>(14)</sup>.

En el estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), en pacientes con HTA sistólica aislada CT en dosis bajas disminuyó en un 33% la incidencia de ACV comparado con placebo<sup>(15)</sup>.

En el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), los sujetos hipertensos tratados con CT presentaron una reducción similar en los eventos CV a los tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) o con bloqueadores de canales de calcio (BCCa). En este estudio participaron 33.357 individuos de edad mayor de 55 años con HTA y al menos otro factor de riesgo CV para enfermedad coronaria.

Los individuos fueron randomizados a cuatro diferentes terapias: clortalidona (12.5 a 25 mg/día; n = 15255); lisinopril (10 a 40 mg/día; n = 9054); amlodipino (2.5–10 mg/día; n = 9048) y doxazosina (detenida precozmente por aumento de la mortalidad CV). En el objetivo primario, que correspondía a infarto al miocardio fatal y no fatal, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tres primeros regímenes de tratamiento. La mortalidad fue también similar entre los tres grupos. En los objetivos secundarios, CT fue más efectiva que amlodipino en la prevención de insuficiencia cardíaca (ICC), en cerca de un 25%. Los tres regímenes de tratamiento redujeron la PA, pero a los 5 años la PA sistólica fue significativamente menor en el grupo diurético comparado con amlodipino (0.8 mmHg, p = 0.03) y lisinopril (2 mmHg, p < 0.001). La tolerancia fue similar para los tres grupos<sup>(16)</sup>.

Por otro lado en prevención secundaria, en el estudio PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study), la terapia hipotensora basada en perindopril con o sin indapamida, redujo la recurrencia de ACV en hipertensos y normotensos sólo en aquellos que recibieron la terapia combinada con diurético<sup>(17)</sup>.

### Metanálisis

En el metanálisis de 18 ECR comparando diuréticos y beta bloqueadores versus placebo se demuestra que la terapia fue significativamente más efectiva en la prevención de ACV, ICC, cardiopatía coronaria y mortalidad general.

Altas dosis de DT reducen la incidencia de ACV con un riesgo relativo de 0.49; (IC 95%: 0.39 - 0.62) y de ICC con un RR de 0.17 (IC 95%: 0.07 - 0.41). Sin embargo, con dosis bajas de DT se reducen no sólo los eventos anteriormente mencionados, si no también los eventos coronarios. Así, los riesgos relativos para la terapia diurética en dosis bajas son: para ACV 0.66 (IC 95% 0.55 - 0.78), para ICC 0.58 (IC 95% 0.44 - 0.76), para enfermedad coronaria 0.72 (IC 95% 0.61 a 0.85) y para mortalidad general 0.90 (IC 95% 0.81 - 0.99) (Tabla N° 2)<sup>(18)</sup>.

Tabla N° 2

Metanálisis de ECCA según dosis de DT18

Eventos	N° Estudios	Eventos (activo/control)	Riesgo Relativo (95% CI)
Accidente Vascular Encefálico			
Diuréticos (dosis alta)	9	88/232	0.49 (0.39 a 0.62)
Diuréticos (dosis baja)	4	191/347	0.66 (0.55 a 0.78)
Enfermedad Coronaria			
Diuréticos (dosis alta)	11	211/331	0.99 (0.83 a 1.18)
Diuréticos (dosis baja)	4	215/363	0.72 (0.61 a 0.85)
Insuficiencia Cardíaca Congestiva			
Diuréticos (dosis alta)	9	6/35	0.17 (0.07 a 0.41)
Diuréticos (dosis baja)	3	81/134	0.58 (0.44 a 0.76)
Mortalidad Cardiovascular			
Diuréticos (dosis alta)	11	124/230	0.78 (0.62 a 0.97)
Diuréticos (dosis baja)	4	237/390	0.76 (0.65 a 0.89)

El número de participantes fueron para el tratamiento activo y placebo: 7768 y 12 075 para la terapia de dosis altas de diuréticos, y 4305 y 5116 para la terapia de dosis bajas.

## Efectos Colaterales

Sin lugar a dudas la baja adherencia a los DT constituye un problema, y ello se relaciona fundamentalmente a la aparición de efectos colaterales (EC). Los EC como la hipokalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, disglucemia e hipercolesterolemia pueden además disminuir sus efectos benéficos<sup>(19,20)</sup>. A consecuencia de lo anterior, han emergido cuestionamientos sobre la seguridad a largo plazo de los DT. En general, los EC de los DT dependen primordialmente de la dosis<sup>(21)</sup>. Sin embargo, los DT en dosis bajas han demostrado ser igualmente potentes desde el punto antihipertensivo, reducir los eventos CV y ocasionar significativamente menos cambios metabólicos<sup>(20)</sup>. En consecuencia, el uso de dosis bajas y el reconocimiento de sus EC tiene relevancia clínica.

## Hipokalemia

Los DT pueden ocasionar hipokalemia por el incremento de la excreción urinaria de potasio debida a: a) una mayor oferta de sodio al túbulo distal, b) por hiperaldosteronismo secundario a la reducción de la volemia, y c) por inhibir parcialmente la acción de la anhidrasa carbonica aumentando las cargas negativas intraluminales por la bicarbonaturia<sup>(6,9)</sup>.

Los DT tienden a producir hipokalemias mayores que los diuréticos de asa (furosemida) debido a la mayor oferta de sodio al túbulo distal y a su capacidad de inhibir la anhidrasa carbónica<sup>(4)</sup>. El riesgo de desarrollar hipokalemia está directamente relacionado a la dosis del DT, el nivel basal de potasio plasmático y a la magnitud de la ingesta de sodio. En relación a esto último, una baja ingesta de sodio entre 75 a 100 mEq/día reduce el riesgo de desarrollar hipokalemia<sup>(22)</sup>.

La hipokalemia puede inducir arritmias y así aumentar la morbilidad y mortalidad CV. En este contexto, en el estudio SHEP un 7.2 % de los pacientes desarrollaron hipokalemia menor de 3.5 mEq/L y estos sujetos perdían el beneficio de la reducción de la PA. En el grupo con tratamiento activo con CT, el riesgo de eventos cardiovasculares fue un 50 % menor en los que no desarrollaron hipokalemia (Tabla N° 3)<sup>(23)</sup>.

Tabla N° 3

Eventos cardiovasculares según nivel de kalemia en estudio SHEP

	Tratamiento	Activo	Placebo
	Diurético		
	K+ > 3.5 (n = 1951)	K+ < 3.5 (n = 151)	K+ > 3.5 (n = 2003)
Tasa de eventos CV por 1000 personas año	27.9	50	41.2
PA sistólica (mmHg)	143 ± 18	140 ± 13	167 ± 17

## Hipomagnesemia

Los DT aumentan la excreción urinaria de magnesio, reduciendo la magnesemia entre un 5 a 10%, y sólo algunos pacientes desarrollan hipomagnesemia grave<sup>(19)</sup>. Este trastorno es dosis dependiente y está estrechamente relacionado al bloqueo del cotransportador Na/Cl al ocasionar un down-regulation de los canales tubulares de magnesio Trpm<sup>(6)</sup>. A menudo coexiste con hiponatremia e hipokalemia, así ha descrito que un 41% de los pacientes con hipokalemia por DT, tienen también hipomagnesemia<sup>(24)</sup>. Más aún hipomagnesemias muy graves, pueden acompañarse de hipocalcemia.

Los grupos de mayor riesgo son ancianos y pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de arritmias.

La presencia de hipomagnesemia puede sospecharse por cambios ECG y/o neuromusculares. En el ECG, puede presentarse como una prolongación de los intervalos QT y PR, ensanchamiento del complejo QRS y depresión del segmento ST, así como taquicardias supraventriculares y ventriculares. Los cambios neurológicos son menos específicos como calambres y cambios en el estado mental.

Mientras que un bajo nivel plasmático de magnesio es indicador de depósitos celulares bajos, niveles plasmáticos normales no lo descarta y en casos de alta sospecha se aconseja la medición de la excreción urinaria de 24 horas de magnesio, cuyo valor debiese ser mayor de 100 mg día<sup>(19)</sup>.

Una medida preventiva eficaz es utilizar dosis bajas de DT, reducir la ingesta de sodio y alimentarse siguiendo la dieta **DASH** (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)<sup>(25)</sup>.

### Hiponatremia

La hiponatremia inducida por DT puede llegar a producir compromiso de conciencia, caídas y muerte<sup>(26,27)</sup>. Se desconoce su exacta frecuencia, pero en el estudio SHEP su incidencia en el primer año en sujetos mayores de 65 años con HTA sistólica aislada fue de un 1.8% en aquellos tratados con CT comparado con un 0.4% en el grupo placebo<sup>(28)</sup>. Los factores de riesgo son: dosis altas de DT, desnutrición, edad mayor de 70 años, género femenino y la presencia de hipokalemia<sup>(29)</sup>.

Los mecanismos involucrados son la contracción de volumen que gatilla la secreción no osmótica de la hormona antidiurética y el efecto directo de los DT sobre las células del túbulo colector aumentando la reabsorción de agua libre<sup>(29)</sup>. Este trastorno no se debe al bloqueo del cotransportador Na/Cl, ya que no está presente en los pacientes con enfermedad de Gitelman, quienes presentan una mutación del cotransportador Na/Cl<sup>(30)</sup>.

Se describe como un evento de rápido desarrollo, impredecible e idiosincrático, que tiende a aparecer en los primeros 7 a 14 días, de allí la importancia de controlar los electrolitos plasmáticos a la semana de inicio de los DT.

### Hipercalcemia

Los DT al disminuir la eliminación renal de calcio pueden ocasionar hipercalcemia. Aunque los DT tienen otros efectos que favorecen la hipercalcemia tales como: incrementar la absorción intestinal de calcio, hemoconcentración y alcalosis metabólica, es la disminución de la calciuria lo preponderante<sup>(31)</sup>. Esto último se debe más por un aumento en la reabsorción pasiva en el túbulo proximal, que al aumento de la reabsorción activa a nivel distal<sup>(32)</sup>. El aumento de la reabsorción pasiva de calcio en el túbulo proximal sigue un curso paralelo a la reabsorción de sodio y por ello desaparece en estados de exceso de sodio en la dieta<sup>(33)</sup>. Su incidencia en estudios poblacionales fluctúan entre un 7.7 a 16.3 por 100.000 pacientes-año<sup>(31)</sup>.

Este trastorno es de pequeña magnitud, pero puede originar una hipercalcemia grave si el paciente está recibiendo de manera concomitante suplementos de calcio con vitamina D<sup>(34)</sup>. No infrecuentemente, desenmascara un hiperparatiroidismo primario subyacente<sup>(31)</sup>.

Es razonable controlar la calcemia previo al inicio de DT y en aquellos con uso concomitante de suplementos de calcio y/o vitamina D, así como también certificar su normalización 1 a 3 meses después de haberlos suspendido<sup>(35)</sup>.

En relación a litiasis urinaria, los DT han demostrado una disminución de su recurrencia, independiente a si son o no hipercalcémicos. Pero eso sí, las dosis en estos estudios fueron superiores a las recomendadas para HTA: indapamida 2,5 mg/día, CT 25 a 50 mg/día, HCTZ 50 mg/día<sup>(35)</sup>.

### Hiperuricemia

La uricemia se encuentra elevada en un tercio de los hipertensos no tratados, pero aumenta a dos tercios en aquellos tratados con DT. La magnitud de este ascenso en la uricemia puede llegar a un 35%, siendo mayor a mayor uricemia pre-tratamiento<sup>(19)</sup>. Este efecto es dosis dependiente. La hiperuricemia se debe al aumento de la reabsorción tubular proximal desencadenada por la depleción de volumen y al bloqueo de la secreción tubular proximal a nivel de los transportadores de aniones orgánicos. Así, los DT disminuyen la excreción urinaria de uratos, aumentando la uricemia y pudiendo desencadenar crisis de gota<sup>(3)</sup>.

Las crisis de gota relacionadas al uso de DT, aunque infrecuentes, se observan con mayor frecuencia en: aquellos con uricemias > 12 mg/dL, obesos, consumidores de alcohol y en aquellos con antecedentes personales o familiares de gota<sup>(19)</sup>. Frente a crisis de gota, deben suspenderse temporalmente y pueden reiniciarse si lo requieren pero en dosis menores.

No existe consenso del rol de este aumento de la uricemia en el riesgo CV, pero parece disminuir los beneficios de los DT.

La adición preventiva de alopurinol no se aconseja en hiperuricemia asintomática por DT, por presentar mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad<sup>(36)</sup>. Sí en cambio, pudiese ser una opción en esta situación la adición de losartan, por su efecto uricosúrico.

### Disglucemia

Mencionado como uno de los trastornos que pudiese afectar el beneficio CV de estas drogas, la hiperglicemia y el aumento de la resistencia insulínica ocasionada por estas drogas, es un efecto dosis dependiente, de mecanismo aún desconocido<sup>(37)</sup>.

En el estudio ALLHAT, la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de novo fue de 12% a los 5 años con CT comparada con un 8% con lisinopril. El significado de estas diferencias no ha sido determinado, ya que no se tradujeron en un aumento de los eventos CV en el grupo diurético<sup>38</sup>. Sin embargo, un seguimiento de 5 años, período habitual de los estudios clínicos, pudiese no ser suficiente para que se expresan las consecuencias de esta hiperglicemia y/o DM2 de novo. Por otro lado, en el estudio italiano PIUMA (*Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale*), hipertensos seguidos por más de 10 años, se demostró que la DM2 de novo aparecida en los hipertensos tratados tiene los mismos riesgos CV que aquellos hipertensos diabéticos tipo 2<sup>(39)</sup>.

En suma, faltando aún mayores evidencias, en aquellos hipertensos con riesgo de desarrollar DM2 como: obesos, con historia familiar de DM2 y/o uso concomitante de drogas diabetogénicas, es razonable utilizar otros antihipertensivos y si fuese necesario diuréticos, utilizarlos siempre en dosis bajas y evitar el desarrollo de hipokalemia.

### Dislipidemia

Por años los cambios adversos en el nivel de lípidos fueron atribuidos como uno de los factores del por qué los DT no reducen los eventos coronarios de manera similar a los ACV. Sin embargo, estos cambios se presentan sólo en el corto plazo, no en el largo plazo<sup>(40)</sup>. Estos cambios afectan a colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos con una elevación de entre un 5 a 7 %, y no afectan a colesterol HDL<sup>(40)</sup>. El mecanismo por el cual los DT producen elevación de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos es aún desconocido<sup>(41)</sup>. Se conoce que los cambios en el colesterol se relacionan con una disminución en la tolerancia a la glucosa, que a su vez correlaciona con los niveles de potasio sérico<sup>(42)</sup>. Pero, en el largo plazo esta dislipidemia desaparece no así la intolerancia a la glucosa. Existe cierto consenso que este trastorno es dosis dependiente y que no es ocasionado por indapamida<sup>(41,43)</sup>.

### Calambres

Tradicionalmente los calambres musculares, se relacionan con los DT, pero no en todos los estudios se ha demostrado esta asociación<sup>(44,45)</sup>. Los factores de riesgo como hipokalemia,

hipomagnesemia y contracción de volumen son efectos adversos conocidos de los DT. Sin embargo, la contracción de volumen con o sin alcalosis metabólica parece ser el factor preponderante. Numerosas terapias se han propuesto, además de corregir los factores señalados, pero pudiesen ser seguros y eficaces una rutina de ejercicios de estiramiento<sup>(44)</sup>. Se desconoce cuánto afecta a la adherencia los calambres, pero los pacientes tienden a suspenderlo en su presencia.

### Alergias y fotosensibilidad

Los DT son sulfonamidas, por lo que pueden desencadenar una alergia a “sulfas”<sup>(3)</sup>. Las manifestaciones más comunes son lesiones cutáneas en zonas expuestas al sol como expresión de fotosensibilidad. En este contexto, es recomendable el conocimiento de aquellas drogas sulfo-derivados para evitar reacciones alérgicas (Tabla N° 4).

**Tabla N° 4 Drogas sulfo-derivados**

Antibióticos	Sulfametoxazole, sulfadiazina, sulfisoxazole
Antiretrovirales	Darunavir, tipranavir
Inhibidores de anhidrasa carbonica	Acetazolamida, brinzolamida
Diuréticos de asa	Furosemida
Sulfonilureas	Glibenclamida, glipizida, glimeburide

### ¿Por qué los diuréticos de asa son menos potentes que los DT en HTA?

Los diuréticos del asa son potentes, pero su efecto antihipertensivo no es mayor que los DT, debido a su corta vida media<sup>(3)</sup>. Por ejemplo, furosemida dada una vez al día, produce una natriuresis intensa y poliuria profusa por pocas horas, con una activación de rebote de los mecanismos anti-natriuréticos. Luego, la hemodinamia retorna a los niveles basales por los mecanismos compensatorios, perdiendo su efecto antihipertensivo<sup>(46)</sup>.

### Diferencias entre CT, HCTZ e indapamida

Existen claramente diferencias farmacológicas entre los DT (Tabla N° 5).

**Tabla N° 5 Características farmacocinéticas de los DT**

Características	Clortalidona	Hidroclorotiazida	Indapamida	Metozalona
Biodisponibilidad	65%	60-80%	95%	65%
Vida media (hrs)	40-50	5-13	14-18	14
Duración de la acción (hrs)	24-72	6-12	36	12-24
Excreción	Renal	Renal	Renal	Renal

Basado en estas características, HCTZ debiese prescribirse cada 12 horas y no una vez al día, para lograr un balance negativo de sodio durante las 24 horas del día.

En cambio, CT puede prescribirse una vez al día, lo cual sería una gran ventaja, en especial ya que como la HTA es una enfermedad crónica que requiere una terapia a largo plazo y en ocasiones los pacientes olvidan algunas dosis de sus antihipertensivos.

Indapamida puede también prescribirse una vez al día, y rara vez ocasiona cambios en los niveles plasmáticos de lípidos o glucosa en dosis bajas, pero tiene un efecto natriurético leve. Sin embargo, en dosis altas indapamida puede causar los mismos trastornos metabólicos que las otras tiazidas.

Metolazona, puede ser efectivo en pacientes con ERC avanzada ya que es un diurético muy potente, por lo tanto, puede causar una diuresis profusa y no se recomienda para el tratamiento del paciente hipertenso sin ERC, y sólo se recomienda que sea utilizado por especialistas.

### **Conclusiones**

El uso de DT en el tratamiento de la HTA está bien establecido y justificado. Estos fármacos utilizados con las consideraciones señaladas tienen con alta probabilidad, la mejor relación costo-efectividad.

Las guías de los Estados Unidos y europea recomiendan el uso de DT en dosis bajas como terapia de primera línea, particularmente en: HTA sistólica aislada, adultos mayores y raza afroamericana<sup>(47,48)</sup>.

## Referencias

- Moser M, Sica D, Cushman W, Jamerson K. Diuretics as monotherapy or as part of combination therapy for hypertension: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:726-34. doi: 10.1111/j.751-7176.2008.00010.x.
- Kaplan NM. Diuretics as a basis of antihypertensive therapy. An overview. *Drugs* 2000;59 Suppl 2:21-5; discussion 39-40.
- Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:639-43.
- Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Archives of internal medicine* 2009;169:1851-6.
- Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension: thiazide-type diuretics: ongoing considerations on mechanism of action. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:661-4.
- Brater DC. Diuretic therapy. *The New England journal of medicine* 1998;339:387-95.
- Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798-805.
- Conway J, Lauwers P. Hemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy with chlorothiazide. *Circulation* 1960;21:21-7.
- Ellison DH, Löffing J. Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. *Hypertension* 2009;54:196-202.
- Pickkers P, Hughes AD, Russel FG, Thien T, Smits P. Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998;32:1071-6.
- Preston RA. Age-Race Subgroup Compared With Renin Profile as Predictors of Blood Pressure Response to Antihypertensive Therapy. *Jama* 1998;280:1168.
- Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to beta-blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension. *American journal of hypertension* 2010;23:1014-22.
- MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:97-104.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. 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). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
- Sica DA. Diuretic-related side effects: development and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:532-40.
- Morales-Olivas FJ. Papel actual de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertension riesgo vascular* 2008;25:198-204.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American journal of medicine* 2009;122:290-300.
- Kaplan NM, Ram CV. Potassium supplements for hypertension. *The New England journal of medicine* 1990;322:623-4.
- Fransé LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
- Whang R, Oei TO, Aikawa JK, et al. Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. *Archives of internal medicine* 1984;144:1794-6.
- Valentino G, Tagle R, Acevedo M. Dieta DASH y menopausia: Más allá de los beneficios en hipertensión arterial. *Revista chilena de cardiología* 2014;33:215-22.
- Glover M, Clayton J. Thiazide-induced hyponatraemia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther* 2012;30:e219-26.
- Makam AN, Boscardin WJ, Miao Y, Steinman MA. Risk of thiazide-induced metabolic adverse events in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1039-45.
- Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *The American journal of medicine. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011*:1064-72.
- Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol* 2011;31:553-66.
- Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008;108:p46-59.
- Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ, 3rd. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *The American journal of medicine* 2007;120:911 e9-15.
- Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Löffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalcemia and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005;115:1651-8.
- Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol* 2011;31:535-41.
- Desai HV, Gandhi K, Sharma M, Jennine M, Singh P, Brogan M. Thiazide-induced severe hypercalcemia: a case report and review of literature. *American journal of therapeutics* 2010;17:e234-6.
- Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1893-903.
- Young JL, Jr., Boswell RB, Nies AS. Severe allopurinol hypersensitivity. Association with thiazides and prior renal compromise. *Archives of internal medicine* 1974;134:553-8.
- Carter BL, Einhorn PT, Brands M, et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the national heart, lung, and blood institute. *Hypertension* 2008;52:30-6.
- 38.
- Verdecchia P, Angeli F, Reboldi GP, Gattobigio R. New-onset diabetes in treated hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:174-9.
- Moser M. Diuretics should continue to be one of the preferred initial therapies in the management of hypertension: the argument for. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:111-6; quiz 21-2.
- Weidmann P, de Courten M, Ferrari P. Effect of diuretics on the plasma lipid profile. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl G:61-7.
- Langford HG, Cutter G, Oberman A, Kansal P, Russell G. The effect of thiazide therapy on glucose, insulin and cholesterol metabolism and of glucose on potassium: results of a cross-sectional study in patients from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *J Hum Hypertens* 1990;4:491-500.
- Sica DA. Diuretics should continue to be one of the preferred initial therapies in the management of hypertension: the argument against. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:117-20; quiz 21-2.
- Mosenkis A, Townsend RR. Muscle cramps and diuretic therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:134-5.
- Butler JV, Mulkerrin EC, O'Keefe ST. Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad Med J* 2002;78:596-8.
- Kaplan NM. Furosemide for your mother? *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2013;7:507-8.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
- James PA, Oparil S, Carter BL, 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;311:507-20.

## ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDES

Luis Michea Acevedo

ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Sección de Nefrología, Hospital Clínico, Universidad de Chile  
Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia

Espironolactona y eplerenona son antagonistas competitivos del receptor de mineralocorticoides (MR), introducidos a la práctica clínica en los años 1959 y 2002, respectivamente<sup>(1)</sup>. Ambos han demostrado ser fármacos eficaces como parte del arsenal terapéutico de la hipertensión arterial (HTA). Brevemente resumiré las bases fisiopatológicas del uso de los bloqueadores del MR en la HTA, la evidencia que fundamenta su uso en la HTA resistente, las características farmacológicas básicas de espironolactona y eplerenona, y los efectos adversos conocidos para estos fármacos.

### **Aldosterona, receptor de mineralocorticoides, mecanismo de HTA y daño de tejidos blanco**

El principal mineralocorticoide en el ser humano es la aldosterona, sintetizada por las células de la zona glomerulosa de la corteza de la glándula suprarrenal. A través de su acción en el riñón, es el modulador principal de la homeostasis de potasio, sodio y agua corporal.

Los epitelios (glándula sudorípara, colon y nefrón distal) son los tejidos blanco clásicos de aldosterona. En las células epiteliales del nefrón distal induce reabsorción de sodio y agua, asociada al aumento en la excreción de potasio. Además de los epitelios, se han descrito acciones de aldosterona en el sistema cardiovascular (cardiomiocitos, células musculares lisas de la pared vascular y endotelio), fibroblastos y células mononucleares del sistema inmune. Todos estos tipos celulares expresan el receptor de mineralocorticoides (MR), un factor de transcripción que en su estado inactivo se localiza en el citosol, pero que luego de la unión a ligando (aldosterona) forma un homo-dímero, se transporta al núcleo celular y se une a secuencias específicas del DNA (glucocorticoid response elements), modulando la transcripción génica.

