

Pautas terapéuticas farmacológicas

Pharmacological therapeutic guidelines

DRES. VERÓNICA PÉREZ PAPADOPULOS, SELVA ROMERO, ERNESTO DE LOS SANTOS, GABRIELA ORMAECHEA (URUGUAY)

Cuando se plantean objetivos de tratamiento en la HA el más importante es reducir riesgo cardiovascular. Es así como el abordaje del paciente debe ser multimodal corrigiendo además los otros factores de riesgo vascular. Las recomendaciones para el manejo de la HA enfatizan la importancia del riesgo cardiovascular en el manejo de decisiones. Está claramente establecido como dos pacientes con igual cifra de PA tienen pronósticos diferentes dependiendo de la existencia de factores de riesgo vascular, daño de órgano blanco, patología cardiovascular asociada u otra comorbilidad.(1). El objetivo principal del tratamiento de la HA es alcanzar y mantener el objetivo de presión arterial. (2)

La controversia que persiste es cuál es la cifra de PA objetivo. (3) El concepto de “cuanto mas baja la PA mayor es el beneficio” suponiendo una relación lineal entre los resultados y los valores más bajos de PA, ha sido modificado con el surgimiento de la hipótesis de la “curva J de PA”. Esta describe que no hay un beneficio marginal en reducir las cifras tensionales a valores muy bajos y que por el contrario esto se podría asociar a mayor número de eventos adversos. (4)

Durante años se postuló el valor de 140/90 mmHg para población general independientemente de la edad y un valor de 130/80 mmHg para los diabéticos, los pacientes con enfermedad renal crónica o patología cardiovascular asociada. Sin embargo en los últimos años estos conceptos en cuanto a valores objetivos de PA se vienen modificando según diferentes grupos de trabajo en función a diversos factores por cada uno analizado (3). Con respecto a la población añosa las guías también han modificado las cifras objetivo y se viene recomendando un valor de PA menos exigente dado que su descenso en esta franja etárea puede generar efectos adversos como hipotensión, síncope, caídas o falla renal (2). La tabla 18 resume las principales guías con las metas propuestas.

Tabla 18. Metas de presión arterial según diferentes guías.

Guía	< 60 años	> 60 años y DM	> 60 años y ERC	Añosos
JNC 8, 2014	< 140/90	< 140/90	< 140/90	> 60 años: < 150/90
ESC/ESH, 2013	< 140/90	< 140/85	< 140/90	> 80 años: <160PAS < 80 años: 140-150 PAS
AHA/ACC, 2015	< 140/90 en patología coronaria; < 130/80 en IAM, ACV o en patologías asociadas con riesgo equivalente (AAA, AP o patología carotídea)			> 80 años: <150/90
NICE 2016	< 140/90			> 80 años: <150/90
ASH/ISH, 2014	< 140/90			> 80 años: <150/90 ó < 140/90 si riesgo de DM o ERC

Adaptado de Ahluwalia M et al. AAA: aneurisma de aorta abdominal, AP: ateromatosis periférica, PAS: presión arterial sistólica, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, IAM: infarto agudo de miocardio, ACV: ataque cerebrovascular, JNC 8: 8vo. Comité Nacional, NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, ISH: Internal Society of Hypertension. AHA: American Heart Association, ASH: American Society of Hypertension.

La variabilidad planteada en cuanto a la cifra sirve de guía para definir terapéutica y lleva a mantener el concepto de individualización. En lo que respecta a la HA el control de cifras de presión arterial (PA) se podría obtener mediante modificación del estilo de vida únicamente y/o con fármacos siendo complementarios y no excluyentes uno con el otro.

Tratamiento Farmacológico

Existen diversos grupos de fármacos con propiedades farmacocinéticas y mecanismos de acción diferentes que están propuestos dentro del arsenal terapéutico para lograr controlar las cifras de PA. No está claramente establecido cuál es el mejor agente para iniciar el tratamiento del paciente hipertenso y la tendencia es a individualizarlo de acuerdo a cifras de PA, necesidad de más de un fármaco para su control, comorbilidades del individuo o la potencial aparición de efectos adversos.

