

# **FARMACOLOGIA II**

## **FARMACOLOGIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL**

**ENRIQUE PARAFIORITI**

**2004**

**Agradecimiento: Dr. Luis A. Colonna, Jefe de la Unidad Modelo de Hipertensión Arterial del Sanatorio Guemes**

# **INDICE**

<i>CONCEPTO Y GENERALIDADES.....</i>	<i>2</i>
<i>CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS.....</i>	<i>5</i>
<i>DIURÉTICOS.....</i>	<i>6</i>
<i>DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS DE ACCIÓN CENTRAL.....</i>	<i>8</i>
<i>BLOQUEANTES ALFA.....</i>	<i>14</i>
<i>BETABLOQUEANTES.....</i>	<i>16</i>
<i>BLOQUANTES DE CANALES DE CALCIO.....</i>	<i>18</i>
<i>VASODILATADORES DIRECTOS.....</i>	<i>21</i>
<i>INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA.....</i>	<i>25</i>
<i>BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.....</i>	<i>37</i>
<i>APÉNDICE.....</i>	<i>41</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA.....</i>	<i>51</i>

## **CONCEPTO Y GENERALIDADES**

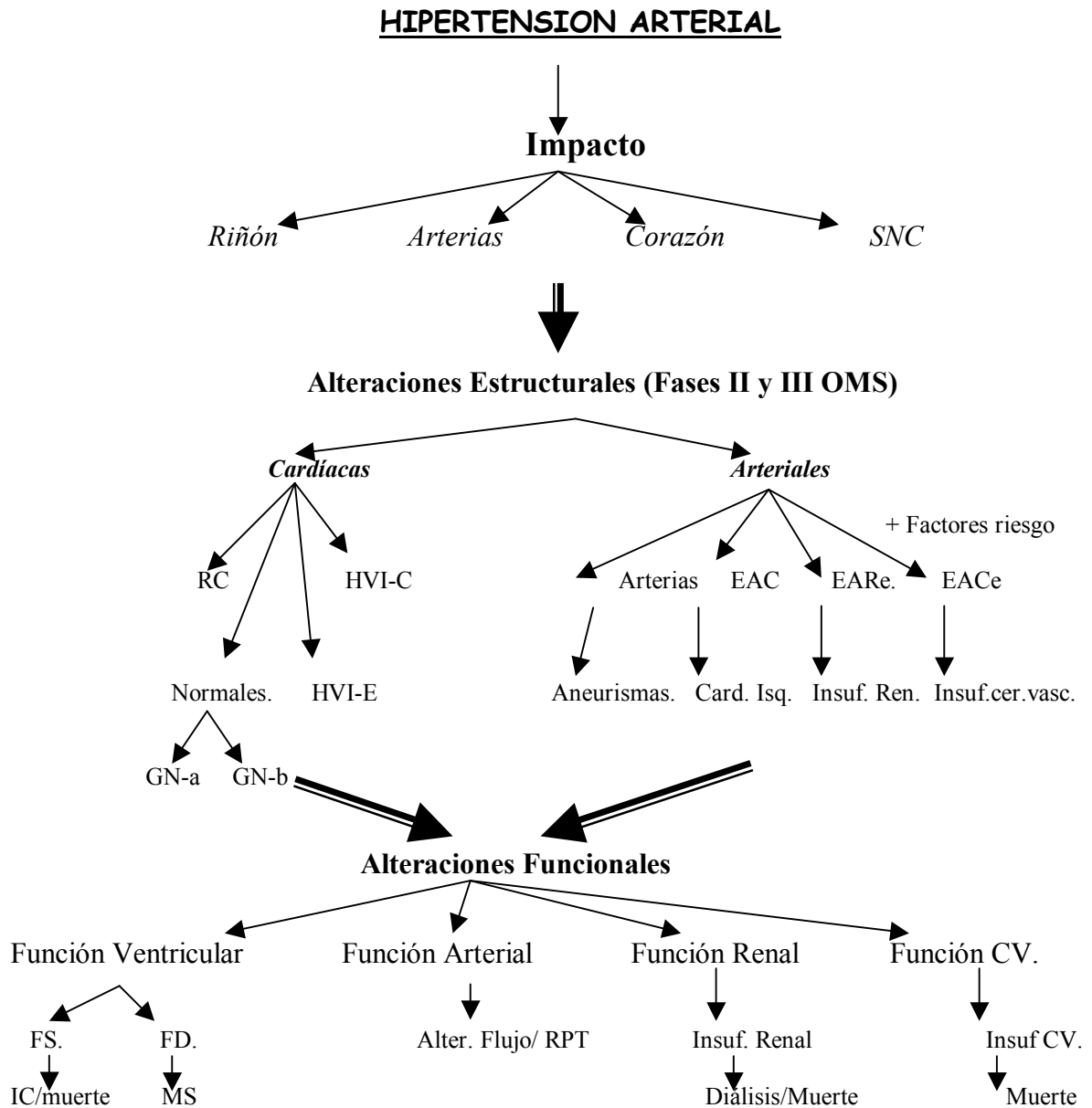
Se define a la hipertensión arterial (HTA) como la presión sistólica (PAS) de 140 mmHg o mayor, y la presión diastólica (PAD) de 90 mmHg o mayor.