Desde el punto de vista de la HTA, las acciones de aldosterona a nivel de las células epiteliales del nefrón distal explican cómo los niveles inadecuadamente altos de aldosterona circulante causan retención de sodio y agua, expansión del volumen del líquido extracelular e HTA. Otros efectos de aldosterona/activación del MR incluyen apoptosis de los cardiomiocitos, fibrosis intersticial cardíaca y renal, cambios de la reactividad vascular secundarios a disfunción endotelial y/o aumento de la contractilidad del músculo liso arterial, remodelación vascular por aumento del estrés oxidativo que limita la biodisponibilidad del NO, fibrosis y rigidez de la pared arterial<sup>(2)</sup>. Adicionalmente, aldosterona y/o el aumento de actividad del MR pueden modificar la sensibilidad del barorreceptor y tener acciones proinflamatorias secundarias de la modulación de la actividad de células presentadoras de antígenos y a la estimulación de la diferenciación de linfocitos T hacia fenotipos pro-inflamatorios (Th1 y Th17). En el contexto de la HTA, todas estas acciones son importantes ya que forman parte de los mecanismos patogénicos causales del aumento de la presión sanguínea (aumento de volemia y resistencia periférica total) y de daño de tejidos blanco de la HTA<sup>(3)</sup>.

### **Antagonistas del MR e HTA**

A pesar de la evidencia aceptada sobre el mecanismo de acción de aldosterona y de los antagonistas del MR, también es conocido que espironolactona y eplerenona no son buenos agentes natriuréticos, utilizados como monoterapia en pacientes hipertensos<sup>(4)</sup>. Espironolactona fue utilizada

desde la década de los años 70 como antihipertensivo, en dosis en el rango 100-400 mg/día. La demostración de que el efecto antihipertensivo no aumentaba significativamente por sobre los 100 mg/día es uno de los fundamentos de las indicaciones actuales<sup>(4)</sup>. También se ha comunicado que una dosis única diaria logra efectos similares a los obtenidos con la toma de varias dosis al día<sup>(4)</sup>. Por otra parte, eplerenona también ha demostrado eficacia para disminuir la presión arterial de pacientes hipertensos esenciales, independiente de los valores de actividad de renina plasmática pre-tratamiento<sup>(4-6)</sup>.

Considerando los potenciales efectos adversos de espironolactona y eplerenona, el tratamiento de pacientes hipertensos como monoterapia o segundo fármaco es recomendado sólo en situaciones especiales, como el hiperaldosteronismo primario<sup>(4)</sup>. Sin embargo, diversos estudios recientes han demostrado la eficacia de los antagonistas del MR como fármaco adicional en el tratamiento de pacientes hipertensos de difícil control<sup>(3,7-11,12)</sup>. La HTA resistente es definida como la falla en lograr presión arterial <140/90 mmHg a pesar del uso y adherencia a tratamiento con tres fármacos antihipertensivos a dosis adecuadas, siendo uno de ellos un diurético<sup>(8)</sup>. La HTA resistente es un tipo de hipertensión volumen-dependiente y/o que también puede implicar aumento inadecuado del tono simpático<sup>(3,13)</sup>. Este tipo de HTA responde a los antagonistas del MR<sup>(14-18)</sup>. El estudio Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-Based Therapy 2, mostró que la adición de espironolactona al tratamiento con bloqueadores de canales de calcio, inhibidor de la enzima convertidora y diurético, causaba una reducción promedio de 8,7 mmHg de la presión sistólica. Esta disminución de las cifras tensionales logradas con espironolactona fue mayor a la observada con la adición de un fármaco bloqueador beta-adrenérgico o alfa-adrenérgico (4,0 mmHg y 4,5 mmHg respectivamente)<sup>(19)</sup>. Estudios ulteriores de este grupo, mostraron que la HTA resistente es un estado de retención de sodio y agua, que frecuentemente se encuentra asociada con niveles de aldosterona circulantes inapropiados en relación a la volemia y/o la presión arterial, y en los que el tratamiento con espironolactona es efectivo aunque los niveles plasmáticos de aldosterona se encuentren en un rango de normalidad según valores poblacionales<sup>(20)</sup>. Los metanálisis de estudios aleatorizados y no-aleatorizados sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de HTA resistente con espironolactona han confirmado que es un fármaco de elección en este grupo de pacientes, que además de ser efectivo para reducir la presión arterial podría ser eficaz en la reducción de la hipertrofia ventricular y el espesor de la capa media arterial de pacientes hipertensos<sup>(12,14,16,17,21)</sup>.

Aunque existe menos evidencia publicada, diversos estudios han demostrado que la adición de eplerenona al tratamiento de pacientes con HTA en tratamiento con bloqueadores del eje renina-angiotensina o diuréticos es efectiva y bien tolerada<sup>(5,6,22-26)</sup>, y que la adición de eplerenona al tratamiento de pacientes con hipertensión resistente es efectiva para lograr bajas de la presión y reversión de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>(3,8,15,27-29)</sup>. Sin embargo, aunque es claro el efecto beneficioso de eplerenona sobre la presión arterial, no existen estudios publicados sobre su efecto en morbilidad y mortalidad de pacientes hipertensos en el largo plazo<sup>(18)</sup>.

### Espironolactona

Es un antagonista competitivo no-selectivo del MR. La vida media plasmática es de 1.4 horas, con metabolización hepática. Sin embargo, la vida media aumenta hasta 5 veces en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Además, es importante recordar que la espironolactona es considerada una pro-droga ya que el hígado genera tres metabolitos activos principales: 7 $\alpha$ -tiometil-espironolactona, 6 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -tiomethyl-espironolactona y canrenona, con vidas medias de 14, 15 y 17 horas respectivamente<sup>(1)</sup>. La respuesta máxima a espironolactona se observa 48 horas después de iniciado el tratamiento. Espironolactona tiene una estructura química similar a la progesterona, lo que causa que tenga reactividad cruzada con el receptor de esteroides sexuales. La dosificación recomendada para la HTA resistente es 25-100 mg/día, con evaluación y ajuste de dosis en intervalo de 4 semanas, hasta lograr el efecto deseado.

## Eplerenona

Es un antagonista selectivo del MR, derivado de la espironolactona. Sin embargo, su mayor especificidad va asociada a una menor afinidad *in vitro* por el MR<sup>(1,30)</sup>. Esta diferencia es parcialmente compensada por la menor unión a proteínas plasmáticas en comparación a espironolactona (94% para espironolactona vs. 50% para eplerenona), con una potencia clínica cercana al 50% de lo que presenta espironolactona<sup>(1,29)</sup>. Por ello, las dosis recomendadas en general duplican a las de espironolactona<sup>(1,29)</sup>. Su vida media es de 4-6 horas, con metabolismo por el citocromo P450 (isoenzima CYP3A4). Debido a ello, el ketoconazol, itraconazol, ribonavir y claritromicina, entre otras, son sustancias que aumentan los niveles máximos plasmáticos. Los niveles plasmáticos de equilibrio se logran 48 horas después de iniciado el tratamiento. La dosificación utilizada es en el rango 25-100 mg/día, según el logro de objetivos de presión pre-establecidos<sup>(15)</sup>. Aspectos farmacológicos de estos antagonistas se resumen en la Tabla 1.

Tabla N°1

Características Farmacológicas de Espironolactona y Eplerenona

	Espironolactona	Eplerenona
Clase	Esteroidal	Esteroidal
MR IC <sub>50</sub>	24 nM	990 nM
AR IC <sub>50</sub>	77 nM	≥21.240 nM
GR IC <sub>50</sub>	2.410 nM	≥21.280 nM
PR EC <sub>50</sub>	740 nM	≥31.210 nM
Vida media	1,4 hrs	4-6 hrs
Vida Media Metabolitos activos	12-35 hrs	No

AR= Receptor de andrógenos; IC<sub>50</sub>=Concentración de antagonista suficiente para lograr un 50% de la actividad del receptor; EC<sub>50</sub>= Concentración de agonista para lograr el 50% de la activación máxima del receptor; GR= Receptor de glucocorticoides; PR= Receptor de progesterona. Modificado de Bramlage P y cols., 2016.

## Efectos adversos

Tanto espironolactona como eplerenona se han asociado a un aumento dosis-dependiente de la [K<sup>+</sup>]<sub>p</sub>, el principal efecto adverso de esta clase de fármacos. Estudios recientes han encontrado una relación en forma de “U” entre la kalemia y mortalidad por cualquier causa en hipertensos, con mayor mortalidad en valores <4,1 mEq/L o >4,7 mEq/L, resaltando la relevancia de la kalemia como parte del control de los pacientes hipertensos<sup>(31,32)</sup>. Los estudios de Pitt y cols. en pacientes con insuficiencia cardíaca reportaron aproximadamente un 2% de incidencia de hiperkalemia en los pacientes en tratamiento con antagonistas MR<sup>(33,34)</sup>, pero estudios poblacionales han llegado a reportar hasta 10%.15 Además, el riesgo de hiperkalemia aumenta 3-8 veces en pacientes con enfermedad renal crónica etapa ≥3<sup>(35)</sup>.

Estudios más recientes muestran que la hiperkalemia en pacientes hipertensos en tratamiento con antagonistas esteroidales del MR se presentaría con una incidencia 1%-3%, la que sería <1% en pacientes con hipertensión no diabéticos y con función renal conservada (Velocidad de filtración glomerular, VFG>60 mL/min)<sup>(36,37)</sup>. Además, no existe evidencia publicada que muestre que el aumento de la incidencia de hiperkalemia sea causal de mayor abandono del tratamiento de pacientes hipertensos con antagonistas del MR<sup>(37)</sup> y se ha publicado que los pacientes con HTA resistente normokalémicos y con buen seguimiento de kalemia toleran adecuadamente el tratamiento<sup>(8)</sup>. También se ha reportado que la adición de espironolactona al tratamiento de pacientes con HTA resistente y VFG <60mL/minx1,73 mt2 se asocia a un aumento de la incidencia de hiperkalemia<sup>(38)</sup>, y un

metanálisis reciente encontró que la adición de espironolactona como tratamiento a los pacientes con HTA resistente tiene el potencial de aumentar la kalemia<sup>(17)</sup>. En este contexto se ha planteado que las discrepancias aparentes en la incidencia de hiperkalemia reflejarían una inadecuada selección y seguimiento de pacientes, además de la variabilidad propia de las poblaciones en estudio<sup>(15)</sup>. Por ende, como regla práctica, además de la selección de pacientes y monitoreo adecuado de la kalemia, se recomienda evitar el uso de antagonistas del MR en pacientes con  $[K^+]_p > 5,5$  mEq/L. Además, se debe reducir la dosis si se llega a  $[K^+]_p \geq 5,5$  mEq/L<sup>(6)</sup>. Se debe tener extremo cuidado y monitorización cercana en pacientes ancianos y pacientes con enfermedad renal crónica (VFG < 60 mL/min $\times$ 1,73 mt<sup>2</sup>). Aspectos clínicos del uso de estos antagonistas se resumen en la Tabla 2.

Tabla N°2

Aspectos clínicos del uso de antagonistas MR esteroidales

1. La magnitud del efecto hipotensor se similar en pacientes con o sin niveles inadecuados de aldosterona plasmática
2. El efecto adverso más común de espironolactona es la ginecomastia (incidencia= 7%-10%)
3. Kalemia > 4,5 mEq/L es un factor de riesgo de hiperkalemia
4. Dietas ricas en potasio o el uso de suplementos dietéticos de potasio son factores de riesgo de hiperkalemia
5. Disminución de la VFGe (< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) por edad, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, son factores de riesgo de hiperkalemia
6. Fármacos que alteran metabolismo del potasio son factores de riesgo de hiperkalemia: beta-bloqueadores, antiinflamatorios no esteroidales, heparina, trimetoprim, inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus)
7 Depleción de volumen es un factor de riesgo de hiperkalemia: diuréticos, enfermedad intercurrente (típicamente gastrointestinales)

VFGe= Velocidad de filtración glomerular estimada. Modificado desde Epstein y cols. 2016 y Sica 2015.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los antagonistas del MR están contraindicados durante el embarazo, ya que atraviesan la barrera placentaria<sup>(6)</sup>. También están contraindicados en la lactancia<sup>(8)</sup>.

Por otra parte, la ginecomastia en el tratamiento de pacientes hipertensos con espironolactona se ha reportado en los rangos desde el 6,9% (dosis  $\leq$  50 mg/día) hasta 52,5% (dosis  $\geq$  200 mg/día); eplerenona muestra incidencia de <0,7% de ginecomastia en hombres y <0,7% de dolor mamario en mujeres, un dato consistente con su selectividad por el MR<sup>(30)</sup>.

### Nuevos antagonistas del MR no-esteroidales

Diversas compañías farmacéuticas se han avocado al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos no-esteroidales antagonistas del MR. Entre las expectativas en torno a esta nueva generación de fármacos está la alta potencia y selectividad, la vida media definida para un principio activo conocido (idealmente no pro-droga), y la ausencia de limitaciones de su indicación derivadas de la hiperkalemia<sup>(1)</sup>. Esta última característica sería el resultado de los mecanismos de unión y antagonismo del MR, que en diferentes tejidos puede ser activado por mineralocorticoides y/o glucocorticoides, reclutando una maquinaria de señalización tejido-específica<sup>(1,39,40)</sup>. En esta línea, el objetivo deseado es que los nuevos fármacos entreguen una protección de órgano blanco de la HTA igual o superior a la que se ha demostrado para los antialdosterónicos de primera y segunda generación, sin (o con menor) efecto ahorrador de potasio a nivel renal e intestinal<sup>(39,41)</sup>.

Sin embargo, los estudios clínicos iniciales se han enfocado en pacientes con insuficiencia cardíaca acompañada por enfermedad renal crónica y/o diabetes mellitus, por lo que se debe esperar estos resultados y resultados de nuevos estudios, específicamente enfocados en poblaciones de pacientes hipertensos.

## Referencias

1. Kolkhof P, Bäracker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol.* 2017;234:T125–T140.
2. DuPont JJ, Jaffe IZ. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: The role of the mineralocorticoid receptor in the vasculature. *Journal of Endocrinology.* 2017;234:T67–T82.
3. Flatt DM, Brown MC, Mizeracki AM, King BJ, Weber KT. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Management of Heart Failure and Resistant Hypertension. *JAMA Cardiol.* 2016;1:607–6.
4. Sica DA. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2015;11:235–239.
5. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, Fakouhi K. Efficacy of Eplerenone Added to Renin-Angiotensin Blockade in Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2002;40:117–123.
6. Weinberger MH, White WB, Ruilope L-M, MacDonald TM, Davidson RC, Roniker B, Patrick JL, Krause SL. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *American Heart Journal.* 2005;150:426–433.
7. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *VHRM.* 2017;Volume 13:403–411.
8. Maiolino G, Azzolini M, Rossi GP. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Therapy in Resistant Hypertension: Time to Implement Guidelines! *Front Cardiovasc Med.* 2015;2.
9. MD ME, PhD DADM. Resistant Hypertension and the Pivotal Role for Mineralocorticoid Receptor Antagonists: A Clinical Update 2016. *AJM.* 2016;129:661–666.
10. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, Strauch B, Holaj R, Widimský J. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? *Curr Hypertens Rep.* 2016;1:1–10.
11. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *American Journal of Hypertension.* 2017;30:103–109.
12. Narayan H, Webb DJ. New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;1:1–7.
13. Eirin A, Textor SC, Lerman LO. Emerging concepts for patients with treatment-resistant hypertension. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2016;26:700–706.
14. Di Zhao, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *International Journal of Cardiology.* 2017;233:113–117.
15. Maron BA, Leopold JA. Aldosterone Receptor Antagonists: Effective but Often Forgotten. *Circulation.* 2010;121:934–939.
16. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:7270–7278.
17. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation.* 2016;25:1021–1030.
18. Tam TS, Wu MH, Masson SC, Tsang MP, Stabler SN, Kinkade A, Tung A, Tejani AM. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;124:1945–50.
19. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salsbury J, McInnes G, Brown MJ. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006986.
20. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;
21. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, Russell RP. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *American Journal of Hypertension.* 2015;28:1376–1385.
22. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, Roniker B, Garthwaite S, Kleiman JH, Yang Y, Krause SL, Workman D, Saunders E. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *JAC.* 2003;41:1148–1155.
23. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope L-M, Niegowska J, Kipnes MS, Roniker B, Patrick JL, Krause SL. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *AJC.* 2004;93:990–996.
24. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003;108:1831–1838.
25. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the Selective Aldosterone Blocker Eplerenone Versus the Calcium Antagonist Amlodipine in Systolic Hypertension. *Hypertension.* 2003;41:1021–1026.
26. Yano Y, Hoshida S, Tamaki N, Nagata M, Sasaki K, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in elderly hypertensive patients: the Jichi-Eplerenone Treatment (JET) study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;12:340–347.
27. Calhoun DA. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance. *Korean Circ J.* 2016;46:593–8.
28. Calhoun DA. Low-Dose Aldosterone Blockade as a New Treatment Paradigm for Controlling Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2007;9:19–24.
29. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2008;2:462–468.
30. Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I, Ristic A, Lalic N, Seferovic J, Simeunovic D, Milinkovic I, Rosano G. Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone — Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone. *International Journal of Cardiology.* 2015;200:3–7.
31. Pitt B, Rossignol P. The association between serum potassium and mortality in patients with hypertension: 'a wake-up call'. *European Heart Journal.* 2017;38:113–115.
32. Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Kober L, Gislason G, Søgaard P, Aasbjerg K. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *European Heart Journal.* 2017;38:104–112.
33. PITT B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717.
34. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–1321.
35. Lazich I, Bakris GL. Prediction and Management of Hyperkalemia Across the Spectrum of Chronic Kidney Disease. *YSNEP.* 2014;34:333–339.
36. Takahashi S, Hiramatsu M, Hotta S, Watanabe Y, Suga O, Endo Y, Miyamori I. Safety and Antihypertensive Effect of Selara® (Eplerenone): Results from a Postmarketing Surveillance in Japan. *International Journal of Hypertension.* 2016;2016:1–9.
37. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, Speziale G, Gaudio C. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *International Journal of Cardiology.* 2015;200:25–29.
38. Chomiccki J, Klem P, Marrs J. Evaluation of the incidence of hyperkalemia in patients prescribed spironolactone for the treatment of resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2014;8:e30–e31.
39. Kolkhof P, Jaisser F, Kim S-Y, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. In: *Heart Failure.* Cham: Springer, Cham; 2016. p. 271–305.
40. Martín-Martínez M, Pérez-Gordillo FL, Alvarez de la Rosa D, Rodríguez Y, Gerona-Navarro G, González-Muñiz R, Zhou M-M. Modulating Mineralocorticoid Receptor with Non-steroidal Antagonists. New Opportunities for the Development of Potent and Selective Ligands without Off-Target Side Effects. *J Med Chem.* 2017;60:2629–2650.
41. Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, Minguet J, Ferrero C, Schmieder RE. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;18:28–37.

## INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Roberto Jalil Milad

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### I.- Introducción

En este capítulo trataremos de resumir el rol de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el tratamiento de la hipertensión arterial. Para ello intentaremos definir a partir de generalidades fisiológicas, aspectos farmacológicos, fisiopatológicos y finalmente clínicos, el rol actual para esta familia de fármacos tan importante en medicina cardiovascular y renal.

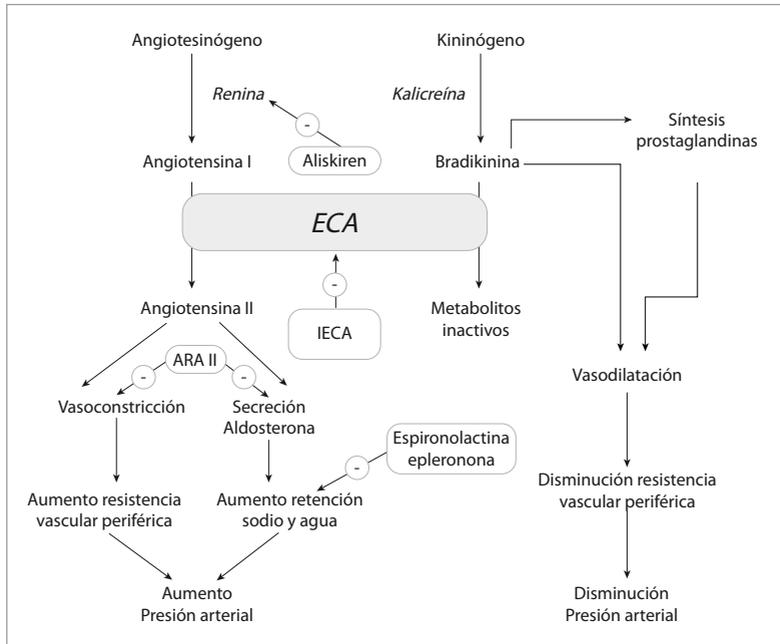
Las drogas IECA cumplen su rol inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que participa en la transformación de angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II).

La ECA, enzima también llamada kininasa II, independiente de su origen (pulmonar o tisular) es así inhibida por esta familia de drogas, lo que disminuye (aunque no elimina) la síntesis de angiotensina II. Sin embargo no toda la conversión de Ang I en Ang II es dependiente de esta vía enzimática, existiendo vías paralelas no dependientes de la ECA y por lo tanto no susceptibles a la acción de los IECA. Por otro lado, la ECA no solamente participa en la conversión de Ang I en Ang II, sino que además participa en la degradación de la bradiquinina en metabolitos inactivos, por lo que la inhibición de la ECA produce una prolongación de la vida media de la bradiquinina, lo que le confiere a los inhibidores de la ECA un doble efecto vasodilatador: por una parte, se reducen los niveles de Ang II y por otra parte aumenta los niveles de bradiquinina. Este último efecto no es compartido por las drogas que bloquean los receptores de angiotensina II, familia de fármacos conocida como antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II).

Debemos recordar, sin embargo, que el sistema renina-angiotensina-aldosterona inhibido en su origen (liberación de renina) por Ang II, la reducción de los niveles de ésta por drogas como IECA aumenta los niveles de renina plasmática (al igual que lo hacen las drogas ARA II), con la hiperrreninemia consecuente.

En la Figura N°1 se muestra el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con sus diversos efectos y sus inhibidores actualmente disponibles.

**Figura N°1** SRAA y sus inhibidores



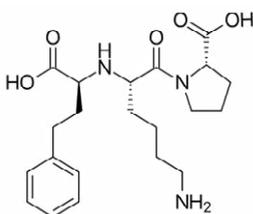
**II.- Fármacos IECA**

**A.- Captopril:** Su historia que culmina con su aparición en el año 1977 es tan interesante como la del descubrimiento del SRAA. Sus orígenes se remontan a los trabajos del investigador brasilero Mauricio Rocha e Silva a fines de los años 40 estudiando los efectos hipotensores del veneno de la serpiente *Bothrops Jararaca Jaracussa*. A partir de esos estudios iniciales en la década del 70 en el Instituto Squibb de Princeton, Ondetti y colaboradores diseñaron una molécula estable de administración oral, con un efecto 14000 veces más potente que su sucedáneo más similar, y que era capaz de inhibir la ECA, bloqueando así la transformación de Ang I en Ang II y aumentando los niveles plasmáticos de bradiquinina. El captopril tiene una vida media corta de solo 2.2 hrs, y debe ser ajustado según función renal.

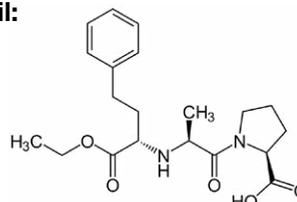
**B.- Enalapril:** Constituye una prodroga, que es hidrolizada a enalaprilato, con efectos similares al captopril, aunque con una vida media de 11 horas. El enalaprilato está disponible solo para administración parenteral. El lisinopril es un derivado de lisina del enalaprilato (Figura 2).

**Figura N° 2** Estructura de Lisinopril y Enalapril

**Lisinopril:**



**Enalapril:**



**C.- Otros:** otros IECA como benazepril, quinapril, perindopril, ramipril y trandolapril son también bloqueadores de la ECA, pero a diferencia de captopril y enalapril son de vida media larga. Al igual que enalapril, son prodrogas que deben ser convertidas en el agente activo mediante hidrólisis, principalmente en el hígado.