El fármaco ideal podría ser aquel de administración vía oral, carente de efectos adversos, de bajo costo; que controle adecuadamente las cifras de PA tanto en decúbito, ortostatismo, reposo o actividad; que mejore la calidad de vida y que prevenga lesión en órgano blanco. No hay básicamente un fármaco que reúna idealmente todas estas características. Cada paciente es diferente y estas consideraciones se deben individualizar en cada caso particular. Existen varias controversias sobre cual es el fármaco de elección para el inicio de monoterapia en hipertensos sin daño de órgano blanco. Están quienes están a favor de iniciar tratamiento con diuréticos tiazídicos y quienes prefieren bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los Receptores de angiotensina 2.

Independiente de cual fármaco haya sido el elegido para iniciar la terapéutica, el paciente debe ser controlado al mes. De no lograrse la meta de control propuesta para ese paciente se podrá aumentar dosis o agregar fármacos de otro grupo. La tendencia global de las últimas guías es hacia adicionar fármacos mas que escalar en dosis de un mismo fármaco si con dosis iniciales no se logra el control tensional adecuado. Es preferible asociar distintas drogas que actúen en diferentes sitios de acción, más que insistir con un mismo fármaco a dosis medianamente altas, ya que pueden aparecer efectos adversos. Ante la situación de no control luego de escalar en dosis o con la prescripción de diferentes grupos farmacológicos, se debe plantear si no se esta frente a una hipertension refractaria, a una hipertensión resistente al tratamiento o una hipertension secundaria, siendo este punto considerado en otra sección del texto.

Todos los fármacos antihipertensivos presentan similar eficacia para descender la PA. Existe una variabilidad individual entre los distintos pacientes, y/o asociaciones comórbidas que hacen que la respuesta a la monoterapia no sea la esperada y suficiente, con tasa de éxito de 30-50%, como lo demuestran diferentes estudios como el HOT, donde los pacientes pertenecían a estadio 2 y 3 de HA en su mayoría, siendo necesario la asociación de 2 o más fármacos. Según

Collins y col. en un meta análisis de 14 estudios, el tratamiento con drogas en forma aleatoria, redujo la incidencia de hasta un 42% de accidente cerebro vascular y 14% de enfermedad coronaria con la reducción de hasta 6 mmHg de presión arterial diastólica (PAD). Por lo tanto, es el descenso de la PA lo que mejora el riesgo cardiovascular, independientemente del fármaco que se seleccione según refieren distintos estudios randomizados (5)

Esquema terapéutico

Monoterapia

Los pacientes hipertensos que están a menos de 20/10 mmHg por encima de la meta inicialmente pueden ser tratados con monoterapia. Entre los pacientes que no tienen una indicación para un fármaco específico, las principales clases de fármacos que se han utilizado para la monoterapia son un diurético tiazídico de dosis baja, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina de acción prolongada / bloqueante del receptor de la angiotensina II, o un bloqueador de canales de calcio del tipo dihidropiridina de acción prolongada. Será el valor de PA alcanzado el que determinará el resultado. (6). Los betabloqueantes no son de elección para el inicio de la terapia dado que reducen la secreción de renina y la formación de angiotensina II (7).

Dada la preferencia de un IECA o ARA II más un bloqueador de los canales de calcio del tipo dihidropiridina en pacientes que requieren terapia combinada, las guías sugieren el uso de una de estas clases de fármacos como terapia inicial para que la otra pueda ser agregada, si es necesario Si se elige este enfoque, un inhibidor de la ECA / ARAII puede ser más eficaz en los pacientes más jóvenes, y un bloqueador de los canales de calcio del tipo dihidropiridina puede ser más eficaz en pacientes ancianos y de raza negra.

Terapia combinada

Si la terapia monodroga no logra un control de PA satisfactorio, con una cifra por encima de 20/10 mmHg sobre el valor planteado como meta se deberá combinar fármacos de diferentes clases. Se recomienda el tratamiento con la combinación de un IECA o un ARA II de acción prolongada más un bloqueador de los canales de calcio de dihidropiridina de acción prolongada aunque puede realizarse otras combinaciones (ver gráfico #1).

El gráfico esquematiza las principales asociaciones farmacológicas posibles. Basados en el estudio ACCOMPLISH (8) las combinaciones con eficacia demostrada corresponden a IECA o ARA II + bloqueador de los canales de calcio; IECA o ARA II + tiazidas. La combinación de un IECA o un ARA II con un diurético es útil aunque podría ser menos efectiva (8). No se debe asociar IECA con ARA II salvo indicaciones muy precisas. Existen otras asociaciones que también pueden resultar útiles pero menos eficaces teniendo en cuenta diferentes asociaciones lesionales: Betabloqueantes + diuréticos Tiazidicos + ahorradores de potasio, Beta bloqueantes + IECA o ARA

II, Betabloqueantes + Bloqueadores de canales de calcio, Beta bloqueantes + tiazidas.

Horario de administración de los fármacos

La PA nocturna promedio es aproximadamente 15 por ciento más baja que la diurna. El fracaso en el descenso de la PA de por lo menos 10% durante el sueño se llama “no dipping”, y es un predictor importante de resultados cardiovasculares adversos mayor que la PA durante el día.

Cambiar al menos una medicación antihipertensiva de la mañana a la tarde puede restaurar la inmersión nocturna normal de la presión sanguínea y reducir la PA media de 24 horas. Este posible beneficio de la terapia nocturna debe ser una de las consideraciones a tener en cuenta en la terapia inicial o en el ajuste de la misma según la evolución clínica, no siendo de elección para la noche el grupo de diuréticos. (9)

Fármacos según comorbilidad o edad

En la tabla 19 se presentan guías de inicio de tratamiento farmacológico según edad, raza y comorbilidad que pueden ser útiles en la toma de decisiones en la práctica clínica: (1)

Grupos farmacológicos

En la Tabla 20 se presentan los diferentes grupos farmacológicos.

Diuréticos

Los diuréticos son fármacos que se han utilizado desde hace muchos años en el tratamiento de la HA y con los que

Tabla 19. Recomendaciones de fármacos antihipertensivos de inicio según las diferentes guías (1).

Guía	Población	Fármacos
2014 Hypertension guideline	< o > 60 años con o sin DM	raza blanca: tiazida, IECA, CA o ARA raza negra: CA o tiazida
	< o > 60 años con ERC	IECA o ARA
ESH/ESC 2013	población general, < 80 años, > 80 años	diuréticos, BB, CA, IECA o ARA
	con DM o ERC	IECA o ARA
CHEP 2013	< o > 80 años	tiazida, BB, IECA o ARA
	< o > 80 años y DM	IECA o ARA
	< o > 80 años con ERC	IECA o ARA

Adaptado de JNC8 – 2014. ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
 CHEP: Canadian Hypertension Education Program. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
 ARA: antagonista de los receptores de angiotensina. betabloqueantes CA: calcio antagonistas DM: diabetes mellitus
 ERC: enfermedad renal crónica

se tiene una clara experiencia. Tienen como gran ventaja su fácil manejo, su efecto sinérgico al ser combinado con otros fármacos y su bajo coste aunque, debido a sus efectos secundarios, su prescripción se ha limitado y últimamente se han visto desplazados por otros grupos farmacológicos. Dentro de los efectos adversos más comunes están las alteraciones en el manejo del potasio, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa e hiperuricemia.