### III. Efecto y uso clínico

a.- El mecanismo de la acción hipotensora de los inhibidores de la ECA es a través de un efecto primordialmente de reducción de la resistencia vascular periférica, sin embargo, a diferencia de los vasodilatadores directos como hidralazina, no resultan en cambios inotrópicos ni cronotrópicos, dada la ausencia de activación refleja del sistema nervioso autónomo simpático, lo que permite su uso en pacientes con cardiopatía isquémica.

b.- Tienen un uso muy importante en pacientes con insuficiencia renal crónica, reduciendo proteinuria y estabilizando función renal (efecto nefroprotector), lo que se ha descrito aún sin reducir la presión arterial sistémica. Este uso es particularmente extendido en pacientes con nefropatía diabética de grados variables, aún en ausencia de HTA. Los IECA ejercen un efecto nefroprotector tanto por la reducción de la presión arterial sistémica como por la reducción de la presión intraglomerular, especialmente disminuyendo la resistencia arteriolar eferente.

c.- Son utilizados exitosamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y en pacientes post infarto al miocardio (reducción de la postcarga y mejoría del flujo plasmático renal).

d.- En pacientes con riesgo cardiovascular elevado, los IECA disminuyen la incidencia de diabetes en comparación a otros antihipertensivos.

e.- En comparación a los ARA II: sus efectos clínicos son muy similares: ambos reduce la resistencia vascular periférica, disminuyen la postcarga, reducen la presión intraglomerular y ambos producen elevación de los niveles plasmáticos de renina. Sin embargo, los IECA tienen un efecto del cual los ARA II carecen, y es el incremento de los niveles plasmáticos de bradiquininas con su efecto vasodilatador propio. En algunos metanálisis recientes esto podría tener un efecto clínico beneficioso, especialmente al comparar riesgo coronario.

### IV.- Efectos colaterales y toxicidad

a.- Hipotensión severa: puede aparecer después de las primeras dosis, en particular en pacientes hipovolémicos.

b.- Insuficiencia renal aguda: en pacientes con estenosis de arteria renal significativa (dos riñones, ambos obstruidos o un monorreno con obstrucción significativa).

c.- Hiperkalemia: puede aparecer en pacientes con insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus asociada a su hipoaldosteronismo hiporreninémico y/o deterioro de la función renal, o en pacientes que concomitantemente usan otros fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina aldosterona. Se observa también en pacientes con insuficiencia renal crónica moderada con altas ingesta de potasio en la dieta o uso de sales de cloruro de potasio.

d.- Tos crónica o angioedema: asociados al aumento de bradiquinina y de sustancia P. El angioedema se presenta más frecuentemente en población afroamericana.

e.- Malformaciones: No deben ser utilizados bajo ninguna condición durante el embarazo por sus efectos teratogénicos y riesgo de morbimortalidad fetal.

f.- Neutropenia & Proteinuria: Captopril (no efecto de clase) en dosis altas en pacientes con insuficiencia renal crónica puede inducir neutropenia o proteinuria.

g.- Interacciones importantes: con fármacos que bloquean el SRAA, tales como ARA II, espironolactona, eplerenona o aliskiren, incrementan de manera muy significativa el riesgo de hiperkalemia como se observó en el estudio ONTARGET (Lancet 2008).

Por otro lado, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden reducir el efecto clínico al reducir el aumento de bradiquininas inducido por los IECA.

### Bibliografía

- 1.- Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics, 13 Ed McGraw Hill
- 2.- Basic & Clinical Pharmacology, 14e Bertram Katzungm Lange Ed. 2018
- 3.- Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension, 2e Lerma E, Rosner M, et al, Lange 2018

## ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Gonzalo Pérez Díaz, Jorge Jalil Milad

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares  
Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

### Introducción

La hipertensión (HTA) es una enfermedad crónica, sistémica, multifactorial y controlable, caracterizada por aumento sostenido de las cifras de presión arterial (PA) y daño secundario de órganos blanco. La relación entre PA e incidencia de enfermedades cardiovasculares (CV) es lineal por lo que la HTA es uno de los principales factores de riesgo para enfermedad coronaria (5 veces más frecuente en hipertensos que en normotensos), el principal para accidente cerebrovascular (10 veces más frecuente en hipertensos) y muy relevante como factor de riesgo para falla cardíaca e insuficiencia renal. Un aumento de 20 mmHg de la PA sistólica o de 10 mmHg en la PA diastólica duplica el riesgo de enfermedad CV. Esta enfermedad afecta a cerca del 20-25% de la población mundial, y aproximadamente al 50% de la población mayor de 50 años. En Chile la ENS 2010 mostró una prevalencia de 26,9% de los cuales aproximadamente un 60 % conoce su condición de hipertenso, en tratamiento hay sólo un 36,3% y un porcentaje menor de pacientes está normotensado<sup>(1)</sup>.

Uno de los principales mecanismos de HTA y de sus complicaciones es la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), causante de importantes efectos fisiopatológicos deletéreos de esta enfermedad, como vasoconstricción, disfunción endotelial, remodelamiento y fibrosis cardiovascular y renal<sup>(2)</sup>. Esto ha llevado en las últimas 4 décadas al desarrollo de fármacos inhibidores a distintos niveles del SRAA. Los grupos de fármacos antihipertensivos que actúan sobre el SRAA son: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA), los antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARAI), los antagonistas del receptor de aldosterona, los inhibidores directos de renina y más recientemente los inhibidores de neprilisina (utilizados en conjunto con ARAI).

En este artículo se revisa el rol que cumplen actualmente los ARAI, disponibles desde los años 90 y uno de los últimos grupos de antihipertensivos en aparecer, en el manejo clínico de la HTA, en especial en relación a eficacia, seguridad e indicaciones.

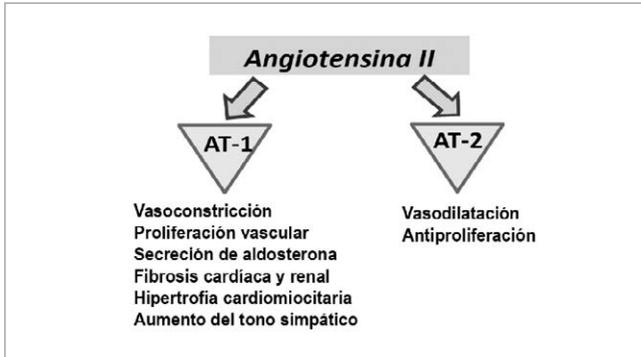
### Mecanismo de acción de los ARAI.

Los ARAI actúan inhibiendo los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT-1) de forma competitiva y selectiva. Los receptores AT-1 están ampliamente distribuidos en los tejidos del adulto, especialmente en corazón, vasos, riñón, endotelio y sistema nervioso central (SNC)<sup>(3)</sup>. La activación del receptor AT-1 de membrana por angiotensina II (Angio II) produce aumento intracelular de inositol trifosfato, de metabolitos del ácido araquidónico y disminución de AMP cíclico, lo que contribuye a diferentes procesos fisiopatológicos, principalmente (Figura 1):

- *Vasoconstricción por contracción de la musculatura vascular lisa.*
- *Secreción de aldosterona con mayor reabsorción renal de sodio.*
- *Proliferación celular en la pared arterial (células musculares lisas) y en el corazón (fibrosis e hipertrofia ventricular).*
- *Secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal y terminales nerviosas, aumentando la actividad simpática.*

Figura Nº 1

Activación de los receptores de Angio II y efectos celulares asociados a la HTA.



- Los ARAll bloquean solo el receptor AT-1 con lo que aumentan los niveles de Angio II y la estimulación secundaria de los receptores AT-2.

Además, Angio II contribuye a la disfunción endotelial – que tiene mayor prevalencia en pacientes hipertensos - mediante la producción de radicales libres, facilita la expresión de moléculas de adhesión de células inflamatorias, induce la expresión de mediadores inflamatorios como interleukina 6, promueve la formación de placas de colesterol al facilitar la oxidación de LDL, y puede contribuir a la rotura de placa ya que induce apoptosis de células musculares lisas y mayor expresión de metaloproteasas de la matriz<sup>(4)</sup>.

Al antagonizar el receptor AT-1 con un ARAll los efectos mencionados se previenen o se revierten y se logra una disminución de la precarga y de la postcarga, explicándose su efecto hipotensor principalmente, aunque no exclusivamente, por el efecto sobre la resistencia vascular periférica<sup>(5)</sup>.

Los ARAll tienen mucha mayor afinidad por el receptor AT1 que por el receptor AT2 (éste último al ser estimulado por Angio II inhibe el crecimiento celular, previene el remodelado cardíaco y puede causar vasodilatación mediante liberación de óxido nítrico). Angio II en presencia de receptores AT1 bloqueados, estimula los receptores AT2, con los consiguientes efectos benéficos descritos.

### Efectos comparativos de los IECA y ARAll sobre el SRAA.

Tanto los ARAll como los IECA tienen un comportamiento similar aumentando la actividad y concentración de renina plasmática y los niveles de angiotensina I y de angiotensina 1-7.

Por otro lado, los IECA al disminuir los niveles de Angio II reducen su efecto estimulador sobre sus 2 receptores (AT1 y AT2), mientras que los ARAll actúan inhibiendo el receptor AT1 con lo que aumentan los niveles de Angio II y se favorece así la estimulación de los receptores AT2 (que no son inhibidos por los ARAll).

Adicionalmente, la ECA es una cininasa que al ser inhibida por un IECA, se produce elevación de los niveles de bradicinina, un péptido vasodilatador que también explicaría la mayor incidencia de tos en los pacientes tratados con IECA.

En algunos tejidos como el corazón, riñón y vasos sanguíneos, Angio II puede generarse también por otras enzimas además de la ECA como quimasas o catepsinas, de manera que esta Angio II no es inhibida con los IECA pero su efecto es bloqueado con los ARAll.

### Farmacología clínica.

Los ARAll actualmente utilizados para su uso como antihipertensivos son compuestos no peptídicos que contienen un grupo de ácido carboxílico libre (excepto irbesartán). Pertenecen

a dos grupos químicos: **bifeniltetrazoles** (losartán, valsartán, irbesartán, candesartán) y **no bifeniltetrazoles** (telmisartán y eprosartán)<sup>(3)</sup>.

El efecto máximo de los ARAII sobre la presión arterial se observa alrededor de las 3-6 horas después de su administración oral, y valores estables de presión arterial se logran al cabo de 4-6 semanas. En general logran controlar la presión arterial a lo largo de 24 horas tras la administración de una dosis diaria en la mayoría (Tabla 1) y no producen taquicardia refleja, tolerancia ni hipertensión de rebote al suspenderlos bruscamente.

Tabla N° 1

Características farmacológicas de los distintos ARAII<sup>5</sup>

Nombre	Vida media	Eliminación	Interacción con fármacos	Comprimidos (mg)	Interacción con fármacos	Administración (veces/día)
Losartán	6-9#	35% R 60% B/F	Rifampicina Fluconazol	50	25-100	1-2
Candesartán	9	33% R 67% B/F	-	8-16-32	4-32	1-2
Valsartán	6	13% R 83% B/F	-	80-160-320	40-320	1
Olmesartán	12-14	35-50% R 50-65% B/F	-	20-40	20-40	1
Telmisartán	24	<1% R >97% B/F	Digoxina	40-80	20-80	1
Irbesartán	11-15	20% R 80% B/F	-	150-300	150-300	1

# = vida media del metabolito activo de losartán EXP-3174; R = renal; B/F = biliar/fecal

**Eficacia antihipertensiva:** se ha observado que losartán, al contrario del resto, en general no logra controlar la presión con una sola dosis al día, por lo que requiere administración cada 12 horas.

**Prodrogas:** Candesartán y olmesartán (también azilsartán) son prodrogas que requieren de activación en su paso por el tracto gastrointestinal e hígado.

**Biodisponibilidad:** es mayor con Irbesartán.

**Interacciones:** Fluconazol es un inhibidor CYP2C9, que disminuye el paso de losartán a su metabolito activo (aunque aumenta su vida media), por lo que disminuye la C<sub>max</sub> de un 47 a un 30%. Telmisartán puede aumentar la digoxinemia en usuarios de este fármaco, y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina<sup>(3)</sup>.

**Función hepática:** debe ajustarse la dosis de losartán a la mitad en casos de disfunción hepática severa, debido a su metabolismo vía CYP.

**Función renal:** todos los ARAII disminuyen la presión capilar glomerular y el filtrado glomerular. Habitualmente requieren de ajuste de dosis con clearance de creatinina < 60 ml/min y en especial con clearance de creatinina < 30 ml/min. En pacientes con función renal disminuida los ARAII (también los IECA) pueden aumentar los niveles de potasio plasmático.

**Indicaciones y uso clínico de ARAII como antihipertensivos de primera línea**

Actualmente los ARAII están indicados como fármacos de inicio o de primera línea en todo paciente hipertenso adulto no complicado o con riesgo cardiovascular bajo o moderado, al igual que las tiazidas, bloqueadores de canales de calcio (BCC) e IECA. Una excepción son los pacientes hipertensos afroamericanos, que presentan menos activación del SRAA por lo que en ellos se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con tiazidas o con BCC.

Los ARAII - al igual que los IECA - también son los fármacos de inicio o de primera línea en todo paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo II y en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo en pacientes hipertensos con ERC y proteinuria (albuminuria ≥ 300 mg/día o ≥ 300 mg/g albúmina/creatinina) se recomienda iniciar con IECA para reducir la progresión del daño renal y usar ARAII en caso de intolerancia a IECA (AHA 2017).

**Indicaciones específicas de uso de ARAII en HTA.**

Esta familia de fármacos, por sus efectos fisiopatológicos tiene indicación como fármacos antihipertensivos en primera línea en las siguientes condiciones clínicas asociadas a HTA (Tabla 2):

Tabla N° 2

Indicaciones específicas de ARAII en HTA y condiciones asociadas

	ARAII en primera línea	Igualmente en primera línea
<b>Daño de órgano blanco</b>		IECA
HVI	+	IECA
Microalbuminuria	+	BCC, IECA
Aterosclerosis asintomática	+	
<b>Evento clínico cardiovascular</b>		IECA, BCC, tiazidas
AVC previo	+	IECA, BB
IAM previo	+	IECA, BB, diuréticos, BRM
Insuficiencia cardíaca	+	IECA, BB o BRM
Prevención de FA	+	IECA
Proteinuria	+	
<b>Otra condición clínica</b>		IECA, BCC, tiazidas
DM tipo II	+	IECA
DM tipo II + albuminuria o ERC	+	IECA, BCC
ERC	+	IECA
ERC + albuminuria	Con intolerancia a IECA	IECA, BCC
Síndrome metabólico	+	

BB = beta bloqueadores; BRM = bloqueadores del receptor de mineralocorticoide; DM = diabetes mellitus

La Guía Clínica Minsal GES<sup>(6)</sup> recomienda en pacientes hipertensos menores de 55 años con RCV bajo o moderado, inicio del tratamiento con IECA, ARAII o beta bloqueadores, con grado B (recomendada, basado en estudios de calidad moderada). Además, en pacientes que han iniciado terapia con un BCC o una tiazida, sugiere agregar un IECA o ARAII, no así en el caso de requerir tres fármacos, en que se inclina por la combinación de IECA; BCC y diurético tiazídico. La Guía Clínica Europea<sup>(7)</sup> del año 2013, recomienda el uso de diuréticos, beta bloqueadores, BCC, IECA o ARAII como alternativas adecuadas para iniciar o mantener el tratamiento antihipertensivo, con una recomendación Clase I Nivel A. La guía americana JNC8 2014<sup>(8)</sup> recomienda iniciar en la población hipertensa general no negra, incluidos los pacientes hipertensos diabéticos, con tiazidas, BCC, IECA o ARAII (recomendación moderada, Grade B), y para pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sugiere el uso de IECA o ARAII.

### **Uso de ARAII en combinaciones en hipertensión arterial**

Una proporción muy importante de pacientes hipertensos va a requerir más de un fármaco para lograr normotensión, por lo que el uso de combinaciones con sinergia antihipertensiva aumenta la eficacia. Por otro lado, al combinar dosis menores de antihipertensivos disminuyen también los efectos adversos.

**Con tiazidas.** El uso de diuréticos en general activa el SRAA, que se antagoniza con el uso de ARAII, obteniéndose así el beneficio de la depleción de sodio con dosis menores y menos efectos adversos. Esta combinación reduce la PA más que el diurético solo.

**Con BCC.** No infrecuentemente se observa edema periférico con el uso de ANCA, lo que puede ser contrarrestado al combinarlos con ARAII ya que se reduce la presión hidrostática capilar, mejorando así el retorno venoso al corazón. Al igual que con las tiazidas, esta combinación logra mayores reducciones de PA que usando cada componente por separado. Existen 3 combinaciones en dosis fijas disponibles: valsartán/amlodipino, telmisartán/amlodipino y olmesartán/amlodipino.

**Con beta bloqueadores.** Fisiológicamente, la mayor actividad del SRAA aumenta la actividad simpática y por otro lado la estimulación adrenérgica aumenta los niveles de renina. Así, la inhibición de ambos sistemas sería redundante, por lo que se recomienda no utilizar esta combinación como primera línea.

**Con antagonistas del receptor de aldosterona.** Puede utilizarse espironolactona como un cuarto fármaco a agregar cuando hay HTA resistente a 3 fármacos (IECA o ARAII, un BCC y una tiazida), monitorizando niveles de potasio como se observó en el estudio<sup>(9)</sup>.

**Con IECA.** No utilizar esta combinación ya que diversos estudios han evidenciado una mayor tasa de eventos adversos: hiperkalemia (RR1,66), hipotensión (RR1,66) y mayor riesgo de falla renal con creatinina > 2 mg/dl (RR 1,41) versus monoterapia<sup>(10)</sup> sin observarse mayor eficacia.

Tabla N° 3

## Incidencia de efectos adversos y riesgos con ARAII

Tos	Incidencia < que los IECA (9,9% vs 3,2%). Comparable al placebo.
Angioedema	Incidencia estimada: 0,12% vs 0,07% con placebo RR 1,62 (IC 95% 0,17-15,79) <sup>(15)</sup> . El mecanismo no está claro, y no sería mediado por cininas.
Enteropatía	Se han descrito casos de “sprue-like” con el uso de olmesartán (como diarrea crónica y baja de peso, con atrofia de vellosidades en biopsia intestinal). Esta condición, muy infrecuente, se vería más en usuarios por más de 2 años del fármaco, y revertiría luego de su suspensión <sup>(16)</sup> . Un estudio de casos y controles no mostró una asociación significativa entre el uso de olmesartán y diarrea en 2088 pacientes sometidos a endoscopia (OR 1,99 con IC 95% 0,79-5,0) ni en 12428 pacientes sometidos a colonoscopia (OR 0,63 con IC 95% 0,23-1,74) <sup>(17)</sup> .
Riesgo de neoplasias	Un meta-análisis inicial con datos de 9 estudios y aproximadamente 34000 pacientes, mostró un riesgo aumentado de cáncer en usuarios de ARAII: 7,2% vs 6% con RR 1,08 (IC95% 1,01-1,15) versus grupo control (usuarios de placebo, IECA o BB), con un aumento de riesgo absoluto de 1,2% en un promedio de 4 años, especialmente notorio con respecto a cáncer de pulmón (dado principalmente por datos del estudio LIFE) <sup>(18)</sup> . Sin embargo, una metanálisis más reciente con 324168 pacientes hipertensos y seguimiento promedio de 3,5 años mostró que la incidencia de cáncer con el uso de ARAII, IECA, BB, diuréticos y ANCAS es igual a la del placebo (cerca de 2%) <sup>(19)</sup> .
Riesgo de infarto del miocardio	Datos de algunos estudios con hipertensos con riesgo cardiovascular alto sugerían una mayor tasa de IAM en los grupos que recibieron ARAII. Sin embargo, un meta-análisis de 37 estudios con 147020 pacientes mostró que el RR de IAM en pacientes con ARAII era 0.99 (IC 95% 0.92 - 1.07), con menor riesgo de AVC (15%), de IC (13%) y de diabetes (15%) <sup>(20)</sup> .

**Efectos adversos (EA) y precauciones con el uso de ARAII**

Esta clase de antihipertensivos presenta en general muy pocos efectos adversos en comparación las otras clases de antihipertensivos. Los más frecuentemente descritos en los estudios randomizados son cefalea, infecciones respiratorias, mareos y fatiga, con tasas comparables a placebo. La frecuencia de mareos suele ser mayor en los grupos que usan combinaciones versus monoterapia. El análisis individual de EA se presenta en la Tabla 3.

**Precauciones en el uso clínico de los ARAII<sup>(11,12)</sup>.**

- No usar ARAII en combinación con IECA o con un inhibidor directo de renina ya que aumentan los riesgos de hiperkalemia, de falla renal y de hipotensión.
- Existe mayor riesgo de hiperkalemia al usar ARAII en pacientes con enfermedad renal crónica o que usan suplementos de potasio o fármacos ahorradores de potasio.
- Existe riesgo de insuficiencia renal aguda con su uso en pacientes con estenosis bilateral severa de arterias renales.

- No utilizarlos si el paciente tiene antecedentes de angioedema por ARAII. Pacientes que hayan presentado angioedema con IECA pueden usar un ARAII después de al menos 6 semanas de discontinuado el IECA.
- No usarlos en el embarazo al igual que los IECA por riesgo de teratogénesis.

Con el uso de ARAII (y también con IECA) puede ocurrir un aumento del 10% al 25% en la creatinina sérica en algunos pacientes con ERC ya que al bajar la presión intraglomerular (con lo cual disminuye la albuminuria), la creatinina puede aumentar hasta un 30% debido a la reducción simultánea de la velocidad de filtración glomerular<sup>(13)</sup>. Si esta disminución es mayor, debe investigarse otra causa (contracción del volumen, uso de nefrotóxicos o enfermedad renovascular<sup>(14)</sup>).

### Estudios clínicos relevantes con ARAII en pacientes hipertensos.

Existen 3 estudios clínicos importantes evaluando comparativamente el impacto del tratamiento antihipertensivo con ARAII en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado, publicados a principios de la década pasada, 2 de ellos con impacto favorable al uso de esta clase de antihipertensivos (Tabla 4).

Tabla N° 4

Estudios clínicos relevantes con ARAII en pacientes hipertensos

Estudio (ARAI)	Comparado con	Población	Diferencia en PAS (mm Hg)	Resultado
LIFE <sup>(21)</sup> (losartán)	Atenolol	Hipertensos con HVI	-1	↓26% AVC (P <0.001)
VALUE <sup>(22)</sup> (valsartán)	Amlodipino	Hipertensos de alto riesgo CV	+2.2	↑ sin diferencia significativa en eventos CV
SCOPE <sup>(23)</sup> (candesartán)	Diuréticos/ placebo	Hipertensos ≥70 años	-3.2	↓28% AVC no fatal (P = 0.04)

### Conclusiones

En las últimas 2 décadas los ARAII han demostrado ser altamente efectivos en el tratamiento de la HTA y sus comorbilidades. Además tienen un muy buen perfil de seguridad y tolerabilidad que permite mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo y nuestra capacidad clínica para el control de la HTA.

## Referencias

1. Encuesta Nacional de Salud Chile 2010 <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
2. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-9A.
3. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, et al. Características farmacológicas de los ARAll. ¿Son todos iguales?. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6: 10C-24C
4. Böhm M, Mahfoud F, Werner C, et al. Cardiovascular protection: a break through to high risk patients. *EJH Supplements* 2009;11 (Supplement F): F19-F26
5. Abraham HM, White M, White W. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015;38:33-54
6. Ministerio de Salud (Chile). Guía Clínica. Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. Santiago: Minsal 2010.
7. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66(10): 880.e1-880.e64
8. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* doi:10.1001/jama.2013.284427
9. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-2068.
10. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *The BMJ.* 2013;346:f360.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* (2017). doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
12. Leung A, Daskalopoulou S, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Canadian Journal of Cardiology* 33 (2017) 557e576.
13. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartán predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int.* 2011;80:282-7.
14. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med.* 1983;308:373-6.
15. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012; 21: 263-77
16. Rubio-Tapia A, Hernan ML, Ludvigsson JF. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartán. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:732-8
17. Greywoode R, Braunstein ED, Arguelles-Grande C, et al. Olmesartán, other anti-hypertensives, and chronic diarrhea among patients undergoing endoscopic procedures; a case-control study. *Mayo Clinic Proceedings.* 2014;89:1239-1243.
18. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11:627-636.
19. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2011; 12:65-82.
20. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *The BMJ.* 2011;342:d2234.
21. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
22. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartán or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
23. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-886.

## BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

Rodrigo Tagle Vargas

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Los bloqueadores de los canales del calcio (BCCa) fueron introducidos en la práctica clínica por primera vez en los años setenta y en la actualidad están entre los medicamentos antihipertensivos más recetados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Mientras su eficacia hipotensora fue rápidamente aceptada, su seguridad y sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV), aparición de cáncer y hemorragias digestivas fueron objeto de intenso debate en la década de los 90<sup>(1,2)</sup>.

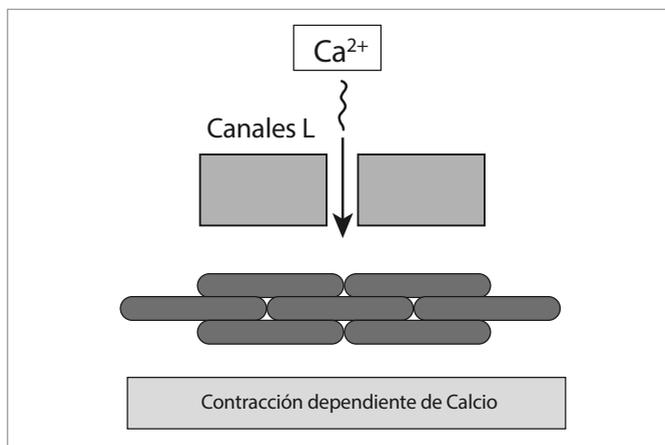
Estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA) de este milenio y diferentes metanálisis han permitido demostrar su beneficio y visualizar nítidamente el real impacto de los BCCa en la morbilidad y mortalidad CV en pacientes hipertensos. Claramente son superiores o iguales respecto a otros antihipertensivos en reducir la incidencia de accidente vascular encefálico (AVE) y de cardiopatía coronaria (CCor), no así para la incidencia de insuficiencia cardíaca (ICC)<sup>(3)</sup>.

En la actualidad, diversas guías clínicas internacionales han incorporado a los BCCa en su recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la HTA como droga de primera línea, excepto en adultos mayores de 75 años<sup>(4-6)</sup>.

**Farmacología:**

Los BCCa son un grupo heterogéneo de fármacos hipotensores cuyo mecanismo de reducción de la presión arterial (PA) se debe al bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje, llamados canales de calcio de tipo L, compuestos por 4 subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$  y  $\delta$  que se encuentran en la membrana plasmática de células musculares lisas miocárdicas y vasculares, siendo responsables de las fases tardías del potencial de acción (Figura 1)<sup>(7)</sup>.

Figura N° 1

**Contracción de la Célula Muscular Lisa Arterial**

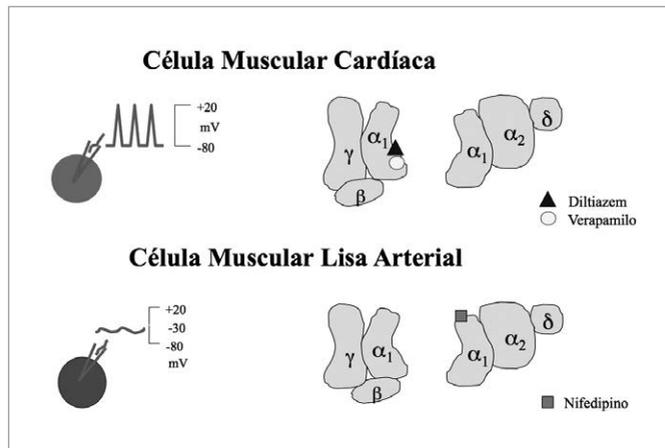
Por esta razón, la denominación de BCCa es más adecuada que la frecuentemente empleada de antagonistas de calcio, ya que al bloquearse este canal pasa a abrirse en pequeños intervalos de tiempo, disminuyendo así a cantidad total de calcio que entra al citosol<sup>(7)</sup>. En consecuencia, este bloqueo conlleva una disminución de la entrada de calcio al citosol en la célula muscular lisa vascular, impidiendo la unión de las fibras de actina con miosina, disminuyendo así la resistencia vascular periférica y entonces así se reduce la PA. Además, interfiere con el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y de la noradrenalina, cuya acción depende finalmente de la concentración de calcio intracelular, ya que la apertura de estos canales puede ser estimulada por ambas hormonas<sup>(4)</sup>.

A nivel renal, los BCCa producen una leve natriuresis al aumentar el flujo sanguíneo renal, al dilatar la arteriola aferente y aumentar la presión de filtración glomerular<sup>(3,8)</sup>.

Estos fármacos reducen la PA en todos los grupos de pacientes, independiente de: género, raza, edad e ingesta de sodio. Más aún, a diferencia de otros antihipertensivos, su efecto hipotensor no desaparece si el paciente inicia tratamiento con AINEs<sup>(3)</sup>.

Los BCCa se pueden dividir fundamentalmente en dos categorías: dihidropiridínicos (BCCa DHP) y no-dihidropiridínicos (BCCa no-DHP) basados en sus estructuras químicas y según sus sitios de acción predominantes (Figura 2).

**Figura N° 2** Sitios de Acción de Bloqueadores de Canales de Calcio



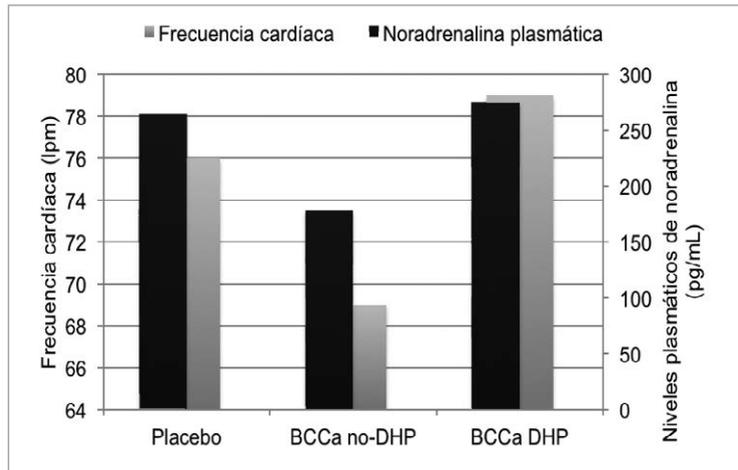
Los BCCa DHP bloquean los canales de calcio tipo L ubicados en el músculo liso vascular al unirse a la subunidad  $\alpha_1$  de este canal, resultando en una vasodilatación con disminución de la resistencia vascular periférica. No tienen efectos sobre el sistema venoso. Este grupo está integrado por fármacos que terminan en el sufijo “dipino”<sup>(9)</sup>.

Los BCCa no-DHP ejercen efectos sobre los canales de calcio tipo L localizados en el miocardio, en el sistema excito-conductor cardíaco y en la vasculatura periférica, al unirse a la subunidad  $\alpha_1$  de estos canales. Este grupo está integrado por verapamilo y diltiazem. Son vasodilatadores menos potentes que los BCCa DHP, pero tienen efectos cronotrópicos negativos y disminuyen la actividad del sistema nervioso autónomo simpático.

Los BCCa no-DHP tienen varios mecanismos antihipertensivos: a) Disminución del débito cardíaco por el bloqueo de canales de calcio cardíacos, ocasionando reducción del débito sistólico y de la frecuencia cardíaca. b) Reducción de la resistencia vascular periférica por bloqueo de los mismos canales ubicados en las células musculares vasculares. c) Descenso de la actividad del

sistema simpático al afectar la secreción de catecolaminas desde los terminales nerviosos y desde la medula suprarrenal. Estos últimos efectos, no son observados con el uso clínico de los BCCa DHP, los que habitualmente ocasionan una activación de este sistema (Figura 3)<sup>(10)</sup>.

**Figura N° 3** Efectos de BCCa en la frecuencia cardíaca y niveles plasmáticos de noradrenalina



Los BCCa se pueden categorizar según su duración de acción (Tabla 1)<sup>(3,7)</sup>:

- Corta acción: nifedipino, nicardipino, isradipino, diltiazem, verapamilo.
- Larga acción modificados: son aquellos de corta acción en los cuales su liberación gastrointestinal se realiza lentamente, lográndose efectos durante las 24 horas, por ejemplo: nifedipino GITS (sistema terapéutico gastrointestinal) y verapamilo SR.
- Larga acción: BCCa intrínsecamente de efecto prolongado: amlodipino, felodipino, lacidipino y lercandipino.

**Tabla N° 1** Farmacocinética de los BCCa disponibles en Chile

Fármacos	Dosis (mg/día)	Biodisponibilidad (%)	Unión a Proteínas (%)	Vida Media (hrs)
Diltiazem	120-480	> 90	77-80	3-4.5
Verapamilo	240-480	> 90	83-92	2.8-7.4
Amlodipino	2.5-10	> 90	97-99	30-50
Felodipino	2.5-10	100	> 99	11-16
Nifedipino	30-120	45-55	92-98	2-5

Estos fármacos son bien absorbidos por el tubo digestivo, pero debido a su extenso metabolismo de primer paso en el hígado, tienen una baja biodisponibilidad.

### Efectos Colaterales

La diversidad farmacológica de los BCCa permite comprender las diferencias en los efectos colaterales (EC). Sin embargo, con todos los BCCa sus EC son dosis dependiente<sup>(1)</sup>.

Está ampliamente establecido tanto a nivel experimental como en ECCA que no alteran los niveles plasmáticos de creatinina, lípidos, glicemia, insulina, ácido úrico, potasio, sodio ni de calcio. Sí pueden afectar la secreción de aldosterona frente al estímulo de angiotensina II, por lo cual no es recomendable la medición de la relación aldosterona/renina en pacientes tratados con BCCa.

Debido a que se metabolizan a nivel hepático a través del citocromo CYP3A4, pueden afectar la biotransformación de otras drogas y a su vez, su propia degradación puede verse alterada por otras drogas. Así, la interacción farmacológica de estos antihipertensivos tiene importancia clínica. Las más nombradas son aquellas con: inmunosupresores anticalcineurínicos como tacrolimus y ciclosporina, macrólidos, rifampicina, antifúngicos imidazólicos y antiaritmicos como digoxina y amiodarona<sup>(3)</sup>.

Por otro lado, al utilizar un BCCa de ambas familias, como la asociación de amlodipino con diltiazem, se produce un aumento de los niveles de cada uno de ellos, potenciándose sus efectos, lo cual puede tener ventajas en algunos pacientes hipertensos taquicárdicos<sup>(3)</sup>.

A continuación se detallan los EC según tipo de BCCa (Tabla 2):

Tabla N° 2

Efectos adversos según familia de BCCa

	Diltiazem	Verapamilo	Dihidropiridínicos
Frecuencia EC	0-3%	10-14%	9-39%
Hipotensión	+	+	++
Flush facial	-	+	++
Cefalea	+	+	++
Edema Periférico	+	+	++
Hiperplasia gingival	+/-	+/-	+
Constipación	-	++	-
Deterioro de ICC	-	+	-
Bloqueo AV	+	++	-
Bradicardia	+	++	-
Palpitaciones	-	-	+

**BCCa DHP:** Cefalea, taquicardia, vértigos, bochornos, hiperplasia gingival y edema periférico son los EC más comunes. Son claramente dosis dependientes no teniendo una predilección por edad, género o raza.

Los síntomas vasomotores faciales son especialmente prevalentes e intensos con los BCCa de corta duración de acción. Así mismo, debido a su potente efecto hipotensor pueden en ocasiones activar los barorreceptores y desencadenar una taquicardia refleja.

El edema periférico, que según los ECCA ocurre en un 25% de los pacientes tratados con amlodipino 10 mg al día, se debe al potente efecto vasodilatador arteriolar precapilar, afectando el equilibrio de Starling por aumentar la presión hidrostática. No se debe a una retención corporal real de agua y sodio, ya que los sujetos no aumentan de peso ni tienen aumentado su volumen extracelular. En consecuencia, no son útiles ningún tipo de diuréticos en esta situación. En cambio, sí pueden ser de utilidad el uso de IECA o ARA2, ya que generan venodilatación y así, pueden ocasionar un reequilibrio a nivel capilar de las fuerzas de Starling con disminución del edema periférico<sup>(12)</sup>.

La hiperplasia gingival, relacionado especialmente con el nifedipino, aunque también ha sido descrito con el uso de verapamilo, diltiazem y amlodipino, entre otros BCCa DHP. Aunque la frecuencia de este EC es difícil de estimar hay estudios que dan cifras de incidencia entre un 20% en pacientes con nifedipino a 3,3% en pacientes con amlodipino. Se ha descrito con mayor frecuencia en hombres que mujeres, con una incidencia 3 veces superior. El mecanismo patogénico no es del todo conocido. El tratamiento incluye la supresión del fármaco cuando sea posible y una higiene oral cuidadosa<sup>(13)</sup>.

**BBCa no-DHP:** Tanto con verapamilo como con diltiazem la frecuencia cardíaca disminuye generalmente entre un 5% a 10%.

Verapamilo se asocia a constipación, especialmente en su formulación de corta acción, atribuido a la interacción de esta molécula con el canal de calcio de la célula muscular intestinal<sup>(7)</sup>. Además, verapamilo y, en un grado menor diltiazem, pueden disminuir la contractibilidad miocárdica y retardar la conducción aurículoventricular, por lo que no deben ser utilizados en pacientes con disfunción sistólica avanzada, enfermedad del nódulo y/o bloqueo de segundo o tercer grado, y deben ser empleados con mucha cautela en asociación a beta bloqueadores (BB)<sup>(4)</sup>.

### Embarazo y lactancia

En el embarazo los datos sobre el uso de los BCCa DHP son limitados (Categoría C de la FDA) Los BCCa DHP pueden ser empleados en los casos en los que no puedan utilizarse otras alternativas más seguras o éstas no controlen la HTA, o en los casos de aparición de emergencias hipertensivas. Éstos son potentes tocolíticos, por lo cual administrados durante el tercer trimestre, pueden originar retraso y enlentecimiento del parto por disminución de las contracciones uterinas. Además, pueden producir hipotensión marcada cuando se usan simultáneamente con sulfato de magnesio. Nifedipino, el más estudiado, ha demostrado disminuir la PA y mejorar la función renal, sin afectar el flujo sanguíneo umbilical<sup>(14)</sup>.

En la lactancia existe también experiencia favorable con nifedipino (Categoría A) entre los BCCa DHP, pero con otros BCCa DHP como nitrendipino y nimodipino se ha demostrado excreciones mínimas en la leche materna. Los BCCa no-DHP pueden usarse con precaución (Categoría B) (Tabla 3)<sup>(15)</sup>.

Tabla N° 3

### Excreción de BCCa en la leche materna

Droga	Razón Leche Materna/Plasma
Diltiazem	1.0
Nifedipino	1.0
Verapamilo	0.4

### Estudios clínicos con BCCa DHP en HTA

En múltiples ECCA se ha demostrado la eficacia de los BCCa en el control de la HTA y reducción de eventos CV.

En primer lugar, debemos señalar los estudios en HTA sistólica aislada de tratamiento activo versus placebo. En el estudio SYST-EUR (*Systolic Hypertension in Europe Trial*), se evaluaron 4.695 pacientes mayores de 60 años con HTA sistólica aislada tratados con nitrendipino versus placebo. En el objetivo primario, AVE fatal y no fatal, el grupo tratado presentó una reducción significativa de un 42%<sup>(16)</sup>. Similares resultados fueron alcanzados en el estudio de HTA sistólica aislada realizado en China, SYST-CHINA (*Systolic Hypertension in China*), con una reducción de un 38% en el objetivo primario, AVE fatal y no fatal, en el grupo tratado también con nitrendipino como fármaco de primera línea<sup>(17)</sup>.

En el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), 42.418 pacientes hipertensos mayores de 55 años y con al menos un factor de riesgo coronario adicional, fueron seleccionados en forma aleatoria para recibir regímenes antihipertensivos basados en clortalidona, amlodipino, lisinopril o doxazosina<sup>(18)</sup>.

La PA sistólica fue significativamente más alta en los grupos tratados con amlodipino (0,8 mmHg.,  $p=0.03$ ) y lisinopril (2 mmHg.,  $p<0.01$ ) versus el grupo tratado con clortalidona. La PA diastólica a los 5 años de seguimiento tratamiento fue significativamente más baja con amlodipino (0,8 mmHg.,  $p<.001$ ) versus clortalidona y lisinopril.

La incidencia del objetivo primario, infarto agudo al miocardio (IAM) fatal y no fatal, fue similar entre los grupos clortalidona, amlodipino y lisinopril, con una incidencia de 11,3% para amlodipino, 11,4% para lisinopril y 11,5% para clortalidona.

Sin embargo, en el objetivo secundario de ICC, el grupo tratado con amlodipino presentó estadísticamente más eventos que el grupo tratado con clortalidona (RR 1,38. IC: 1,25-1,52) y que el grupo tratado con lisinopril (RR 0.87 (0.78–0.96)). La mayor tasa de ICC se observó en todos los subgrupos:  $\geq$  o  $<$  65 años, diabéticos o no diabéticos, caucásicos, etc. No se demostró interacción entre la terapia antihipertensiva previa al estudio y tampoco entre los diferentes grupos de tratamiento en los eventos de ICC durante el primer año y a lo largo del estudio.

En cambio en otros objetivos secundarios, las tasas de AVE y de enfermedad CV combinada fueron significativamente menores en el grupo tratado con amlodipino vs lisinopril (Tabla 4).

Tabla N° 4

Tasas según eventos a los 6 años en estudio ALLHAT

Tasas según Eventos	Amlodipino	Lisinopril	Clortalidona	C vs. L	C vs. A	A vs. L
Objetivo primario	11,3%	11,4%	11,5%	NS	NS	NS
Mortalidad total	16,8%	17,2%	17,3%	NS	NS	NS
AVE	5,4%	6,3%	5,6%	0.02	NS	0.003
ICC	10,2%	8,7%	7,7%	0.001	0.001	0.007
ECV combinada	32%	33,3%	30,9%	0.001	NS	0.047

En este estudio, no hubo diferencias significativas en las hospitalizaciones por hemorragia digestiva ni en la incidencia de cáncer entre los grupos de tratamiento.

El estudio VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial*) se efectuó en 15.245 pacientes con HTA esencial y con al menos un factor de riesgo CV o presencia de enfermedad CV clínica. Fue diseñado para comparar el efecto del valsartán e hidroclorotiazida versus amlodipino e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardíaca<sup>(19)</sup>. Los objetivos primarios incluían: infarto al IAM fatal y no fatal, muerte súbita, procedimiento de revascularización coronaria de urgencia, muerte durante o posterior a estos últimos y hospitalización o muerte debida a ICC. Los secundarios incluían: IAM fatal y no fatal, AVE fatal y no fatal, ICC fatal y no fatal. En el objetivo primario no hubo una diferencia significativa, pero las tasas de IAM fatal y no fatal fueron menores en aquellos asignados a amlodipino (Tabla 5).

Tabla N° 5

Resultados del estudio VALUE

	Valsartan	Amlodipino	HR	IC 95%	P value
Objetivo primario	10.6%	10.4%	1.04	0.94-1.14	NS
Muerte por cualquier causa	11.0%	10.8%	1.04	0.94-1.14	NS
IAM fatal y no fatal	4,8%	4.1%	1.19	1.02-1.8	0.02
AVE fatal y no fatal	4.2%	3.7%	1.15	0.98-1.35	NS
Hospitalización o muerte por ICC	4.6%	5.3%	0.89	0.77-1.03	NS

Finalmente, en el estudio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*)<sup>(20)</sup> en la rama HTA se comparó la efectividad de la combinación de amlodipino y perindopril, versus atenolol y diuréticos tiazídicos. El objetivo primario fue comparar el efecto de estos dos esquemas sobre la tasa de IAM no-fatal y eventos coronarios fatales. Se incluyeron 19.257 pacientes hipertensos sin antecedentes de IAM o enfermedad coronaria clínica, pero con 3 o más factores de riesgo CV. El estudio ASCOT debió ser suspendido en el año 2004, debido a la reducción del 11% en la mortalidad total a favor del esquema basado en BCCa e IECA. Aunque no se demostró una diferencia significativa entre ambos esquemas de tratamiento en el objetivo primario, IAM no fatal y enfermedad coronaria fatal, sí se demostraron reducciones significativas varios objetivos secundarios y terciarios como: AVE fatal y no-fatal, muerte CV, mortalidad total, eventos CV totales más procedimientos de revascularización miocárdica, entre otros en favor del esquema basado en amlodipino (Tabla 6)<sup>(21)</sup>.

Tabla N° 6

## Resultados del estudio ASCOT rama Hipertensión

Eventos / N° Eventos	Atenolol	Amlodipino	Diferencia	HR	IC 95%	Valor P
Objetivo primario	429	474	10%	0.9	0.79-1.02	NS
AVE fatal y no fatal	422	327	23%	0.77	0.66-0.89	<0.0001
ECV y procedimientos	1602	1363	16%	0.84	0.78-0.90	<0.0001
Muerte CV	342	263	24%	0.76	0.65-0.90	=0.001
Angina Inestable	106	73	32%	0.68	0.51-0.92	0.011
Mortalidad total	820	738	11%	0.89	0.81-0.99	=0.024
ICC fatal y no fatal	159	134	16%	0.84	0.66-1.05	NS
DM de novo	799	567	30%	0.70	0.63-0.78	<0.0001
EVP	202	133	35%	0.65	0.52-0.81	<0.0001
ERC	469	403	15%	0.85	0.75-0.97	=0.013

En síntesis podemos señalar que los BCCa DHP son claramente superiores a placebo en HTA sistólica aislada y que en comparación con los otros antihipertensivos en HTA sistólico-diastólica son superiores en la prevención de eventos coronarios y AVE respecto a BB y ARA2, pero inferiores en la prevención de ICC respecto a los diuréticos tiazídicos.

### Estudios clínicos con BCCa no-DHP en HTA

En el estudio NORDIL (*Nordic Diltiazem study*), se comparó diltiazem versus tratamiento convencional basada en diuréticos con o sin BB, en 10.881 pacientes hipertensos de edades de 50 y 74 años. La reducción de la PAD a los 2 años fue similar entre ambos grupos de tratamiento, pero la reducción de la PAS fue significativamente mayor con diltiazem que con el tratamiento convencional, 3 mm Hg. de diferencia ( $p < 0.001$ ). El objetivo primario combinado constituido por AVE fatal y no fatal, IAM fatal y no fatal, y muerte CV por cualquier causa, fue similar entre ambos grupos, 16,6 vs. 16,2 eventos por 1000 paciente-año. En relación a AVE fatal y no fatal, hubo una tendencia a menos eventos en el grupo tratado con diltiazem, 6,4 vs. 7,9 eventos por 1000 paciente-año (HR=0.80 [0.65-0.99],  $p=0.04$ )<sup>(22)</sup>.

El estudio CONVINCENCE (*Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points trial*) en 16.602 pacientes hipertensos con al menos un factor de riesgo CV tradicional adicional que fueron randomizados a recibir verapamilo de liberación sostenida o tratamiento convencional demostró reducciones similares de la PA entre ambos grupos. En el objetivo primario (IAM, AVE y muerte CV) ambos grupos experimentaron incidencias semejantes. Pero las muertes y hospitalizaciones por hemorragias digestivas ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con verapamilo (HR, 1.54 [95% CI, 1.16-2.04];  $P = .003$ )<sup>(23)</sup>.

# BLOX<sup>®</sup>

CANDESARTAN - CILEXETILO / SAVAL

- **Solo o en combinación con diurético,**  
cuenta con todas las presentaciones para facilitar  
la titulación de la terapia antihipertensiva
- **Antihipertensivo con calidad SAVAL**  
**100% GMP**



Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.  
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico.

[www.saval.cl](http://www.saval.cl)

LS  
SAVAL

# Eurocor<sup>®</sup>

BISOPROLOL FUMARATO / SAVAL

**Betabloqueador**  
**solo o combinado**  
*para el mejor manejo de su paciente*

**Eurocor<sup>®</sup>**  
BISOPROLOL / SAVAL

**Eurocor<sup>®</sup>-D**  
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA / SAVAL

**Eurocor<sup>®</sup>-AM**  
BISOPROLOL + AMLODIPINO / SAVAL



Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.  
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico.