Sin embargo, los diuréticos siguen siendo considerados como fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial, debido a que han demostrado en

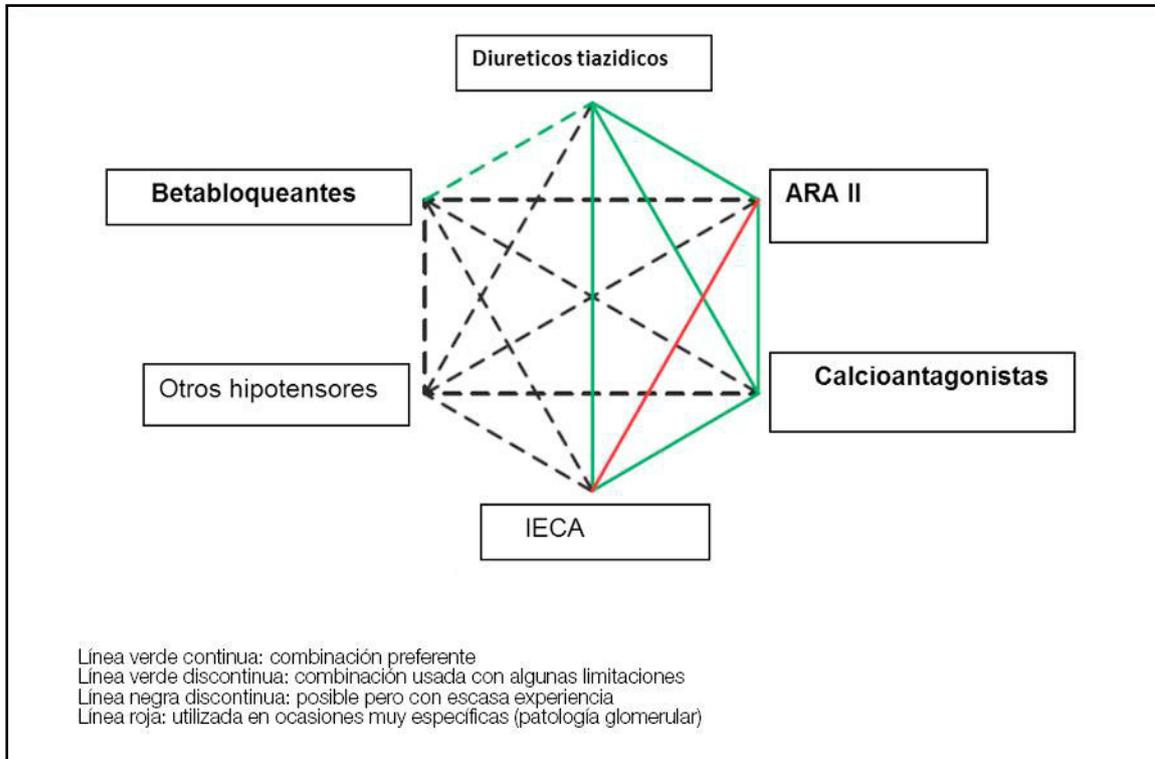


Gráfico 1. Asociaciones de fármacos antihipertensivos.

Tabla 20: Resumen de los principales grupos farmacológicos antihipertensivos, las dosis mínimas, máximas recomendadas y sus potenciales efectos adversos.