[www.saval.cl](http://www.saval.cl)

  
SAVAL

## Metanálisis de BCCa DHP en HTA

Periódicamente han aparecido metanálisis sobre el impacto de los BCCa en la morbilidad y mortalidad CV en pacientes hipertensos.

Pahor y col. en el año 2000 analizaron nueve estudios clínicos en los cuales los pacientes recibieron BCCa u otros antihipertensivos. La reducción de la PAS y PAD fue similar para todos los fármacos. No se observó diferencias en la prevención de AVE ni de muerte CV entre los BCCa y los otros antihipertensivos. Sin embargo, los BCCas estuvieron asociados a mayores tasas de IAM y de ICC<sup>(24)</sup>.

Opie en el año 2002 analizó en seis estudios clínicos los índices de mortalidad total, mortalidad CV y eventos CV, resultando similares entre los BCCa y la terapia convencional con un beta bloqueador y/o diurético. Los BCCa se asociaron a un menor riesgo de AVE no fatal, de un 16%, pero, a un mayor riesgo de IAM no fatal, de un 18%<sup>(25)</sup>.

Staessen en el año 2003 incluye en su metanálisis 15 estudios clínicos, a diferencia de los anteriores, incluyó al estudio ALLHAT. No observó diferencias entre los diferentes antihipertensivos utilizados en cuanto mortalidad total, mortalidad CV ni en IAM. Sí, se volvió a observar una tendencia a menos AVE con los BCCa pero una mayor incidencia de ICC<sup>(26)</sup>.

En una revisión sistemática del año 2003 el control de la PA fue semejante entre los BCCa y los otros tratamientos activos. Comparados con placebo, los BCCa reducen la PA con un promedio de 8,4/4,2 mm Hg y reducen significativamente el riesgo de AVE en un 38% y de IAM en un 22%. No hubo diferencias significativas entre BCCa y los otros tratamientos activos en las tasas de IAM, muerte CV ni muerte por cualquier causa. Pero, sí se repitieron las observaciones para AVE y para ICC<sup>(27)</sup>.

## Los BCCa en las guías clínicas

El JNC7 basado fundamentalmente en los resultados del estudio ALLHAT, en relación a los BCCa plantea su mayor rol en pacientes hipertensos con alto riesgo de enfermedad coronaria y en los diabéticos como terapia combinada<sup>(28)</sup>.

La guía británica NICE 2011, basada fundamentalmente en los resultados del estudio ASCOT, mencionan a los BCCa DHP como terapia inicial en hipertensos mayores de 55 años o de raza afroamericana, en la estrategia llamada ABCD. Así mismo, a aquellos hipertensos que no han alcanzado las metas de PA estando con diuréticos y BB o con diuréticos e inhibidores del sistema renina angiotensina, se les debe agregar BCCa DHP a su esquema de tratamiento<sup>(6)</sup>.

La guía europea ESC-ESH 2013 menciona que todas las clases de antihipertensivos son apropiados para la terapia inicial como de mantención. Las condiciones que favorecen la opción de un BCCa DHP son: edad avanzada, HTA sistólica aislada, angina, enfermedad vascular periférica, aterosclerosis carotídea y embarazo. A su vez, las condiciones para el uso de BCCa no-DHP son pacientes con angina o taquicardia supraventricular. Esta guía también recomienda evitar los BCCa DHP en la ICC y en aquellos con taquiarritmias, al igual que evitar los BCCa no-DHP en bradicardias con bloqueo aurículo-ventricular con 2° y 3° grado<sup>(29)</sup>.

El JNC8 señala a los BCCa DHP como una de las cuatro opciones de terapia de primera línea para cualquier paciente con HTA, y como una de las dos opciones de terapia de primera línea para hipertensos afroamericanos<sup>(30)</sup>.

## Controversias sobre los BCCa DHP

### Cardiopatía coronaria

Las controversias sobre la seguridad de los BCCa comenzaron a principios de los años 90, debido a que diversos estudios retrospectivos, observacionales y de caso-control sugirieron que el tratamiento con preparados de acción corta se asoció a un aumento de la incidencia de eventos coronarios y de la mortalidad total<sup>(1,5)</sup>. Aunque, los BCCa de corta acción se utilizan hoy rara vez, en estos estudios extensamente discutidos en la literatura de esos años, los BCCa tenían una indicación

inadecuada, debido a que los pacientes tenían generalmente enfermedad coronaria subyacente y, por lo tanto, estaban más propensos a presentar eventos coronarios<sup>(31)</sup>. Estos resultados no pueden ser extrapolados a los de larga acción, que no causan fluctuaciones tan amplias en la PA ni el mismo grado de activación neurohormonal que los de corta acción<sup>7</sup>. Más aún, los resultados de los ECCA analizados tales como ALLHAT<sup>(18)</sup>, VALUE<sup>(19)</sup> y ASCOT<sup>(21)</sup>, más el estudio CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study*)<sup>(32)</sup> efectuado en pacientes con CCor y PA normal, y los metanálisis con BCCa DHP de acción larga apoyan su uso en esta entidad, y no hay evidencias de resultados deletéreos<sup>(25,26)</sup>.

**Cáncer-Hemorragia digestiva**

Estudios observacionales de la década de los 90 sugirieron que existía un mayor riesgo de cáncer digestivo y de hemorragia gastrointestinal con los BCCa DHP<sup>(2)</sup>. Sin embargo, desde esa fecha, múltiples ECCA tales como SYST-EUR y ALLHAT no mostraron un aumento de la incidencia de cáncer o un mayor riesgo de sangramientos digestivos.

No existe una alerta de la FDA respecto a que exista riesgo de cáncer ni hemorragias digestivas con estos fármacos.

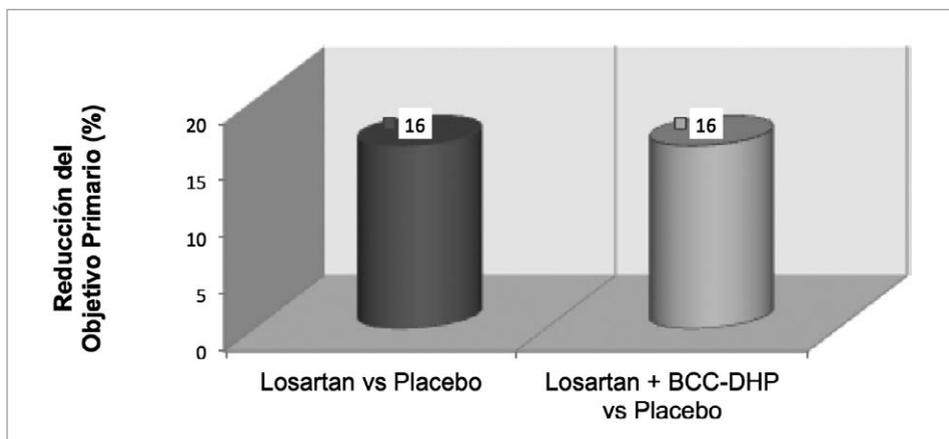
**Proteinuria**

Los BCCa DHP ejercen un efecto vasodilatador mayoritariamente sobre las arteriolas renales aferentes, debido a que las arteriolas eferentes no poseen canales de calcio tipo L, así entonces pueden aumentar la presión glomerular y en consecuencia, pueden aumentar la albuminuria<sup>(33,34)</sup>.

Sin embargo, la adición de un BCCa DHP a pacientes con proteinuria tratados con bloqueantes del sistema renina angiotensina, no tiene efectos deletéreos sobre el pronóstico renal ni ocasionan una pérdida del efecto antiproteinúrico de bloqueantes del sistema renina angiotensina. En este contexto, en el estudio clínico RENAAL (*Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan*), no se observó una diferencia en los eventos renales primarios en pacientes con nefropatía diabética tratados con losartán con o sin amlodipino (Figura 4)<sup>(35,36)</sup>.

Figura N° 4

Efecto de los BCC-DHP en el estudio RENAAL



Respecto a los BCCa no-DHP, estudios experimentales han demostrado un leve efecto antiproteinúrico por reducir la presión de perfusión renal y/o mejoría de la permeabilidad glomerular<sup>(3)</sup>. Sin embargo, este efecto no ha sido convincente en ECCA<sup>(37,38)</sup>.

***Nifedipino de acción corta***

Los BCCa DHP de corta acción como nifedipino nunca se han aprobado como terapia crónica de la HTA, y en consecuencia, no están recomendados ya que se asocian a una intensa activación refleja del sistema nervioso simpático, que causa un aumento de la frecuencia cardíaca y del consumo de oxígeno miocárdico<sup>(5)</sup>.

***Crisis hipertensivas***

En cuanto al uso de nifedipina en cápsulas para el manejo de la crisis hipertensiva, es claro que la dosis de 10 mg tiene el riesgo del descenso rápido, no predecible y de corta duración acarrea más riesgos que beneficios, más aún si esta práctica se realiza de manera no controlada e indicada sin examinar al paciente o por vía telefónica.

En casos y circunstancias excepcionales y dada nuestra realidad, podría ser posible usar nifedipino sublingual de manera vigilada, titulando su dosis, administrando 3 a 5 gotas, midiendo su efecto a los 10 minutos con PA sentado y de pie cuando sea posible y, si fuera necesario, repetir esta dosis hasta completar 10 mg como lo señala en las Recomendaciones para el manejo de las crisis hipertensivas: Documento de Consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión Arterial<sup>(39)</sup>.

**Indicaciones en otras entidades clínicas**

Los BCCa DHP pueden ser beneficiosos en situaciones clínicas de vasoespasmio periférico como fenómeno de Raynaud y edema pulmonar en altura. En cambio, los BCCa no-DHP por sus propiedades vasculares, cardíacas, coronarias (aumentan flujo diastólico) y en SNA pueden utilizarse en angina de Prinzmetal, migraña y jaquecas tipo cluster<sup>(3)</sup>.

**Conclusiones**

Existen cada vez más evidencias sólidas sobre la seguridad y la eficacia de los BCCa DHP en el tratamiento de la HTA en la prevención de morbilidad y mortalidad CV, particularmente en la prevención del AVE y CCor. Los BCCa aparecen ser menos eficaces, sin embargo, para prevenir la ICC. En cuanto, a la prevención del IAM, según los resultados de estudios ASCOT y CAMELOT, los BCCa tienen efectos muy prominentes. En pacientes con enfermedad renal proteinúrica diabética y no diabética, es posible administrar un BCCa pero solo asociado a IECA o ARA II.

Los BCCa DHP están entre las drogas recomendadas por algunos comités y pautas de tratamiento como terapia inicial, excepto en pacientes mayores de 75 años. Sin lugar a dudas, los BCCa DHP son claramente convenientes como terapia adicional en pacientes que requieren triple terapia para alcanzar las metas de PA.

Los BCCa DHP se encuentran entre los fármacos con menos efectos colaterales deletéreos y no ocasionan trastornos metabólicos, lo cual evita múltiples exámenes y disminuye el costo del tratamiento a largo plazo.

## Referencias

1. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-5.
2. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti MC, Carboni P, Havlik RJ. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *American journal of hypertension* 1996;9:695-9.
3. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium Channel Blockers. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011;13:687-9.
4. Opie LH, Yusuf S, Kubler 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;43:171-96.
5. Basile J. The Role of Existing and Newer Calcium Channel Blockers in the Treatment of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2004;6:621-9.
6. Hypertension in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. NICE, 2011. at <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
7. Real de Asúa D, Suárez C. Diferencias y similitudes entre los bloqueadores de los receptores del calcio (antagonistas del calcio). *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2013;30:20-9.
8. Burges RA. Amlodipine: a once daily calcium antagonist. *J Hum Hypertens* 1991;5 Suppl 1:49-54.
9. Alvarado O. Antagonistas del Calcio en la Hipertensión Arterial. *Rev Peru Cardiol* 1997;XXIII:96-103.
10. Kailasam MT, Parmer RJ, Cervenká JH, et al. Divergent effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium channel antagonist classes on autonomic function in human hypertension. *Hypertension* 1995;26:143-9.
11. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Morris JK, Jordan RE, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
12. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens* 2009;23:503-11.
13. Jorgensen MG. Prevalence of Amlodipine-Related Gingival Hyperplasia. *Journal of Periodontology* 1997;68:676-8.
14. American College of O, Gynecologists. Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
15. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ* 2013;346:f894.
16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
17. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Journal of hypertension* 1998;16:1823-9.
18. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. 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). *JAMA* 2002;288:2981-97.
19. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
20. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *Journal of hypertension* 2001;19:1139-47.
21. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
22. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
23. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
24. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
25. Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:315-22.
26. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *Journal of hypertension* 2003;21:1055-76.
27. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
30. James PA, Oparil S, Carter BL, 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;311:507-20.
31. Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs. An up-to-date perspective on the proposed hazards. *Archives of internal medicine* 2001;161:1145-58.
32. Nissen SE, Tuzcu E, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The camelot study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
33. Ando K. L-/N-type calcium channel blockers and proteinuria. *Current hypertension reviews* 2013;9:210-8.
34. Loutzenhiser RD, Epstein M, Fischetti F, Horton C. Effects of amlodipine on renal hemodynamics. *American Journal of Cardiology*;64:1122-18.
35. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001;345:861-9.
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001;345:861-9.
37. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2004;351:1941-51.
38. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney international* 2004;65:1991-2002.
39. Valdes G, Roessler E, Sociedad Chilena de Hipertension A. [Recommendations for the management of hypertensive crisis. A Consensus document of the Chilean Society of Hypertension]. *Rev Med Chil* 2002;130:322-31.

## BETA BLOQUEADORES

Emilio Roessler Bonzi

Hospital del Salvador Servicio de Medicina y Clínica Alemana de Santiago  
Universidad del Desarrollo

### Introducción

Para entender que ocurre al bloquear los receptores adrenérgicos se debe tener presente cuál es la respuesta fisiológica que sigue a su estimulación, las que están resumidas en la Tabla 1.

Tabla N° 1

#### Efectos de la estimulación de los diferentes receptores de catecolaminas

• Estimulación de los receptores adrenérgicos b1:	
1. Corazón:	- Taquicardia - Aumento de la energía contráctil - Aumento del gasto cardíaco
2. Aparato yuxtglomerular:	- Liberación de Renina
3. Metabólicos:	- Liberación de insulina, gluconeogénesis, glicógenolisis.
• Estimulación de los receptores adrenérgicos b2:	
1. Vasculares:	- Vasodilatación territorio muscular
2. Bronquiales:	- Broncodilatación
3. Metabólicos:	- Aumenta el glucagón - Lipólisis
• Estimulación de los receptores adrenérgicos a1:	
1. Vasculares:	- Vasoconstricción a nivel muco-cutáneo, visceral y renal
2. Metabólicos:	- Supresión de la liberación de insulina

La farmacología ha desarrollado moléculas, Beta Bloqueadores (BB), capaces de ocupar estos receptores interfiriendo así en grado variable con sus respuestas fisiológicas produciendo:

- Baja de la energía contráctil del miocardio
- Baja de la frecuencia cardíaca
- Reducción del gasto cardíaco
- Disminución de la renina
- Vasoconstricción en territorio muscular con aumento de la resistencia periférica
- Bronquiolo constricción
- Disminución de la sensibilidad a la insulina
- Aumento de los triglicéridos

A su vez el bloqueo alfa adrenérgico producirá:

- Vasodilatación en territorios muco-cutánea, visceral y renal
- Relajación esfínter vesical
- Efectos favorables metabólicos, mejorando la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico

En el tratamiento de algunas condiciones patológicas es necesario reducir la respuesta adrenérgica de algunos territorios y es así como los BB se emplean en variadas patologías, las que señalan en Tabla 2.

En este artículo analizaremos su uso en el tratamiento de la hipertensión arteria (HTA).

<b>Tabla Nº 2</b>	<b>Usos clínicos de los beta bloqueadores</b>
-------------------	---

Hipertensión arterial
Arritmias extrasistólicas supraventriculares
Control de frecuencia ventricular en fibrilación auricular
Insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica (Sólo Bisoprolol, Carvedilol y Metoprolol)
Infarto Agudo del Miocardio
Angor estable
Prevención de migraña
Temblor esencial
Hipertiroidismo
Tormenta tiroídea

En este momento además se dispone de BB con efecto alfa bloqueador, por lo cual se logra una reducción de la resistencia periférica sin bajar el gasto y se evitan o minimizan las acciones metabólicas desfavorables de los BB puros. Nosotros1 demostramos en un grupo de 285 enfermos con HTA etapa 1 y 2 tratados con carvedilol seguidos por 12 semanas que 64.2% se hizo normotenso y los cambios fueron de una presión arterial (PA) basal de 160/99 mm Hg a 131/81 mm Hg en la semana 12.

Desde la década de los 60, se sintetizó el primer BB de uso clínico masivo, el propranolol. Desde entonces esta familia de fármacos ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de hipertensos. Se dispone en la actualidad de diversas moléculas que como común denominador tienen el bloquear los receptores beta adrenérgicos pero difieren por las siguientes características<sup>(2,3)</sup>.

- Bloquear los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  ("BB no selectivos") o ser  $\beta_1$  selectivo
- Presencia o ausencia de actividad simpático-mimética intrínseca
- Liposolubilidad o hidrosolubilidad
- Presencia de algún grado de actividad  $\alpha$  bloqueadora.

Los BB  $\beta_1$  selectivos interfieren en menor grado con la broncodilatación que es mediada por receptores  $\beta_2$  y por lo mismo tienen menos acciones metabólicas adversas. Sin embargo, se debe tener claro que las moléculas  $\beta_1$  selectivas son selectivas pero no específicas y por tanto retiene acciones bloqueadoras  $\beta_2$ . Ello significa que se deben evitar en pacientes asmáticos o emplearlos en ellos con gran cautela; solo asmáticos leves a moderados, estando en períodos inactivos y usando drogas con muy alta afinidad a receptores  $\beta_1$  como el bisoprolol (Tabla 3). Si durante su uso aparece una crisis obstructiva bronquial el medicamento debe ser suspendido. En la Tabla 4 se señala el grado de cardioselectividad de los diferentes BB.

Tabla N° 3

**Cardioselectividad de los betabloqueadores**

Ningún BB es totalmente cardioselectivo
La cardioselectividad se pierde a dosis altas
Todos los tejidos adrenalina sensibles tiene ambos tipos de receptores, $\beta_1$ y $\beta_2$ , predominando en algunos los $\beta_1$ y en otros los $\beta_2$
En crisis asmática se requiere un alto nivel de catecolaminas endógenas por lo cual un mínimo de bloqueo $\beta_2$ causará serios problemas

Unas pocas drogas tienen acción simpático mimética intrínseca, esto significa que al ocupar el receptor beta, además de bloquearlo ejercen alguna acción beta agonista minimizando así algunos efectos del bloqueo beta como la bradicardia.

El que la molécula sea o no hidrosoluble, tiene importancia en la capacidad que tienen en penetrar al sistema nervioso central, los liposolubles, y en la excreción renal, los hidrosolubles. Por esta razón los BB liposolubles son de elección en profilaxis de migraña. Los BB hidrosolubles son eliminados por el riñón, se acumulan en insuficiencia renal debiendo en ese caso ajustar su dosis. Los BB hidrosolubles tienen concentraciones más estables, vida media más larga requiriendo un menor número de dosis y ajuste en presencia de insuficiencia renal. La ventaja de tener además actividad alfa bloqueadora ya fue analizada. En la Tabla 4 se clasifican los BB. en relación con estas propiedades.

Tabla N° 4

## Propiedades farmacológicas de distintos beta bloqueadores

No selectivos	Propranolol - Nadolol Pindolol - Carvedilol
b1 Selectivos	Atenolol - Acebutolol Bisoprolol - Nebivolol
Actividad ISA	Pindolol - Acebutolol
Liposolubles	Propranolol - Metoprolol
Hidrosolubles	Atenolol - Nadolol
b Bloqueadores con acción b1 S Bloqueadora	Labetalol - Carvedilol Nebivolol

**EMPLEO DE LOS BB COMO ANTI HIPERTENSIVOS**

La acción antihipertensiva de los BB está dada por ser capaces de reducir el gasto cardíaco y la renina. La disminución de la PA se acompaña de un aumento de la resistencia periférica por bloqueo de los receptores B2 en los vasos del territorio muscular, en cambio, aquellos con acción alfa bloqueadora agregada, bajan la resistencia periférica y mantienen el gasto cardíaco. La efectividad de esta familia de fármacos en reducir la PA está demostrada tanto en monoterapia<sup>(4)</sup> como asociados a otros hipotensores (Tablas 5 y 6) y, su acción antihipertensiva es comparable a las otras familias de fármacos<sup>(4)</sup>. Además del control de la PA protegen a los pacientes del daño de órganos blanco producido por la HTA, como ha sido demostrado<sup>(5)</sup>.

En un meta-análisis de 17 estudios controlados versus placebo, demuestra como los BB reducen la incidencia de accidente coronario, insuficiencia cardíaca (ICC), accidente vascular cerebral (AVC), hipertrofia ventricular izquierda, y mortalidad cardiovascular en la población tratada vs los controles. Bradley<sup>(6)</sup> en un análisis de 4 trabajos que involucraron más de 23.000 pacientes comparando la incidencia de AVC en tratados con BB vs placebo, encontró que el RR era 0,58 a 0,84 en el grupo tratado vs placebo, salvo en uno de los 4 trabajos en el que el RR de los tratados fue 0,97. Los grandes meta-análisis muestran que la protección de los BB para prevenir el IAM fue variable al ser comparados con otros antihipertensivos. Lindholm<sup>(7)</sup> en un análisis de 12 trabajos que involucraron más de 51.000 pacientes, el BB fue mejor que otros fármacos en 7 trabajos con un RR 0,96 pero en los otros 5 el RR fue > 1 (1,13 a 1,63).

En el estudio BPLTTC<sup>(8)</sup>, se compararon los BB con inhibidores de enzima convertidora (IECA) y bloqueadores de canales de calcio (BCC) en cuanto a sus capacidades protectoras de AVC, accidentes coronarios, mortalidad cardiovascular e ICC y en líneas generales, las tres familias de fármacos fueron similares (RR muy cercano a 1) estando levemente favorecidos los BB vs BCC en cuanto a protección contra ICC y a la inversa los BCC vs los BB en protección contra AVC.

En la Tabla 5 se muestran los principales estudios realizados con BB y en la Tabla 6 los principales meta-análisis.

Después del estudio de Lindholm<sup>(7)</sup> (Ver Tabla 6) el uso de los BB estuvo cuestionado y no incluido en algunas guías clínicas. Sin embargo, los estudios de Khan y McAlister<sup>(9)</sup> en 2006 analizaron críticamente el estudio de Lindholm y concluye que: "los BB no deben considerarse terapia de primera línea para pacientes hipertensos de mayor edad sin otra indicación para estos

agentes; sin embargo, en pacientes más jóvenes, los BB se asocian con una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad cardiovascular”.

Los diferentes estudios han mostrado que la mayor cardioprotección es dada por aquellos BB que tiene las siguientes características:

- $\beta$ 1 Selectivos usados en dosis baja
- Carentes de acción simpático mimética intrínseca
- Hidrosolubles, posiblemente porque tienen una concentración más estable.
- Con acción  $\alpha$  bloqueadora agregada, posiblemente por carecer de efecto metabólico desfavorable y reducir resistencia periférica

Una de las aprensiones en relación al uso de BB es el que ellos faciliten la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el estudio ASCOT<sup>(10)</sup> hubo mayor incidencia de DM2 de novo en quienes recibieron atenolol. Sin embargo se debe ser cuidadoso al interpretar los datos del estudio ASCOT ya que por criterio de ingreso, la población seleccionada tenía altas probabilidades de tener alteraciones metabólicas. Para ingresar al estudio se requería que los pacientes tuviesen al menos 3 de los siguientes trastornos: Colesterol total/Colesterol HDL > 6, historia familiar de enfermedad coronaria, enfermedad arterial oclusiva, accidente cerebrovascular previo, micro/macroalbuminuria o DM2. De todas maneras, por prudencia, la recomendación actual es evitar el uso de BB en el grupo con alto riesgo desarrollar DM2, salvo que existan indicaciones perentorias de BB. Aumenta el riesgo de DM 2 de novo si el BB se asocia a diuréticos<sup>(11)</sup>. En un gran metanálisis de 22 estudios hecho por Elliot<sup>(12)</sup> el RR de DM2 de novo fue 0,9 en quienes usaron BB comparados con quienes emplearon diuréticos al que se le asignó el RR de 1. Estas recomendaciones, cautela con quienes tiene alto riesgo de DM2, fue adoptado por el Ministerio de Salud de Chile en sus Guías de HTA 2010<sup>(13)</sup>.