	Fármaco	Dosis mínima	Dosis máxima	Efectos Adversos
DIURÉTICOS	THIAZÍDCOS: Clortalidona Indapamida Hidroclorotiazida	12,5 mg v/o	25 mg v/o	Hipopotasemia Intolerancia glucosa Hipercolesterolemia Hiperuricemia - Gota
	DE ASA Furosemide	40 mg	240 mg	
	ANTIADOSTERÓNICOS Espironolactona Eplerenona	6.25 mg	50 mg	Hiperpotasemia Ginecomastia
CALCIO ANTAGONISTAS	DIHIDROPIRIDÍNICOS Nifedipino Amlodipino	5 mg	20 mg	Edemas Perimaleolares Cardio inhibitorio
	NO DIHIDROPIRIDÍNICOS Diltiazem Verapamilo	60 mg	240 mg	Aumento de bloqueo AV
IECA	Enalapril	5	40	Angioedema Tos seca Hipopotasemia
	Captopril	50	200	
ARA II	Losartán	50	100	Idem IECA
	Candesartán	4	32	
	Valsartán	40	320	
BETA BLOQUEANTES	NO SELECTIVOS Propranolol	40	120	Broncoespasmo Bloqueo AV 2°, 3° Descenso cHDL Enmascara hipoglucemia.
	Carvedilol	6,25	50	
	Labetalol	100	300	
	SELECTIVOS Atenolol	25	100	
	Bisoprolol	5	10	Impotencia
	Metroprolol		200	

numerosos estudios controlados su capacidad para reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HA (10). Son efectivos para reducción de cifras de PA, sobre todo reducción de la PAS aislada, HA asociada a insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, ó en la HA refractaria. El uso de diuréticos sigue generando dudas acerca de los efectos perjudiciales sobre la sensibilidad insulínica, niveles de glucosa en sangre o a nivel de los lípidos. Sin embargo siguen siendo muy efectivos y ampliamente utilizados sobretodo en asociaciones.

Los diuréticos se pueden dividir en: tiazidas y tiazida similar, de asa y ahorradores de potasio. Dentro de los diuréticos tiazídicos se incluye a la hidroclorotiazida, y dentro de los tiazida - similar: la indapamida y la clortalidona. Si bien no hay estudios randomizados que comparen los efectos cardiovasculares entre sí, se destaca de éstos últimos dos, su mayor efectividad por tener vida media más prolongada. (11). Los diuréticos de asa, del tipo de furosemide son potentes diuréticos, sin efecto superior anti hipertensivo con respecto a las tiazidas. Están indicados cuando hay enfermedad renal crónica con TFG < 30 ml/min/1.73 m² superficie corporal, HA asociada insuficiencia cardíaca congestiva ó síndrome nefrótico.

Los diuréticos ahorradores de potasio del tipo de la espironolactona, eplerenona y la amiloride se pueden utilizar asociados a las tiazidas para evitar la hipopotasemia y pérdidas de magnesio La espironolactona y la eplerenona

se pueden iniciar para contrarrestar el hiperaldosteronismo tanto primario como secundario, así como para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con FEVI < 35% y/o en CF II-IV de la NYHA (12). La espironolactona tiene, además, propiedades antifibróticas y antiproliferativas, derivadas del bloqueo de la acción de la aldosterona, especialmente cardíaco y vascular. La eplerenona tiene prácticamente la misma acción que la espironolactona destacándose como beneficio menores efectos adversos como puede ser la ginecomastia.

Calcioantagonistas

En cuanto a los calcio antagonistas, se cuenta con 2 grandes clases, los dihidropiridínicos (amlodipina) y los no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem). Las dihidropiridinas como la amlodipina producen vasodilatación arteriolar que es la causa principal del descenso de la presión arterial. Su mayor desventaja consiste en la frecuente aparición de efectos secundarios tales como cefalea o edema perimaleolar. El verapamil y el diltiazem tienen una acción vasodilatadora periférica inferior a la de las dihidropiridinas, por lo que son mejor tolerados. Estos dos fármacos actúan también a nivel cardíaco inhibiendo la actividad del nódulo sinusal y la conducción auriculoventricular, por lo que están contraindicados en pacientes con trastornos de la conducción cardíaca.

Este grupo farmacológico lo constituyen potentes agentes antihipertensivos, especialmente la amlodipina, y

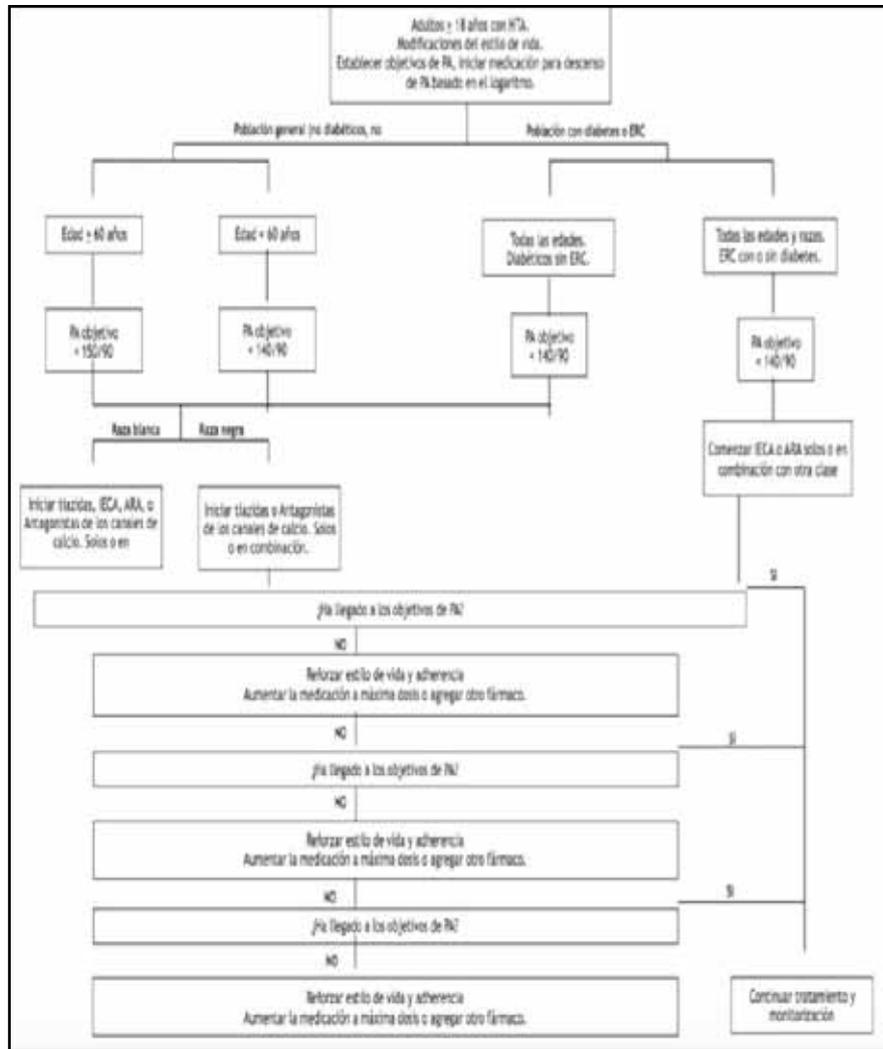


Grafico 2. Algoritmo de tratamiento. Adaptado de JNC 8.

ha sido recomendado como tratamiento de primera línea para el control de la HA. Tienen un efecto neutro sobre los parámetros metabólicos y no está asociado con metabolismo lipídico adverso o resistencia a la insulina. Además, el ensayo ACCOMPLISH demostró una clara superioridad de ellos sobre los diuréticos para la reducción de eventos cardiovasculares (13). En comparación con otros agentes antihipertensivos como los IECA o Beta bloqueantes, tienen menos variabilidad en la PA (14).

Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona

Dentro de los fármacos que inhiben al Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) se incluyen los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I (IECA) y los Antagonistas de los Receptores AT1 de la Angiotensina II (ARA II).

Los IECA son considerados fármacos de primera línea en el tratamiento de la HA. Una de las principales ventajas a destacar de los IECA es que se pueden administrar de

manera segura en la mayoría de situaciones en las que la HA va acompañada de otras enfermedades asociadas y ante cualquier paciente con hipertensión. Se podrían seleccionar en caso de HA con alto riesgo cardiovascular, HA con disfunción sistólica asintomática o sintomática, HA con hipertrofia ventricular izquierda, HA y enfermedad renal crónica o en HA esencial en paciente con diabetes. La HA en un paciente con riesgo de desarrollar diabetes también es un criterio de elección (15-16).