También en hipertensos en quienes la HTA es volumen dependiente, con renina baja, el BB tiene poca utilidad como es el caso de la raza negra y adultos mayores. Estos últimos además tienen tono simpático bajo.

En resumen está fuera de discusión que un beta bloqueo intenso puede producir alteraciones metabólicas especialmente en poblaciones de alto riesgo y si se asocian a diuréticos. Lo que se debe definir al indicar un BB es en quién se va usar, en qué dosis y qué familia de estos emplear. Está claro que se deben evitar el uso de dosis altas y preferir aquellos  $\beta$ 1 selectivos y en especial los que tienen acción alfa bloqueadora agregada. Nosotros hemos demostrado en seguimiento a corto plazo ausencia de efectos metabólicos adverso del carvedilol, en 285 pacientes seguidos a 12 semanas de tratamiento<sup>(1)</sup>.

Por esas razones fisiopatológicas, en hipertensos jóvenes está indicado el uso de BB como primer fármaco si hay elementos de hiperactividad simpática. Hay evidencias clínicas y experimentales que este grupo de hipertensos tiene el tono simpático elevado, al igual que muchas personas con cifras de PA limítrofe. En esos grupos se ha encontrado<sup>(14,15)</sup>:

- Aumento del tráfico simpático al sistema cardiovascular.
- Taquicardia
- Alta densidad de receptores  $\alpha$ -2 plaquetarios
- Mayor respuesta presora a la noradrenalina
- Hiperreactividad simpática durante el stress mental en hijos de hipertensos

Otras indicaciones como primer o segundo fármaco son:

1. Cuando un enfermo tiene indicación de  $\beta$  bloqueo por otros motivos y además es hipertenso (Tabla 2)

2. Como segundo fármaco agregado al que está en uso, si este indujo una respuesta simpática exagerada. Es el caso de los BCC y vasodilatadores puros como hidralazina o minoxidil.
3. En la preeclampsia hay tono simpático aumentado y los BB, especialmente un alfa-beta bloqueador como el labetalol, están dentro de los fármacos que pueden ser utilizados. La ventaja de este último es que no reduce el flujo placentario, teniendo la precaución de suspenderlo 24 hrs antes del parto si es programado, para evitar bradicardia severa o hipoglicemia en el recién nacido.
4. En paciente en hemodiálisis crónica, si el control del volumen extracelular no ha sido suficiente para control de la HTA, el carvedilol es una buena opción<sup>(16)</sup>.
5. En feocromocitoma y crisis hipertensiva por cocaína, deben ser utilizados después de haber obtenido un adecuado alfa bloqueo.
6. En hipertensiones agudas de cirugía cardiovascular, puede haber tormenta adrenérgicas y el uso de esta familia de medicamentos está indicado.

## EN RESUMEN

En relación con el uso de los BB en el tratamiento de la HTA los hechos probados son que esta familia de fármacos tienen/confieren:

- Eficacia hipotensora comparable a otros antihipertensivos
- Reducción de Morbimortalidad por:
  - AVC
  - ICC
  - Cardiopatía Coronaria
- Efectos adversos comparables a otros antihipertensivos
- Fácil accesibilidad

Sin embargo:

- Dan menor protección contra AVC que los BCC, IECA/ARA2 y diuréticos.
- En población con factores de riesgo metabólico, hay mayor incidencia de DM2 de novo. En ellos emplearlos en dosis baja y cada vez que sea posible, preferir aquellos con acción  $\alpha$  bloqueadora agregada.

Finalmente, para resumir lo anterior, las conclusiones del meta-análisis de Larochelle<sup>(17)</sup> señalan: *“Los estudios realizados entre 1973 a 2012 utilizaron diferentes BB en pacientes jóvenes y viejos con HTA leve a severa. Los meta-análisis recientes han confirmado su eficacia en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, pero principalmente en pacientes más jóvenes. En adultos mayores el principal riesgo es el AVC, donde los BB no han sido efectivos en prevenirlos.*

*El meta-análisis de Kuyper y Khan sugiere que la edad puede ser un factor más importante que la elección del BB. En adultos mayores se deben usar otros antihipertensivos. Los diuréticos y BCC están indicados como primera línea en estos pacientes.*

*En la población general los BB puros, no son tan efectivos en prevenir todas las complicaciones de la HTA como otros antihipertensivos, posiblemente por producir aumento de la resistencia periférica y efectos adversos en el metabolismo de la glucosa y lípidos. Probablemente los alfa - beta bloqueadores son superiores por ser vasodilatadores y no producir trastornos metabólicos. Sin embargo aún no hay estudios comparativos.*

*El Programa Canadiense de Hipertensión recomiendan los BB como tratamiento inicial en pacientes jóvenes”.*

Tabla N° 5

Resumen de los principales estudios diseñados para probar efectividad de bb, solo o asociado a tiazidas comparados contra placebo u otras familias de antihipertensivos.

ENSAYO	N°	DISEÑO	RESULTADOS
MRC Br Med J 1985;291: 97-104.	1849	PPL + Tiazidas	* Mezcla de los 2 anti HT = ↓AVC pero no IAM . * En 2º análisis: Tiazidas mejor que PPL. * PPL util sólo en no fumadores
MRC -2 BMJ 1992;304:405-12.	4396	Hctz/Amil. Vs PPL y Placebo	* Ensayo en pts. 65-70 años. * Grupo activo mejor que placebo. * Tiazida > proteccion AVC.
HAPPY J Hypertens 1987;5:561-72.	6569	Tiazidas vs BB en prevenir Ac Coronario	No diferencia en ambos grupos
MAPHY JAMA 1988;259:1976-82	3234	Metoprolol vs Tiazidas	Menor † total y coronaria en el grupo con β Bloq
STOP Hypertension Lancet 1991;338:1282-5.	1627	Atenolol o Metoprolol o Pindolos vs Hctz/Amiloride	* Ensayo en adultos mayores . * ↓ AVC y ↓ † CV en los 4 grupos
STOP 2 Lancet 1999;354:1751-6.	6614	Pts 70 - 84 años. [β Bloq + Diurético] vs ARA2 vs Ca Bloq	Los 3 tratamientos con similar eficacia en prevenir accidentes CV
UKPDS BMJ 1998;317:713-20.	1148	PTS HTA + DM -2. ECA vs Atenolol.	* Ambos tratamientos igual efectivos en: Bajar PA y Prevenir AVC e IAM
INVEST JAMA 2003;290:2805-16.	23576	Verapamilo vs Atenolol. En Pts DM 2: Se Agregó Tandopril con o sin Hctz para lograr la meta	Ambas igual efectivas en prevenir AVC o IAM y en bajar † de ambos
LIFE Lancet 2002;359:995-1003.	9193	Atenolol vs Losartán	Losartán superior: ↓ N° IAM, FA, AVC y ↓ velocidad progresión ERC
CONVINCE JAMA 2003;289:2073-82.	6602	Verapamilo (liberación lenta) vs Hctz vs Atenolol	No superioridad de Verapamilo sobre otros. Comprimidos de liberación lenta no protegen de accidentes CV y AVC en madrugada
ASCOT - BPLA Lancet 2005;366:895-906.	199257	[Amlodipino-Peridopril] vs [Atenolol- Tiazida]	[Amlodipino-Peridopril] fue superior en prevenir AVC-IAM y mortalidad total
CAFE Circulation 2006;113:1213-25.	2199	Amlodipino vs Atenolol.	Amlodipino mejor Atenolol

\*. En achurado gris; los estudios en los bb fueron superiores o no inferiores al fármaco de comparación o placebo.

\*\* (AVC = Accidente vascular cerebral – BB β bloq. – FA = Fibrilación auricular - Hctz = Hidroclorotiazida- IAM = Infarto agudo del miocardio - PPL = Propranolol - Pts = Pacientes - = Bajar ↓ - † Mortalidad)

Tabla N° 6

Resumen de los principales meta-análisis diseñados para probar efectividad de BB solo o asociado a tiazidas comparados contra placebo u otras familias de antihipertensivos.

META-ANALISIS	N° PACIENTES y TRABAJOS	RESULTADOS
Steatsen JA Lancet 2001;358:1305-15.	62605 Pts en 9 trabajos	Para prevenir AVC y Accidentes CV lo más importante es bajar la PA. Todo anti HT sirve, tanto los antiguos, Diuréticos y BB como los nuevos, CaBloq, ARA2
Lindholm Lancet 2005;366:1545-53.	105951 pacientes en 13 trabajos que compara $\beta$ Bloq vs otros y 27433 pacientes en 7 trabajos que comparan $\beta$ Bloq vs placebo	El BB tenía mayor riesgo de AVC comparado con otros anti HT, pero baja el riesgo comparado con placebo
Revisión Cochrane por Wiysonge. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD002003.	13 trabajos, 97507 Pts, de los cuales 40245 usaban $\beta$ Bloq, 3/4 de ellos atenolol	Concluyen que los BB permiten una modesta reducción de las complicaciones CV de la HTA pero. la calidad de la evidencia es baja.
Law, BMJ 2009;338:1665-84.	464000 Pts	Tanto diuréticos, BB, Ca Bloq, IECA y ARA 2 igualmente efectivos en prevenir Accidente Coronario y AVC. * Los $\beta$ Bloq administrados precozmente después de un IAM Los BB previene nuevo evento coronario.
Kuyper y Khan Can J Cardiol 2014;30(5 suppl): S47-53.	21 trabajos 145811 Pts	Significativo efecto protector del BB en jóvenes

\*(AVC = Accidente vascular cerebral – BB =  $\beta$  Bloq. - Hctz = Hidroclorotiazida - IAM = Infarto agudo del miocardio - PPL = Propranolol - Pts = Pacientes - ▼ = Bajar - † Mortalidad).

## Bibliografía

1. E. Roessler, E. Sánchez, I. Villarroel et al. "Bloqueo beta y alfa adrenergico con carvedilol en el tratamiento de hipertensos esenciales no complicados". *Rev Chil Cardiol* 2004; 23: 343-352.
2. Kaplan N. "Hipertensión Clínica" 11ª Edición, pg. 215 - 219 Wolters Kluwer, Philadelphia, USA. 2015.
3. Mann Samuel J. "Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient " *J Am Soc Hypertension* 2017; 11(1): 54-65.
4. B. J. Materson, D. J. Reda, W. C.ushman et al "Single-Drug Therapy for Hypertension in Men -- A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo" *N Engl J Med* 1993; 328:914-921.
5. Moser M, Hebert PR. "Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials" *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1214-8.
6. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. "How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24:2131-2141.
7. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545-1553.
8. Turnbull F, Y Cutler J. A " The blood Pressure Lowering Treatment Trialist'Colaboration (BPLTTC) en Hypertension ", S Oparil & M.A. Weber (edit) pg 340, Second Edition 2005, Elsevier and Saunders, Philadelphia USA.
9. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of b-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis [erratum in 2007;176:976]. *CMAJ* 2006;174:1737-42.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter et al, ASCOT Investigators. " Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Roseic E et al "Reappraisal of European guidelines on hipertensión management: a European Society of Hypertension Task Force document" *Blood Press*. 2009;18(6):308-47.
12. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-207.
13. Ministerio de Salud. "Guía clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en Personas de 15 años y más. Santiago: Minsal, 2009, Gobierno de Chile.
14. Kaplan N. "Clinical Hypertension" 7 th Edition, pg. 45 - 46 y 63 - 66 William & Wilkins, Baltimore, USA. 1998.
15. Kaplan N. "Hipertensión Clínica" 11ª Edición, pg. 51-53 Wolters Kluwer, Philadelphia, USA. 2015.
16. Henrich WL, Mailloux LU "Hypertension in dialysis" Up-todate 2013 www.uptodate.com
17. Laroche P, Tobe SW e Lacourcière Y. "b-Blockers in Hypertension: Studies and Meta-analyses Over the Years" *C Journal of Cardiology* 2014; 30: S16 - S22.

## BLOQUEADORES ALFA-1 ADRENÉRGICOS

Rodrigo Tagle Vargas

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### Introducción

El receptor adrenérgico  $\alpha_1$  es uno de los tipos de receptores adrenérgicos presentes en la membrana plasmática de ciertas células, tales como: cerebro, corazón, vasos sanguíneos arteriales y venosos, hígado, músculo, tejido adiposo y tracto urogenital, y modulan muchos componentes de la neurotransmisión, de la producción hepática de glucosa y de la captación periférica de glucosa, pero su principal función es la vasoconstricción.

La estimulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  ocasiona los siguientes efectos:

1. Vasculares:

- Vasoconstricción a nivel muco-cutáneo, visceral y renal.

2. Metabólicos:

- Supresión de la liberación de insulina, incremento en la producción hepática de glucosa y disminución en la captación periférica de glucosa.

A su vez el bloqueo  $\alpha_1$  adrenérgico producirá:

- Vasodilatación en territorios muco-cutánea, visceral y renal.
- Relajación esfínter vesical.
- Efectos favorables metabólicos, mejorando la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico.

En la actualidad, el bloqueador  $\alpha_1$  adrenérgico más recomendado y utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) es doxazosina, que actúa bloqueando específicamente los receptores adrenérgicos alfa 1-postsinápticos.

En una revisión de la Cochrane sobre esta clase de fármacos, que incluye a prazosina, terazosina y doxazosina, se concluyó que: a) El efecto de disminución de la PA fue moderado, 9 mmHg en la PA sistólica y 5 mmHg en la PA diastólica, y b) Ningún fármaco de esta clase parece ser mejor o peor que otros en cuanto a la disminución de la PA<sup>(1)</sup>.

La principal desventaja de estos fármacos (doxazosina, terazosina, prazosina) consiste en que no deberían de ser considerados fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA, ya que incrementan los episodios de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) a pesar de que disminuyen la PA. Más aún, en el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) estos fármacos aumentaron no sólo la frecuencia de ICC, si no también los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (ACV), comparados con otros antihipertensivos<sup>(2,3)</sup>.

La segunda desventaja de la utilización estos fármacos, en especial de doxazosina, es la aparición del “síndrome de la primera dosis”, que consistente en un descenso brusco de la presión arterial (PA) con hipotensión ortostática y en algunos casos hasta síncope, al inicio del tratamiento o después de aumentos bruscos de la dosis. Este efecto aparece especialmente en adultos mayores, pacientes hipovolémicos y en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica y puede ser peligroso en pacientes con enfermedad isquémica cerebral y coronaria, y puede minimizarse iniciando la terapia a dosis muy bajas en el momento de acostarse y aumentando las dosis con extrema prudencia<sup>(4)</sup>. Los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos pueden utilizarse asociados a diuréticos, beta bloqueadores (BB), bloqueadores de canales de calcio (BCC), inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII).

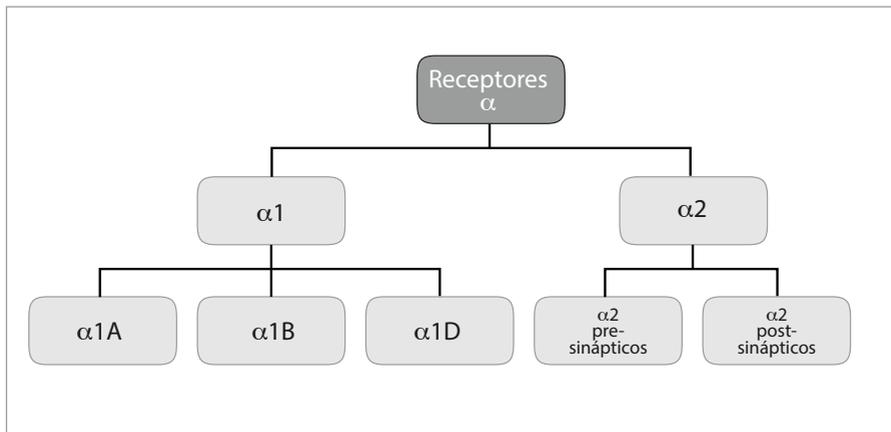
Mecanismo de acción

Los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos bloquean el efecto de los nervios simpáticos sobre los vasos sanguíneos arteriales y venosos uniéndose a los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos localizados en el músculo liso vascular. La mayoría de estos fármacos actúan como antagonistas competitivos de la unión de la noradrenalina liberada por los nervios simpáticos que hacen sinapsis en el músculo liso vascular. Por lo anterior, estos fármacos pueden considerarse como simpaticolíticos porque antagonizan la actividad simpática.

En el cuerpo humano existen dos tipos de receptores alfa adrenérgicos: alfa1 ( $\alpha_1$ ) y alfa2 ( $\alpha_2$ ). Entre los receptores  $\alpha_1$  se han descrito tres subtipos:  $\alpha_1A$ ,  $\alpha_1B$  y  $\alpha_1D$ . El principal subtipo de receptor  $\beta_1$  en la próstata, vejiga y uretra es  $\alpha_1A$ , mientras que los receptores  $\alpha_1B$  predominan en los vasos sanguíneos (Figura 1).

Figura N° 1

### Receptores $\alpha$ adrenérgicos



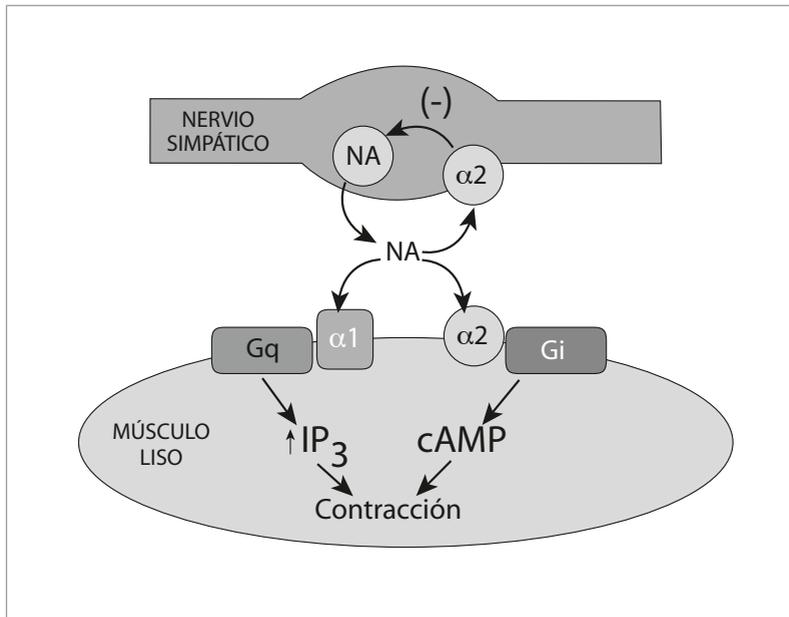
El músculo liso vascular tiene dos tipos de receptores alfa adrenérgicos:  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ . Los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos son el receptor  $\alpha$  predominante localizado en el músculo liso vascular. Estos receptores, post-sinápticos, están relacionados con las proteínas Gq que activan la contracción del músculo liso vascular a través de la vía de transducción de señales IP3 (Inositol fosfato 3).

Los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos se encuentran también en el músculo liso vascular. Estos receptores, también post-sinápticos, están ligados a las proteínas Gi, y la unión de un agonista

alfa a estos receptores disminuye el AMPc intracelular, lo que causa la contracción del músculo liso. Además, existen los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos localizados en las terminaciones nerviosas simpáticas que inhiben la liberación de noradrenalina, o sea a nivel pre-sináptico, y, por lo tanto, actúan como un mecanismo de retroalimentación negativa para modular la liberación de noradrenalina. En consecuencia, su bloqueo ocasiona mayor secreción de noradrenalina (Figura 2).

Figura N° 2

Receptores  $\alpha$  adrenérgicos a nivel vascular



Los bloqueadores de los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , no selectivos, como fenoxibenzamina bloquean los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  post-sinápticos, lo que causa vasodilatación. Pero, el bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  pre-sinápticos conduce a un aumento de la liberación de noradrenalina, que puede ocasionar un aumento en la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, por la estimulación de los receptores adrenérgicos beta1.

A diferencia de los bloqueadores  $\alpha$  adrenérgicos no selectivos, los bloqueadores de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, como doxazosina, al no bloquear los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, no causan aumento de la frecuencia cardíaca y ni de la contractilidad miocárdica.

Los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos dilatan arterias y venas, porque ambos tipos de vasos sanguíneos están inervados por nervios adrenérgicos simpáticos; sin embargo, el efecto vasodilatador es más pronunciado en los vasos arteriales.

En condiciones basales o de reposo, la mayoría de los vasos arteriales tienen cierto grado de tono simpático, así entonces se explica que estos fármacos actúan de manera permanente como vasodilatadores. Pero, son aún más efectivos en condiciones de actividad simpática elevada como durante situaciones de stress o tensión emocional, o durante aumentos patológicos en las catecolaminas circulantes como en el feocromocitoma<sup>(5)</sup>.

## Farmacología de los Bloqueadores $\alpha$ 1 Adrenérgicos

Prazosina fue el primer bloqueador  $\alpha$  selectivo. Este compuesto tiene una alta afinidad por el receptor  $\alpha$ 1 adrenérgico y tiene un inicio de acción rápido. Esta característica explica su relativa alta tasa de síncope e hipotensiones ortostáticas en comparación con doxazosina y terazosina. Tanto terazosina como doxazosina son menos liposolubles que prazosina y tienen una menor afinidad por los receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos. Prazosina tiene una corta vida media y se le debe prescribir al menos dos veces al día, en cambio terazosina y doxazosina tienen una vida media más larga y se pueden administrar una vez al día (Tabla 1).

Tabla N° 1

Características farmacológicas de los bloqueadores  $\alpha$ 1 adrenérgicos

	Dosis diaria (mg)	Intervalo dosis (hrs)	Biodisponibilidad (%)	Vida media (hrs)	Excreción Urinaria (%)	Excreción leche materna
<b>Prazosina</b>	2-20	8-12	44-69	2.5-4	10	SI
<b>Terazosina</b>	1-20	24	90	12	10	Sin datos
<b>Doxazosina</b>	1-16	24	65	19-22	5	SI

Doxazosina de liberación lenta, o sea de lenta absorción intestinal, puede administrarse a la hora de acostarse, lo que permite un efecto máximo en la mañana, impidiendo así el alza matinal de la PA, fenómeno conocido como “surge”.

En general, estos fármacos no se deben prescribir en niños o en el embarazo, ya que su eficacia y/o seguridad no han sido evaluados en estos pacientes<sup>(4)</sup>.

### Eficacia Antihipertensiva

El grado de reducción de la PA con los bloqueadores  $\alpha$ 1 adrenérgicos es comparable al observado con otras clases de fármacos antihipertensivos, como diuréticos tiazídicos, BB, BCC, IECA y ARAII.

Los bloqueadores  $\alpha$ 1 adrenérgicos reducen tanto la PA sistólica como la PA diastólica en aproximadamente un 10% y son más efectivos para reducir la PA en posición de pie que la PA en posición supina.

La mayor disminución de la PA se produce a dosis bajas o medias, entre 4 a 8 mg/día de doxazosina. Dosis más altas provocan una retención de sodio, posiblemente por la falta de supresión de la actividad de renina plasmática y de los niveles de aldosterona<sup>(4)</sup>.

Estos fármacos son más efectivos en estados hipertensivos con actividad de renina plasmática baja<sup>(6)</sup>. Los estudios han sido inconsistentes en cuanto al efecto de la edad y la raza sobre la respuesta de disminución de la PA a estos fármacos.

En la actualidad, estos fármacos tienen su mayor uso como terapia complementaria a otros antihipertensivos, ya que reducen la PA significativamente cuando se agregan a otros fármacos antihipertensivos, como en los pacientes con HTA resistente<sup>(7)</sup>.

### Bloqueadores $\alpha$ 1 adrenérgicos como terapia 1ª línea

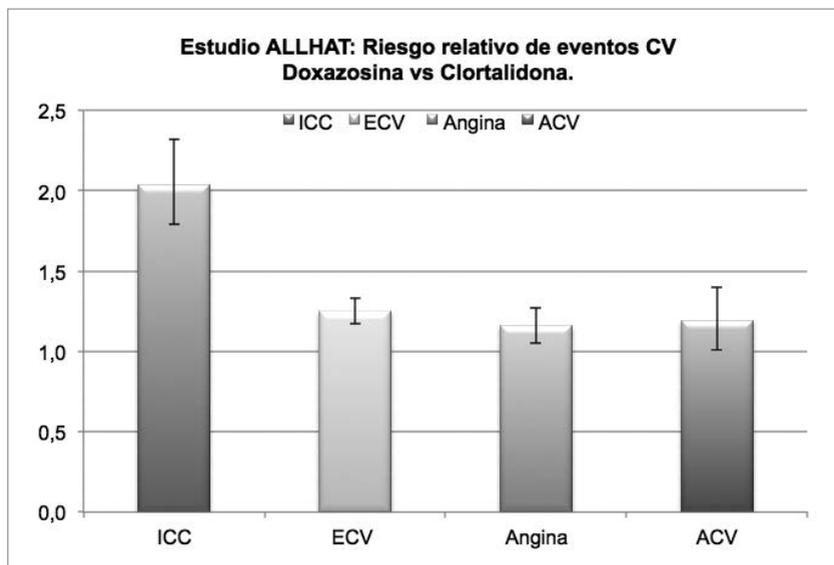
Los bloqueadores  $\alpha$ 1 adrenérgicos están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, ya que para ser aprobados se requiere que reduzcan la PA, lo que sí han demostrado. Sin embargo, la disminución de la PA no es el objetivo principal de la terapia antihipertensiva, si no reducir los eventos cardiovasculares, eventos cerebrovasculares y

muerter. Las evidencias actuales demuestran que los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos son insuficientes en este último sentido cuando son utilizados como monoterapia, particularmente en la reducción de los eventos de ICC. En consecuencia, no pueden ser considerados como fármacos de 1ª línea para el tratamiento de la HTA, como lo señalan las diferentes guías internacionales de HTA.

En el estudio ALLHAT, se observó que el grupo tratado con doxazosina presentó una significativa mayor incidencia de ICC, dos veces mayor que en pacientes tratados con clortalidona (*RR 2.04, IC 95%: 1.79-2.32, p <0,001*), de enfermedad cardiovascular (ECV) combinada (*RR 1.25, IC 95%: 1.17-1.33, p <0,001*), de angina (*RR 1.16, IC 95%: 1.05-1.27, p <0,001*) y de ACV (*RR 1.19, 95 % CI:1.01-1.40, p=0.04*) (Figura 3)<sup>(8)</sup>.

Figura N°3

Riesgo Relativo de eventos CV en el estudio ALLHAT entre doxazosina vs clortalidona



Más aún, en el estudio de la Administración de Veteranos en pacientes con ICC crónica tratados con prazosina, la sobrevida no fue mejor que con placebo<sup>(9)</sup>.

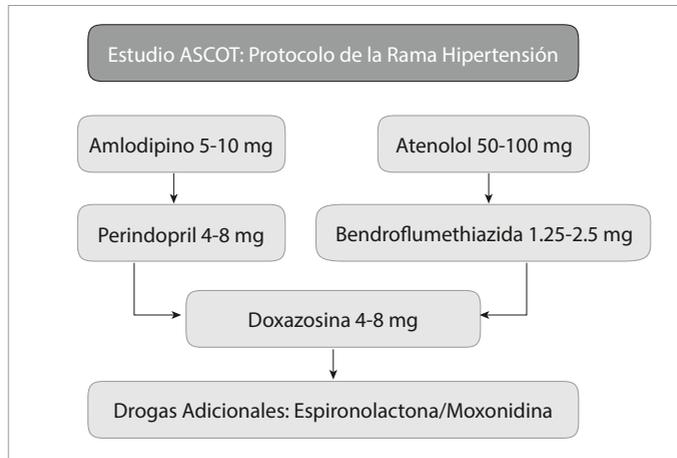
### Bloqueadores $\alpha_1$ adrenérgicos en terapia combinada

En varios estudios clínicos, los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos se utilizaron como terapia complementaria cuando otros fármacos no habían logrado controlar la PA, pero no se usaron de forma aleatoria, no aleatorizada.

Doxazosina como terapia complementaria, en general, ha demostrado ser segura, y bien tolerada en pacientes con HTA no controlada tratados con dos o tres fármacos. Por ejemplo: en el estudio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), los pacientes recibieron por protocolo doxazosina de liberación prolongada como tercer fármaco si no alcanzaban el objetivo de PA, ya sea con la combinación de amlodipino más perindopril o atenolol más bendroflumetiazida (Figura 4).

Figura N° 4

## Doxazosina en el protocolo del estudio ASCOT



En este estudio, doxazosina fue efectiva, y no se detectó un exceso de eventos de ICC<sup>(10)</sup>. En opinión de expertos, doxazosina puede ser considerada como una droga que 5ª línea en pacientes cuya PA no se controla con tetra terapia con un bloqueador del sistema renina-angiotensina, un diurético, un bloqueador de canales de calcio y espironolactona<sup>(11)</sup>.

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en etapa III o IV que ya no toleran por hiperkalemia o por otros efectos colaterales los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, doxazosina también puede ser un complemento útil. Así mismo, en pacientes con ERC etapa V o pacientes con trasplante renal, doxazosina es también una buena opción por no afectar el nivel de potasio plasmático ni tener interacciones farmacológicas con los inmunosupresores actuales<sup>(12)</sup>.

### Efectos colaterales beneficiosos

Los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos tienen la ventaja de disminuir la sintomatología debida a la hiperplasia prostática benigna, producir diversos efectos metabólicos beneficiosos, aunque de baja magnitud, tales como: descenso del colesterol LDL, disminución de los triglicéridos, aumento del colesterol HDL y reducción de la resistencia a la insulina, y por último, tienen ciertos efectos hormonales que pueden ser útiles en determinadas situaciones clínicas.

### Hipertrofia Prostática Benigna

Los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos se usan comúnmente para aliviar los síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con hipertrofia prostática benigna al relajar el músculo liso prostático, mejorando el vaciamiento vesical.

Tanto la HTA como la hipertrofia prostática benigna son más comunes a mayor edad y se estima que ambas están presentes en más del 25% de los hombres mayores de 60 años.

Estudios han demostrado una reducción significativa de la PA y de los síntomas de hipertrofia prostática benigna en pacientes tratados con bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos.

Ante la idea de tratar estas dos enfermedades con un solo fármaco, no debe olvidarse los resultados del estudio ALLHAT y recordar lo señalado por sus autores: "en hombres mayores con hipertrofia prostática benigna en quienes un bloqueador  $\alpha_1$  adrenérgico parece ser el mejor tratamiento para la hipertrofia prostática benigna, la HTA coexistente también debe tratarse con otro fármaco antihipertensivo"<sup>(13)</sup>.

### Efectos metabólicos

Se ha demostrado que estos fármacos afectan favorablemente varios parámetros metabólicos: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, niveles de insulina, cuando se usan solos o en una combinación. En general, se ha demostrado una reducción en un 5% del colesterol total y colesterol LDL, una reducción en un 10% en los niveles de triglicéridos, una reducción del 28% en los niveles plasmáticos de insulina y un aumento en algunos estudios del colesterol HDL, en rangos menores a un 10% <sup>(4,10,12,14)</sup>.

Se ha propuesto que el aumento en el colesterol HDL está mediado por un gen de transcripción y no por el bloqueo alfa adrenérgico.

A pesar de estos efectos metabólicos beneficiosos, no se ha demostrado de manera concluyente menores tasas de eventos cardiovasculares con estos fármacos.

### Efectos hormonales

Los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos ocasionan un aumento de un hasta un 50% de los niveles plasmáticos de noradrenalina, tanto en pacientes normotensos, hipertensos y con ICC<sup>(15)</sup>. Esto se debe a que un porcentaje de la noradrenalina se cataboliza por captación post-sináptica. Debido a este efecto, no parece conveniente efectuar la medición catecolaminas o sus metabolitos frente a la sospecha de feocromocitoma en pacientes en tratamiento con estos fármacos.

En cambio a diferencia de otros fármacos antihipertensivos, estos fármacos no afectan los niveles de renina ni aldosterona, siendo muy útiles para tratar la HTA en pacientes con sospecha de hiperaldosteronismo primario, mientras se realiza el estudio hormonal (Tabla 2).

Tabla N° 2

Efecto de los antihipertensivos en los niveles plasmáticos de aldosterona y renina

DROGA	AP	ARP	AP/ARP	Diagnóstico
Beta-bloqueador	↑	↓↓	↑	FP
Alfa-bloqueador	N	N	N	N
Espironolactona	↑	↑↑	↓↓	FN
Tiazidas	↑	↑	↓↓	FN
IECA	↓	↑	↓	N/FN
ARAI	↓	↑	↓	FN
BCC	N/↓	N/↑	N/↓	N/FN

AP: aldosterona plasmática; ARP: actividad renina plasmática; AI: angiotensina II; FP: falso positivo; FN: falso negativo; N: neutro.

### Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes están relacionados directamente con el bloqueo del receptor alfa adrenérgico y se señalan en la tabla 3.

Tabla N° 3

**Efectos adversos de los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos**

Retención de sodio y agua, Insuficiencia Cardíaca
Mareos, Hipotensión ortostática, Síncopes
Congestión nasal, Rinitis
Incontinencia urinaria en la mujer
Síndrome del iris flácido intraoperatorio

***Retención de sodio y agua***

Este trastorno es un problema que debe tenerse siempre presente al prescribir cualquiera de los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos.

Un estudio en el año 1984 reveló aumentos significativos en el volumen de: líquido extracelular, líquido intersticial y plasmático con la terapia con prazosin tanto a corto como a largo plazo. En este estudio de 14 hombres hipertensos, hubo un aumento en volumen de líquido extracelular de 1,4 Litros y de 200 ml en el volumen plasmático (medido con métodos radioisotópicos) que ocurrió ya a las 3 semanas de iniciada la terapia, duró los 6 meses de terapia crónica, y todavía estaba presente hasta dos semanas después de suspendida<sup>(15)</sup>.

En el estudio VA Cooperative Study on Antihypertensive agents en que se comparó la eficacia antihipertensiva de atenolol, captopril, clonidina, diltiazem, hidroclorotiazida, prazosina y placebo en 1.105 hombres con HTA diastólica<sup>(16)</sup>. Se observó un aumento significativo de 1 kg de peso a las 8 semanas con prazosina en comparación con el valor inicial ( $p < .001$ ), y esta ganancia de peso fue también significativa en comparación a los otros grupos de tratamiento ( $p < 0.05$ )<sup>(17)</sup>. Por otro lado, en el mismo estudio se demostró que luego de un año de terapia con prazosina no había disminuido la hipertrofia ventricular izquierda<sup>(16,17)</sup>.

Así entonces, en pacientes con historia de ICC o con factores de riesgo de desarrollar ICC, los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos no deben utilizarse como fármacos antihipertensivos complementarios.

***Hipotensión ortostática***

Este tipo de hipotensión puede manifestarse desde mareos hasta síncopes y se debe a la pérdida de la vasoconstricción refleja al pararse. La hipotensión postural es mucho menos común con la titulación adecuada de los bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos, con aquellos de acción larga como doxazosina o con el uso de formulaciones de liberación lenta. Sin embargo, en pacientes con disfunción autonómica pueden causar hipotensión posturales sintomáticas con caídas y síncopes. Los pacientes que usan inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 como sildenafil para la disfunción eréctil deben tener precaución con los bloqueadores alfa adrenérgicos porque los efectos sobre la PA pueden ser aditivos<sup>(3)</sup>. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, son prescritos con frecuencia y bien tolerados en pacientes HTA tratados con diferentes antihipertensivos, pero hay dos excepciones que contraindican el empleo de estas drogas: bloqueadores alfa adrenérgicos y nitratos.

***Síndrome del iris flácido intraoperatorio***

Estos fármacos pueden en pacientes que van a operarse de cataratas, producir un trastorno llamado "Floppy Iris" (síndrome del iris flácido intraoperatorio) complicando la cirugía por miosis persistente<sup>(18)</sup>. En pacientes que serán operados de cataratas, se recomienda avisar a su oftalmólogo.

## Referencias

1. Heran BS, Galm BP, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8).
2. Vidt DG. Alpha-blockers and congestive heart failure: early termination of an arm of the ALLHAT trial. *Cleve Clin J Med*. 2000;67(6):429-33.
3. Rossitto G, Kamath G, Messerli FH. Q: Should alpha-blockers ever be used as antihypertensive drugs? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(12):884-8.
4. Sica DA. Alpha1-adrenergic blockers: current usage considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(12):757-62.
5. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003;24(4):539-53.
6. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW, Hamburger RJ, Cushman WC, et al. Age-race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA*. 1998;280(13):1168-72.
7. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
8. Messerli FH, Grossman E. Doxazosin arm of the ALLHAT study discontinued: how equal are antihypertensive drugs? *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*. *Curr Hypertens Rep*. 2000;2(3):241-2.
9. Messerli FH. Doxazosin and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1295-6.
10. Chapman N, Chen CY, Fujita T, Hobbs FD, Kim SJ, Staessen JA, et al. Time to re-appraise the role of alpha-1 adrenoceptor antagonists in the management of hypertension? *J Hypertens*. 2010;28(9):1796-803.
11. Pio-Abreu A, Drager LF. Resistant Hypertension: Time to Consider the Best Fifth Anti-Hypertensive Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(8):67.
12. Taraphder A. Alpha Adrenergic Blockers in the Treatment of Hypertension--A Nephrologist's Perspective. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(9 Suppl):30-3.
13. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283(15):1967-75.
14. Grimm RH, Jr., Flack JM, Grandits GA, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA*. 1996;275(20):1549-56.
15. Bryson CL, Psaty BM. A Review of the Adverse Effects of Peripheral Alpha-1 Antagonists in Hypertension Therapy. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. 2002;3(1):7-.
16. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-Drug Therapy for Hypertension in Men -- A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(13):914-21.
17. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of Single-Drug Therapy on Reduction of Left Ventricular Mass in Mild to Moderate Hypertension. Comparison of Six Antihypertensive Agents. 1997;95(8):2007-14.
18. Haridas A, Syrimi M, Al-Ahmar B, Hingorani M. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) in patients receiving tamsulosin or doxazosin-a UK-based comparison of incidence and complication rates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(6):1541-5.

## CLONIDINA

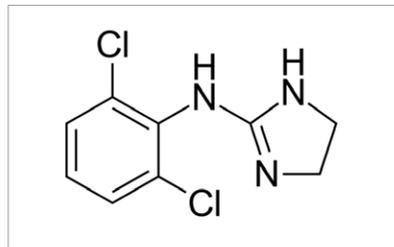
**Hernán Borja Rebolledo**

Médico internista - Nefrólogo  
 Profesor asociado. Facultad de Medicina  
 Universidad Andrés Bello

La clonidina es una imidazolina que fundamentalmente actúa como simpaticolítico central, reduciendo el tono simpático con descenso consiguiente de la presión arterial al disminuir la resistencia vascular periférica (Figura 1).

Figura N° 1

Estructura química de clonidina



Originalmente se desarrolló como vasoconstrictor dada su acción estimulante de los receptores alfa-2 adrenérgicos periféricos. Sin embargo, prontamente en el transcurso de estudios clínicos como descongestionante nasal tópico se observó que ocasionaba hipotensión, bradicardia y sedación, de modo que pasó a ser usado como un fármaco de acción antihipertensiva eficaz. Actualmente la clonidina no figura dentro de las cinco principales familias de agentes antihipertensivos; no obstante, mantiene vigencia en el manejo de la presión arterial elevada, particularmente cuando se presume un exceso de actividad simpática como factor subyacente.

Existe relación, si bien no totalmente dilucidada, entre el nivel de actividad simpática central y la elevación de la presión arterial; así, un tono simpático inapropiadamente alto y sostenido es factor de perpetuación de presión arterial elevada. Se sabe que hasta en un treinta por ciento de los pacientes con hipertensión arterial esencial concurre un estímulo neurogénico de base que eleva la presión arterial. Por tal razón los simpaticolíticos centrales como clonidina, metildopa y moxonidina operan eficazmente como antihipertensivos, incluso en casos sin signos apreciables de activación del sistema nervioso simpático.

**Farmacodinamia**

Desde un punto de vista farmacodinámico las acciones de la clonidina dependen de su propiedad agonista alfa-2 adrenérgica.

Su administración aguda provoca vasoconstricción por acción a nivel de receptores alfa-2 adrenérgicos periféricos, ya que al activarse estos receptores disminuyen la recaptación de noradrenalina y así aumenta el efecto de noradrenalina sobre los receptores alfa-1 adrenérgicos post-sinápticos.

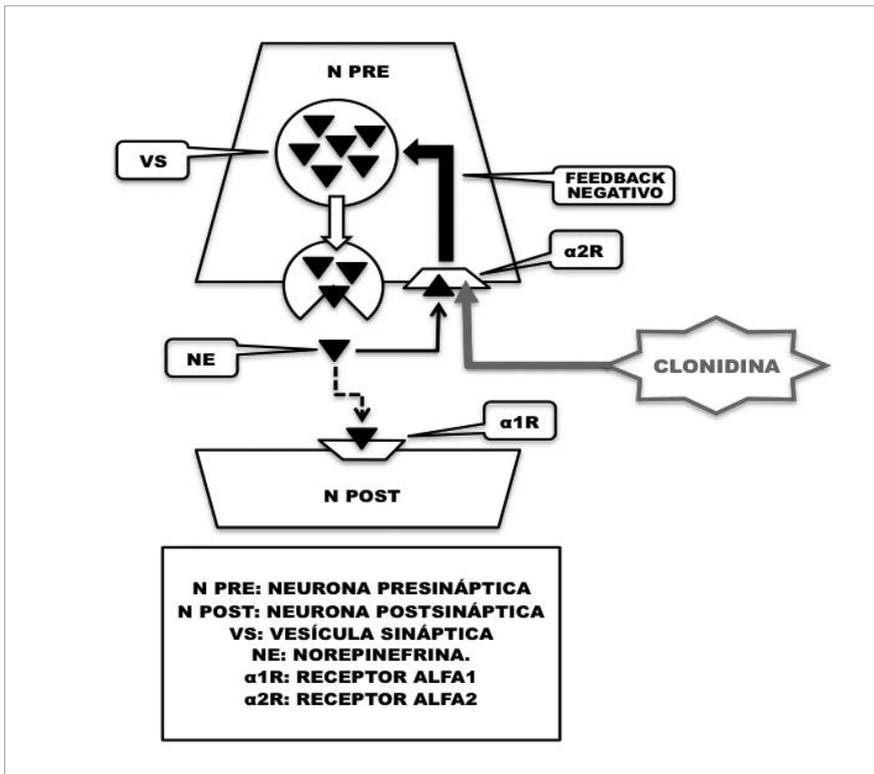
Por otra parte, al actuar en los receptores alfa-2 adrenérgicos de las neuronas rostro-ventrolaterales del tronco encefálico causa inhibición de la actividad bulbo-espinal excitatoria simpática, disminuyendo el flujo simpático que emerge desde el tronco encefálico, lo que hace finalmente descender la presión arterial.

El efecto bifásico descrito se observa sólo nítidamente en casos de sobredosis del fármaco. En la práctica lo que predomina es la acción central con reducción de la actividad simpática y el subsiguiente descenso de la presión arterial al disminuir la resistencia vascular periférica.

En definitiva el efecto inhibitorio de la clonidina sobre el simpático es ejercido por estimulación de los receptores alfa-2 adrenérgicos del tronco encefálico, provocando retroalimentación negativa para la descarga de noradrenalina hacia el espacio sináptico que debe estimular los alfa-1 receptores postsinápticos, con lo cual disminuye el flujo simpático central hacia la periferia (Figura 2).

Figura N° 2

Mecanismo de acción de Clonidina



Ha existido debate acerca de cuál es el blanco primario en el tronco encéfalo que media la acción simpático-inhibitoria de los simpaticolíticos centrales. Siempre se ha pensado que el blanco primario está constituido por los receptores alfa-2 adrenérgicos. Sin embargo, también se ha propuesto que la activación del receptor imidazolino I1 en el área rostro lateral del tronco encefálico es igualmente responsable de la inhibición simpática central de la Clonidina, esto es más claro para explicar la acción de la moxonidina, otro agente antihipertensivo simpaticolítico central. Tal vez se pueda considerar que la clonidina es un agonista mixto alfa 2A / I1, siendo posible que tanto los receptores alfa-2 adrenérgicos y los receptores imidazolino I1 cooperen sinérgicamente en la regulación del tono vasomotor, y juntos medien la acción hipotensora de la clonidina.

Más allá de cuales sean los receptores responsables o predominantes del mecanismo íntimo de la acción, el efecto final que se logra es una disminución balanceada de la resistencia vascular periférica con descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica. Tanto el débito cardiaco como el flujo sanguíneo renal no se ven significativamente afectados, y la actividad de renina plasmática se ve reducida.

### **Farmacocinética**

Desde el punto de vista farmacocinético la clonidina tiene una absorción cercana a 100%, inicia su efecto relativamente rápido a los 15 a 30 minutos y alcanza su concentración plasmática máxima entre 1 a 3 horas de la administración oral. Su unión a proteínas es de 20 a 40%, y su semivida de eliminación es 6 a 24 horas con un promedio de 12 horas. Para ejercer su acción antihipertensiva necesita atravesar la barrera hematoencefálica y, dada su distribución en el sistema nervioso central, su volumen de distribución es elevado alcanzando del orden de 2 litros por kilogramo. La clonidina no requiere conversión metabólica, actuando directamente como molécula intacta.

### **Dosificación**

La dosificación habitual es 0,1 a 0,2 mg dos veces al día, con una dosis máxima recomendada de hasta 2,4 mg diario. En el paciente geriátrico se recomienda iniciar 0,1 mg al acostarse con incrementos progresivos según se necesite. En insuficiencia hepática no se requieren ajustes de dosis. En insuficiencia renal se debe ajustar moderadamente la dosis, aunque no existe un esquema específico recomendado, dado que la semivida de eliminación de la droga se prolonga. En falla renal severa se sugiere comenzar con dosis bajas y realizar un monitoreo cercano.

En Chile sólo existe en comprimidos de 0,1 mg. En otros lugares está disponible para uso endovenoso, transdérmico y epidural.

### **Efectos colaterales**

Los efectos colaterales relativamente más comunes de la clonidina son bradicardia, sedación, somnolencia, fatiga, cefalea, mareo, sequedad bucal, dolor abdominal, estreñimiento y disfunción eréctil.

La sequedad bucal, característica de este fármaco, se debe a la activación a nivel de las glándulas salivales de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

### **Embarazo y lactancia**

En el embarazo su empleo se registra en categoría C, vale decir no se excluyen eventuales riesgos y sólo debe emplearse si los beneficios justifican un potencial riesgo fetal. Igual precaución tiene su uso en el periodo de lactancia.

### **Usos clínicos**

Respecto de su eficacia clínica, la clonidina se compara favorablemente con aquellos antihipertensivos llamados de primera línea. Sin embargo, su empleo más habitual es como

hipotensor adyuvante, vale decir agregado a un esquema antihipertensivo previo, particularmente en situaciones sin buen control en los que se puede suponer un sistema simpático activado, como es el caso de uso de fármacos vasodilatadores directos que lo estimulan, o en estados de ansiedad significativa. La clonidina resulta especialmente útil en pacientes hipertensos lábiles con marcado componente ansioso.

Un factor limitante para su recomendación como droga antihipertensiva principal es la ausencia de información sobre su eficacia para disminuir el riesgo cardiovascular de la presión arterial elevada. Por ello no se sugiere como tratamiento inicial de la hipertensión arterial. Sin embargo, en pacientes que requieren terapia antihipertensiva combinada múltiple como es el caso de hipertensión arterial resistente, la clonidina suele constituir un agente útil.

La clonidina tiene un especial espacio de uso en pacientes con enfermedad pulmonar con contraindicación de agentes beta bloqueadores. Igualmente, puede emplearse en pacientes diabéticos sin producir alteraciones metabólicas adversas.

En el ámbito quirúrgico la clonidina resulta muy útil dado su efecto de control de la presión arterial en circunstancias de descarga adrenérgica; al tiempo que contribuye a disminuir los requerimientos anestésicos y analgésicos, puesto que la estimulación de receptores alfa-2 adrenérgicos a nivel del sistema nervioso central induce sedación y modificación del dolor.