Los IECA están contraindicados durante el embarazo y la lactancia y se deben utilizar con precaución en la HA vascularrenal, dado que pueden precipitar un fracaso renal agudo en individuos monorrenos o con estenosis bilateral de la arterial renal. Los efectos secundarios más frecuentes son la tos seca, cuyo mecanismo involucrado propuesto es la liberación de bradiquinina, y cuya aparición lleva al cambio del fármaco en un porcentaje no menor de pacientes. Otro efecto adverso menos frecuente pero más grave es la aparición de angioedema. Puede generar deterioro de la funcionalidad renal así como

hiperpotasemia por lo que los valores de creatinina y potasio sérico deben ser controlados.

Beta bloqueantes

Los betabloqueantes presentan una amplia gama de variedades, desde aquellos no selectivos que bloquean competitivamente los receptores β_1 y β_2 (propranolol), los selectivos con mayor afinidad β_1 (atenolol), a los que tienen acción vasodilatadora por bloqueo alfa (carvedilol, labetalol), u otro mecanismo (nebibolol). A pesar de las discusiones sobre su indicación como monoterapia (16), las indicaciones como antihipertensivo estarían dadas en HA con cardiopatía isquémica y/o asociada a disfunción ventricular izquierda, HA gestacional, HA asociado a temblor esencial o estados de hiperdinamia, HA e hipertiroidismo, HA post infarto agudo de miocardio, HA gestacional moderada a severa luego del primer trimestre gestacional, entre otras, no siendo de elección como terapia inicial monodroga fuera de sus indicaciones específicas analizadas.

Dentro de los efectos adversos que pueden limitar su uso se destaca: la bradicardia y la depresión de la conducción AV. A nivel respiratorio pueden provocar broncoespasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por bloqueo de los receptores β_2 bronquiales por lo que debe monitorizarse su uso en forma estricta.

Bloqueadores alfa selectivos

Otros fármacos con acción anti hipertensiva son los bloqueadores alfa selectivos, pudiéndose beneficiar pacientes con patología benigna prostática. Por otro lado encontramos a los agonistas alfa 2 con acción central como alfa metildopa, utilizado sobre todo en hipertensión gestacional.

Vasodilatadores

Finalmente como vasodilatadores se destaca al nitroglicerato, la nitroglicerina y la hidralazina. El uso en los primeros 2 casos queda referido a emergencias hipertensivas. De tratarse de una emergencia hipertensiva gestacional, se podría emplear hidralazina.

Conclusiones

El tratamiento de la HA debe ser individualizado con el objetivo primordial de reducir riesgo cardiovascular. Sin embargo lo más importante sigue siendo la prevención, y

los esfuerzos deben redoblar en sugerir hábitos de vida saludable y lograr detectar en forma precoz la población en riesgo para prevenir su desarrollo y complicaciones.-

Bibliografía

1. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol*. mayo de 2017;33(5):557-76.
2. James PA, Oparil S, Carter B., Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20
3. Ahluwalia M, Bangalore S. Management of hypertension in 2017: targets and therapies. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32:000-000
4. Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1827 – 1834.
5. Collins R, Peto R, Mac Mahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure, overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 828-838
6. 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. *Am J Med*. 2009;122(3):290.
7. Pickering TG. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors in combination with other antihypertensive agents. *Am J Hypertens*. 1991;4(1 Pt 2):73S
8. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417.
9. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010 Sep;27(8):1629-51.
10. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. Epub 2009; 19
11. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041-6. Epub 2015 Mar 2
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:137-161.
13. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8:340– 349.
14. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417 – 2428
15. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145.
16. Bangalore S, Messerli FH. Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1643 – 1646.