Cuando se indica clonidina es relevante advertir al paciente que su interrupción puede originar hipertensión arterial de rebote y signos de hiperactividad simpática 8 a 36 horas luego de la suspensión brusca de la droga –asociado a un aumento de las catecolaminas tanto en suero como en orina–, que se suele acompañar de un síndrome de abstinencia con cefalea, aprensión, temblores, dolor abdominal, diaforesis y taquicardia. Para evitar el rebote en contexto perioperatorio, la clonidina debe seguirse administrando hasta las 4 horas previas a la cirugía y ser reasumida lo antes posible en el postoperatorio.

La retirada de la clonidina siempre debe ser gradual en un lapso de varios días a una semana para evitar el rebote. De ocurrir éste el tratamiento debe ser reinstaurado incluso aumentando la frecuencia de administración a tres o cuatro veces al día.

En pacientes que están usando simultáneamente clonidina con algún beta-bloqueador y ambos deban ser suspendidos, se debe retirar primero el beta-bloqueador y varios días más tarde la clonidina en forma lenta.

La clonidina por su relativa rapidez de acción es útil para el manejo oral seguro de una urgencia hipertensiva, para lo cual suelen requerirse dosis repetidas. Una dosis inicial de 0,1 a 0,2 mg puede ser seguida por 0,1 a 0,05 mg cada hora hasta un total de 0,7 mg y obtener una presión arterial meta sin riesgo de exponer a hipoperfusión de órganos críticos, con un 97% de éxito.

La clonidina se ha empleado en el diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma. Si los tests habituales no son concluyentes, por ejemplo en caso de haberse constatado una elevación moderada de noradrenalina o normetanefrina, se puede realizar una prueba de supresión de la liberación neuronal de noradrenalina. Un descenso de normetanefrina plasmática previamente elevada a un nivel normal, luego de administrar clonidina (efecto supresor positivo), indica que la causa de la elevación de la normetanefrina se debe a actividad simpática aumentada no tumoral. En tanto que una falta de descenso de normetanefrina libre plasmática combinada con elevación persistente de ésta 3 horas después de administrada la clonidina (efecto supresor ausente) permite sustentar el diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma con una sensibilidad de 100% y especificidad de 96%, respectivamente.

Debe tenerse especial precaución en pacientes con bradicardia preexistente, y en aquellos con predisposición a desarrollar bradicardia, o que están usando concomitantemente fármacos con acción cronótropa o dromótropa negativa. Asimismo, su uso debe ser muy prudente en casos en que la sedación implique riesgos en la realización de tareas y actividades que requieran estados de plena lucidez mental, o cuando su empleo se agregue a otros sedantes ya en uso.

A lo largo del tiempo puede producirse pseudo-resistencia por retención de sal y agua, subsanable por medio del uso apropiado de un diurético.

De acuerdo a las recomendaciones de la American College of Cardiology y la American Society of Hypertension para el tratamiento de la hipertensión en pacientes coronarios, la clonidina se desaconseja en aquellos sujetos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección baja o en aquellos en que la causa de la falla cardiaca es de origen isquémico.

Si bien la indicación típica de clonidina es el manejo del paciente hipertenso, también se ha aplicado en otros contextos. Se ha demostrado útil en el tratamiento del dolor crónico, particularmente como terapia adyuvante por vía epidural, así como en el manejo de los síndromes de abstinencia en sujetos adictos a alcohol, narcóticos y tabaco.

También se ha usado como parte del tratamiento del déficit atencional con hiperactividad en niños y adolescentes.

En mujeres se ha demostrado de utilidad para la disminución de los bochornos del climaterio y en aquellas con tamoxifeno como tratamiento de largo plazo del cáncer mamario, especialmente aplicado por vía transdérmica.

## Lecturas recomendadas:

- Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Sica DA. 2007 May;9(5):399-405.
- Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Anesth Prog.* 2015 Spring;62(1):31-9. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31. Review.
- The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *Ernsberger P1, Friedman JE, Koletsky RJ. J Hypertens Suppl.* 1997 Jan;15(1):S9-23.
- *Am J Physiol.* 1997 Nov;273(5 Pt 2):R1569-71. The imidazoline receptor in control of blood pressure by clonidine and allied drugs. *Reis DJ1, Piletz JE. Am J Physiol.* 1997 Nov;273(5 Pt 2):R1569-71.
- Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Eur J Endocrinol.* 2014 Feb 4;170(3):R109-19. doi: 10.1530/EJE-13-0882. Print 2014 Mar.
- *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jul;142:115-20. doi: Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *Freedman RR.* 10.1016/j.jsbmb.2013.08.010. Epub 2013 Sep 4.
- Brain stem adenosine receptors modulate centrally mediated hypotensive responses in conscious rats: A review. *Nassar NN, Abdel-Rahman AA. J Adv Res.* 2015 May;6(3):331-40. doi: 10.1016/j.jare.2014.12.005. Epub 2014 Dec 18.
- Treatment of hypertensive emergencies and urgencies with oral clonidine loading and titration. A review. *Houston MC. Arch Intern Med.* 1986 Mar;146(3):586-9.
- Sympatholytic therapy in primary hypertension: a user friendly role for the future. *DeQuattro V, Li D. J Hum Hypertens.* 2002 Mar;16 Suppl 1:S118-23.
- The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *Ernsberger P1, Friedman JE, Koletsky RJ. J Hypertens Suppl.* 1997 Jan;15(1):S9-23.
- The imidazoline receptor in control of blood pressure by clonidine and allied drugs. *Reis DJ1, Piletz JE. Am J Physiol.* 1997 Nov;273(5 Pt 2):R1569-71.
- Agonistas y antagonistas adrenérgicos. *Westfall TC y Westfall DP. Capitulo 12. páginas 277-334. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman and Gilman, 12ª Ed. McGraw Hill. 2012.*

## HIDRALAZINA, METILDOPA Y LABETALOL

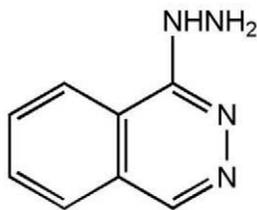
Gloria Valdés Stromilli

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

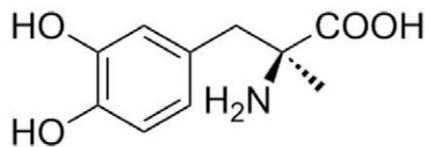
**Introducción**

Esta revisión incluye antihipertensivos antiguos, con estructuras químicas y blancos de acción diferentes, que guardan todavía un lugar en el tratamiento de la hipertensión arterial, figurando como los antihipertensivos preferentes en el tratamiento de la hipertensión de los síndromes hipertensivos del embarazo (preeclampsia, hipertensión crónica, hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada, hipertensión transitoria del embarazo) (Figura 1).

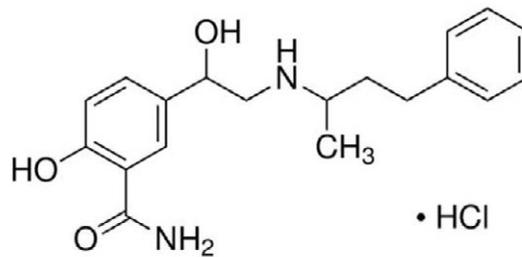
Figura N° 1

**Estructuras químicas de hidralazina, metildopa y labetalol**

HIDRALAZINA



METILDOPA



• HCl

LABETALOL

## Hidralazina

Vasodilatador directo por su acción sobre el músculo liso vascular, significativamente mayor en arterias que en venas, por mecanismos no completamente dilucidados; escasos estudios in vitro han mostrado que inhibe la liberación de  $\text{Ca}^{++}$  desde el retículo sarcoplásmico<sup>(1)</sup>. Es acetilada en el hígado por la N-acetiltransferasa a dos metabolitos inactivos. La menor o mayor duración de su efecto vasodilatador depende si el paciente posee el polimorfismo acetilador rápido o el lento, característica que determina sus niveles plasmáticos<sup>(2)</sup>.

Fue patentada en 1949 y aprobada por la FDA en 1953 para el tratamiento de la hipertensión arterial. El *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC), es un panel de expertos que desde 1977 a 2014 periódicamente ha actualizado el manejo de la hipertensión en Estados Unidos. En su primer reporte propone a hidralazina en el tercer peldaño de la terapia escalonada precedida por diuréticos, y betabloqueadores, metildopa o reserpina. Estos fármacos permitían controlar las respuestas compensatorias a la vasodilatación, la expansión de volumen y la taquicardia asociados a la vasodilatación; adicionalmente la actividad simpática aumenta la liberación de renina<sup>(2)</sup>.

Desde los 80 hidralazina (H) ha adquirido un rol importante en el manejo de la insuficiencia cardíaca asociada a isosorbide dinitrato (H-ISDN) y a digoxina y diuréticos<sup>(3-5)</sup>. El óxido nítrico y el  $\text{O}_2$  forman peroxinitrito, que junto al anión superóxido  $\text{O}_2^-$ , pueden causar tolerancia a los nitratos y a los dadores de óxido nítrico. La hidralazina previene estos efectos ya que es un scavenger de especies reactivas de  $\text{O}_2$  e inhibe la generación de anión superóxido  $\text{O}_2^-$ <sup>(6)</sup>. Las dosis iniciales/máximas de esta asociación son 25-50/100 mg de H y 20-30/40 mg ISDN administradas 3 veces al día<sup>(3)</sup>.

En el 2004 un estudio comparativo entre H-ISDN y placebo debió ser suspendido antes de lo planeado ya que mostró que mejoraba la calidad de vida, reducía la muerte por cualquier causa (6.2 versus 10.2%) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (16 versus 22%)<sup>(5)</sup>. Si bien enalapril tiene en la insuficiencia cardíaca un mayor efecto sobre la reducción de la mortalidad, que se atribuye a la reducción de muerte súbita que es más frecuente en los pacientes con síntomas leves (AHA I-II). En cambio H-ISDN aumenta el consumo de oxígeno con ejercicio máximo; la fracción de eyección, que también se eleva con enalapril, aumentó más precozmente con H-ISDN<sup>(7)</sup>.

Cuando se inició el uso de hidralazina a dosis mayores a las preconizadas actualmente, se encontró una incidencia de 7% de síndrome lúpico (SLE), que no se presentaba con dosis de 50 mg/día y aumentaba a 5 y 10% con dosis de 100 y 200 mg/día, respectivamente. Aunque las dosis empleadas actualmente en el tratamiento antihipertensivo no sobrepasan los 200 mg/día, creo importante mencionar este efecto colateral ya que el uso de hidralazina en determinadas situaciones cardiológicas puede excederlas<sup>(8,9)</sup>. La incidencia de SLE es mayor en mujeres, en acetiladores lentos y cuando se ha alcanzado una dosis acumulativa de 150 g. Las manifestaciones de este síndrome son artralgias, artritis, mialgias (80%), manifestaciones cutáneas (25%), ocasionalmente fiebre y serositis. El laboratorio muestra anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo, anticuerpos anti-histona, factor reumatoideo, sedimentación elevada, leucopenia, anemia. Su intensidad es menor a la del lupus clásico, las manifestaciones neuropsiquiátricas son infrecuentes, los niveles de complemento suelen ser normales y su reversión se logra al discontinuar el medicamento.

## Metildopa

Fue sintetizada en 1960 y aprobada por la FDA en 1962. En el primer reporte del JNC se la propone como segundo escalón en el tratamiento de la hipertensión que no ha respondido a diurético tiazídico. Metildopa o también llamada  $\alpha$ -metildopa penetra la barrera hematoencefálica como prodroga que es metabolizada en el sistema nervioso central a  $\alpha$ -metilnorepinefrina y  $\alpha$ -metilnorepinefrina, potentes agonistas del receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico; así reduce la actividad del sistema simpático central y disminuye la estimulación adrenérgica y la vasoconstricción periférica<sup>(2-10)</sup>. Produce somnolencia (28%), sequedad bucal (9%), hipotensión ortostática (15%), Coombs positivo (20%),

alteración de enzimas hepáticas (6%) y ocasionalmente anemia hemolítica y reacciones alérgicas<sup>(2)</sup>. Estos efectos colaterales y la aparición de nuevos hipotensores sin efecto central han prácticamente eliminado a la metildopa del tratamiento de la hipertensión arterial crónica. Su uso actual se limita a la hipertensión gestacional.

### **Labetalol**

Las primeras comunicaciones sobre labetalol aparecen a mediados de los setenta<sup>(11)</sup>; la FDA lo aprueba en 1984.

Actúa como antagonista parcial de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, predominando este último efecto (relación  $\alpha$ : $\beta$  estimada entre 1:3 a 1:7), por lo que posee mayor efectividad que los betabloqueadores, reduce la resistencia periférica, evita la estimulación simpática normalmente inducida por la vasodilatación y tiene menor riesgo de inducir insuficiencia cardíaca al reducir la postcarga<sup>(12)</sup>. Aún cuando no existen evidencias de que la reducción de la frecuencia cardíaca tiene beneficios sobre la morbimortalidad de los hipertensos<sup>(13)</sup>, la recomendación de individualizar el tratamiento hipotensor en la hipertensión esencial le otorga un lugar en el manejo de la hipertensión esencial hiperadrenérgica (frecuencia cardíaca > 80-85 lpm) siempre que no existan antecedentes de asma bronquial. En la hipertensión secundaria está indicado posteriormente al uso de  $\alpha$ -bloqueadores para reducir la postcarga (doxazocina en la actualidad), en la preparación preoperatoria del feocromocitoma y en pacientes con feocromocitoma metastásico, siendo su efecto mayor frente a secreción predominante de adrenalina. También es efectivo para el manejo de las elevaciones tensionales y las arritmias que se presentan durante la resección del feocromocitoma<sup>(13)</sup>. Es necesario tomar en cuenta que su uso durante el estudio de un posible feocromocitoma reduce la captación de metaiodo-benzil guanidina y puede causar falsos negativos<sup>(14)</sup>.

### **Uso de hidralazina, metildopa y labetalol en los síndromes hipertensivos del embarazo**

#### **1) Tratamiento de mantención en la preeclampsia moderada<sup>(15-18)</sup>.**

Hidralazina actúa directamente sobre la alteración propia de la preeclampsia, la vasoconstricción secundaria a la disfunción endotelial inducida por micropartículas y factores deportados a la circulación materna por la placenta isquémica<sup>(19)</sup>. Tiene la ventaja de poseer un rango de dosis amplio para su uso oral, desde una dosis inicial de 25 mg cada 12 h hasta un máximo de 50 mg cada 6 h. Como efecto colateral puede causar cefalea y bochornos. Curiosamente, cuando se usa en la embarazada hipertensa no se ha observado ascenso de la frecuencia de pulso (basalmente elevado en la embarazada), por lo que no se requiere asociarla a un betabloqueador, de rutina en otros tipos de hipertensión; esto probablemente se debe al menor tono barocceptor observado en la gestación. Debido a que la preeclampsia es de curso autolimitado, no se debe temer el síndrome de lupus eritematoso, que requiere de dosis mayores de 200 mg/día por períodos mayores de 6 meses o una dosis acumulativa de 150 g.

Metildopa es el antihipertensivo usado por el mayor tiempo en el embarazo. Tiene un amplio rango de dosis, que va desde los 125 mg cada 12 h a los 500 mg cada 6 h, lo que permite una acción suavemente progresiva con alto grado de eficacia. Como efecto colateral provoca somnolencia, que en el caso de la embarazada puede contribuir a la sedación y al reposo. Cuando se usa por un plazo breve no hay riesgo de acción hepatotóxica o hemolítica. En el seguimiento de niños de madres tratadas por siete años no se observaron efectos neurológicos deletéreos<sup>(20)</sup>. Sin embargo un estudio reciente mostró una tendencia a presentar problemas de sueño y de motricidad gruesa a los 4 y 10 años de seguimiento<sup>(21)</sup>.

Labetalol es eficaz en embarazadas hipertensas siempre que la paciente no tenga antecedentes de asma; la dosis oral inicial de 50 mg cada 12 h que puede ser elevada progresivamente hasta 800 mg/día. No presenta efectos colaterales importantes sobre la madre y el recién nacido. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo mostró que los hijos de madres tratadas con labetalol presentaron más déficit atencional que los nacidos con las que recibieron metildopa<sup>(21)</sup>.

En la tabla 1 se señalan la dosis de estos tres antihipertensivos aprobadas en el embarazo.

Tabla N° 1

**Dosis orales aprobadas en el embarazo**

Antihipertensivo	Dosis mínimas	Dosis Máximas
Hidralazina	25 mg cada 12 horas	50 mg cada 6 horas
Metildopa	125 mg cada 12 horas	500 mg cada 6 horas
Labetalol	50 mg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas

**2) Tratamiento de la hipertensión severa del embarazo:**

Hipertensión severa del embarazo se define por cifras tensionales iguales o mayores a 160 y/o 110 mm Hg<sup>(15-18,22,23)</sup>.

Hidralazina es administrada por vía intravenosa (20 a 40 mg en 500 ml suero glucosado 5%), con una velocidad de goteo que permita el descenso de la presión diastólica bajo 110 mm Hg. También se puede usar en dosis fraccionadas de 5 mg iv cada vez que la presión diastólica se eleve sobre 110 mm Hg, que pueden incrementarse a 10 mg y que se repiten si es necesario cada 20 min.

El labetalol es administrado por vía parenteral en dosis inicial de 20 mg. Si el efecto es insuficiente, se aumenta a 40 mg hasta alcanzar 80 mg cada 10 min en sólo dos dosis adicionales. Debe monitorizarse la frecuencia cardíaca fetal por el riesgo de bradicardia. En el recién nacido se ha reportado mayor incidencia de hipotensión y bradicardia<sup>(24)</sup>.

**Metas de presión arterial en el embarazo**

A raíz de que los tres hipotensores revisados son ampliamente empleados en la hipertensión de la embarazada creo conveniente mencionar un punto que hasta ahora había sido objeto de debate, la meta de presión arterial del tratamiento oral a largo plazo. En 2015 el estudio multicéntrico CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*) randomizó a 981 hipertensas crónicas e hipertensas no proteinúricas mayoritariamente tratadas con labetalol a dos grupos, uno de control tensional más laxo (less tight control, diastólica 100 mm Hg) y otro más estricto (*tight control, 85 mm Hg*). Los grupos se diferenciaron en la mayor progresión hacia hipertensión severa del grupo más laxo (40.6 versus 27.5%), lo que apoya esta modalidad de tratamiento. No se observaron diferencias en recién nacidos de bajo peso, pérdidas fetales o neonatales ni en complicaciones neonatales.

En ambos grupos la preeclampsia sobreagregada se presentó en aproximadamente en la mitad de las pacientes<sup>(25)</sup>.

En el caso de la preeclampsia aislada, o sobreagregada a hipertensión crónica, es necesario tomar en cuenta que la respuesta adecuada a los antihipertensivos no es sinónimo de estabilidad del compromiso multisistémico derivado de la placenta isquémica<sup>(19)</sup>; este se logra sólo después de la extracción de la placenta. Sólo constituye una protección a las complicaciones cardíacas o cerebrovasculares de la madre mientras el feto no deteriore su hemodinamia y permite una conducta expectante para alcanzar la viabilidad del recién nacido. También hay que considerar que en el 2013 la *Task Force on Hypertension in Pregnancy of the American College of Obstetricians and Gynecologists* definió que el diagnóstico de preeclampsia puede realizarse en ausencia de proteinuria, siempre que la hipertensión coexista con signos de compromiso sistémico como trombocitopenia

(menor 100.000 plaquetas/ $\mu$ l), daño hepático (elevación de transaminasas al doble de lo normal), aparición de insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl), edema pulmonar o alteraciones neurológicas o visuales<sup>(26)</sup>.

### **Conclusiones**

Como se puede apreciar, estos tres hipotensores que tienen ya 6  $\frac{1}{2}$ , 4  $\frac{1}{2}$  y 3 décadas desde que entraron al armamentario terapéutico poseen aun indicaciones claras avaladas por la evidencia, enfatizando la importancia de la familiaridad ganada en la experiencia clínica. Es interesante considerar que en este período de tiempo sólo reserpina, guanetidina y minoxidil han sido retirados por la importancia de sus efectos colaterales.

## Referencias

1. Ellershaw DC, Gurney AM. Mechanisms of hydralazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery. The results suggest that the main action of hydralazine is to inhibit the IP(3)-induced release of Ca(2+) from the sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2001;134:621-631.
2. Kaplan NM. Treatment of hypertension: Drug therapy. Chapter 7. En Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. Fifth Edition. Baltimore, Williams and Wilkins. P. 182-267.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2017;136:e137-e161.
4. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-1552.
5. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. for African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-2057
6. Daiber A1, Mülsch A, Hink U et al. The oxidative stress concept of nitrate tolerance and the antioxidant properties of hydralazine. *Am J Cardiol*. 2005;96(7B):251-361.
7. Cohn JN, Johnson G, Ziesche N et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-311.
8. Cameron HA, Ramsay LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J* 1984;289:410-412.
9. Handler J. Hydralazine-induced lupus erythematosus. *J Clin Hypertens*. 2012;14:133-136.
10. Van Zwieten PM, Thoolen MJMC, Timmermans PBWM. The pharmacology of centrally acting antihypertensive drugs. *Br J Clin. Pharmacol*. 1983;15:455S-462S
11. Prichard BNC, Boaks AJ. Labetalol in long term treatment of hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3 (Suppl):743.
12. Palatini P, Agabiti Rosei Casiglia. Identification and management of the hypertensive patients with elevated heart rate; statement of the Second Consensus Conference endorsed by European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2016;34:813-821.
13. Robertson JIS. Labetalol: the nineteen-eighties. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13 (1 Suppl):137S-141S.
14. Hoefnagel CA, Schornagel J, Valdés Olmos RA. [131I]metaiodobenzylguanidine therapy of malignant pheochromocytoma: interference of medication. *J Nucl Biol Med*. 1991;35:308-312.
15. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
16. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ et al; Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c2207
17. The Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Obstetrics and Gynecology 2013;122:1123-1131.
18. Magee LA, Pels A, Helewa M et al. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:416-441.
19. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014;38:139-145.
20. Ounsted MK, Moar VA, Good FJ, Redman CW. Hypertension during pregnancy with and without specific treatment; the development of the children at the age of four years. *BJOG*. 1980;87:19-24.
21. Pasker-de Jong P, Zielhuis G, van Gelder M et al. Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study. *BJOG* 2010;117:1080-1087.
22. Firoz T, Magee LA, MacDonell K et al. for the Community Level Interventions for Preeclampsia (CLIP) working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy; a systematic review. *BJOG* 2014;121:1210-1230.
23. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2017;129:e90-e95.
24. Heida KY, Zeeman GG, Van Veen TR, Hulzebos CV. Neonatal side effects of maternal labetalol treatment in severe preeclampsia. *Early Hum Dev*. 2012;88:503-507.
25. Magee LM, von Dadelszen P, Rey E et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Eng J M* 2015;372:407-417.
26. Task Force on Hypertension in Pregnancy of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122-1131.

# FIBROLOW®

LIDOSE

FENOFIBRATO / SAVAL



Cuando el riesgo  
*persiste*

# Fibrotina®

LIDOSE

FENOFIBRATO - PRAVASTATINA / SAVAL



En el manejo eficaz de la  
*Dislipidemia Aterogénica*



Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.  
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico.

[www.saval.cl](http://www.saval.cl)

SAVAL

# Unidad | **Cardiometabólica**

Ampliando el acceso  
a la calidad

## Antihipertensivos ARA II

**Blox®**  
**Blox®-D**



## Antagonista del Calcio

**Ampino®**

## Betabloqueadores

**Pertium®**  
**Dualten®**  
**Eurocor®**  
**Eurocor®-D**  
**Eurocor®-AM**

## Inhibidores ECA

**Enalten®**  
**Enalten®-D**  
**Enalten®-DN**

## Diuréticos

**Hidrium®**

## Estatinas

**Rux®**  
**Lowden®**  
**Lovacol®**

## Antiobesidad

**Obexol®**  
**Eudina®**

## Antiagregante Plaquetario

**Eurogel®**

## Fibratos

**Fibrolow®**  
**Fibrotina®**



**Laboratorios SAVAL**

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.  
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl)  
y/o a través de su representante médico.

[www.saval.cl](http://www.saval.cl)

**SAVAL**

W3330/07-2018