La HTA en menos del 10% de los pacientes, es secundaria a patologías generadoras de hipertensión, las que requieren una terapéutica específica (HTA secundaria). El 90% restante, representa la población de los hipertensos esenciales cuyo objetivo primordial de tratamiento, es el de reducir al máximo la morbimortalidad por complicaciones cardiovasculares y sistémicas.

La HTA constituye una de las afecciones crónicas de mayor prevalencia, y su relevancia epidemiológica se evidencia como agente principal en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y de insuficiencia cardíaca, y además, como factor coadyuvante en la cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y aterosclerosis.

Estas complicaciones son generadas por la PAS y/o por la PAD, y el riesgo de su desarrollo se maximiza cuando están presentes factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la diabetes, dislipidemias, sedentarismo y otros.

Los objetivos básicos del tratamiento antihipertensivo están destinados a la prevención y detención de progresión del daño a órganos blanco y de la disfunción endotelial, alcanzando una presión arterial a menos de 140/90 mmHg cuando la HTA es no complicada. Cuando la HTA se asocia a diabetes mellitus o nefropatía crónica, la cifra para iniciar tratamiento cambia a 130/80 mmHg.



En la HTA, las complicaciones cardíacas y arteriales son las causas más comunes de muerte. Las alteraciones de la geometría ventricular son complicaciones que pueden considerarse eventos mayores, al igual que la asociación de HTA a factores de riesgo cardiovascular, que pueden llevar a la EAC y a la Cardiopatía Isquémica, además de la nefropatía crónica y enfermedad cerebrovascular.

**RC: remodelado cardíaco-EARE: enfermedad arterial renal -Gna: geometría normal tipo a-GNb:geometría normal tipo b- MS: muerte súbita- RPT: resistencia periférica total- HVI-C: hipertrofia ventricular concentrada- HVI-E: hipertrofia ventricular excéntrica- EACE: enfermedad arterial cerebral**

# **PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO**

## **Terapéutica no farmacológica**

La disminución de peso y la restricción de sodio (**Estudio TOMHS**), son claramente dos medidas de eficacia para el descenso de la TA, así como también para el mejoramiento de la calidad de vida (**Estudio DASH-2**).

Como otras recomendaciones de importancia pueden incluirse una dieta baja en calorías y rica en frutas y vegetales, ejercicio aeróbico moderado, dejar de fumar y disminuir la ingesta alcohólica.

## **Terapéutica farmacológica**

Dentro de las recomendaciones para el buen uso de las drogas antihipertensivas, se incluyen la utilización de bajas dosis en el inicio de la terapéutica, aumentando la dosis si la respuesta a la droga elegida es satisfactoria y la TA no ha sido controlada adecuadamente. En la combinación de fármacos debe buscarse maximizar los efectos con disminución de reacciones adversas. Las drogas de acción prolongada proveen eficacia las 24hs., logrando una menor variabilidad de la TA. Todo está orientado a la reducción de eventos cardiovasculares y protección de lesiones de órganos blanco.



## DIURETICOS

Los diuréticos son considerados drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión por su eficacia, alta seguridad, buena tolerancia y bajo costo.

### DIURETICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION:

<b>TIAZIDAS</b>	<b>Hidroclorotiazida Clortalidona Metolazona Indapamida</b>
<b>DIURETICOS DEL ASA</b>	<b>Furosemida Torsemida Bumetanida Ácido etacrínico</b>
<b>AHORRADORES DE POTASIO</b>	<b>Espironolactona / Eplerenona Triamtereno <u>Amilorida</u></b>

### Efecto antihipertensivo:

El fundamento del uso de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión se sustenta, en un primer momento, en el incremento de la excreción urinaria de Na<sup>+</sup>, con la consiguiente reducción del volumen extracelular, plasmático y gasto cardíaco; en tanto que la resistencia periférica no se modifica o aumenta. Al cabo de 6 a 8 semanas la liberación de renina y aldosterona, en respuesta a la disminución del volumen plasmático, produce retención de Na<sup>+</sup> y vasoconstricción. De manera que administrándolos en forma crónica estos parámetros se normalizan. Por lo tanto en una segunda etapa del tratamiento, la acción antihipertensiva de los diuréticos, se fundamenta en la reducción de la resistencia periférica. Este efecto no se produce por la acción directa del diurético sobre el músculo liso vascular, sino que la vasodilatación arterial parece estar asociada con una pequeña, pero persistente reducción del Na<sup>+</sup> corporal. El mecanismo más firme es que la caída de Na<sup>+</sup> en el músculo liso, genera una reducción del Ca<sup>++</sup> intracelular, lo que provoca una menor respuesta muscular.

Entre los diversos grupos de diuréticos para el tratamiento de la hipertensión, es importante destacar que los **tiazídicos** se caracterizan por su gran utilidad en el tratamiento crónico de la hipertensión (**Estudio TOMH**). Se recomienda su asociación con diuréticos ahorradores de potasio con el fin de disminuir la hipokalemia e hipomagnesemia. Observando que otro efecto de las tiazidas es la estimulación de la reabsorción de calcio a nivel del túbulo contorneado distal, se puede utilizar en estados hipocalcémicos.

Los **diuréticos del asa**, en cambio, se destacan por su mayor potencia para inhibir la reabsorción de un gran porcentaje del sodio filtrado, siendo de gran utilidad en pacientes con la función de filtración glomerular disminuida. Por otro lado actúan aumentando la capacitancia venosa y disminuyendo la resistencia vascular renal. De

este modo incrementan el flujo sanguíneo renal (FSR), lavan la médula renal y disminuyen su hipertonicidad. Así decrece la reabsorción de agua en el túbulo colector, excretando gran cantidad de orina diluida. Su efecto es de corta duración por presentar el llamado “fenómeno de frenado”, que consiste en el aumento de la reabsorción fraccional de sodio en el túbulo contorneado proximal y distal, para proteger al organismo de la depleción ilimitada de sodio.

Entre los diuréticos **ahorradores de potasio**, la espironolactona, y la eplerenona que bloquean competitivamente la acción de la aldosterona, resultan útiles en el tratamiento de la hipertensión asociada a hiperaldosteronismo. El **Estudio RALES** mostró la eficacia de la aldosterona en pacientes HTA con insuficiencia cardiaca.

### **Indicaciones**

Los diuréticos son especialmente recomendados para el tratamiento de la hipertensión, especialmente en:

- *Mayores de 70 años*
- *Raza negra*
- *Alto consumo de sal*
- *Síndrome de Gordon (HTA con aumento de la kalemia y VFG normal)*
- *Estados hipocalcémicos.*
- *Hiperaldosteronismo.*
- *Obesidad*

### **Efectos adversos**

---

#### **TIAZIDAS**

---

- *Hipokalemia*
  - *Hiponatremia*
  - *Hipercalcemia*
  - *Hiperglucemia*
  - *Hiperuricemia*
  - *Cambios en el perfil lipídico (aumento de TGC y colesterol)*
  - *Hipotensión ortostática*
  - *Arritmias (al asociar con drogas proarritmogénicas)*
  - *Impotencia*
  - *Gastrointestinales*
-



---

## **DIURETICOS DEL ASA**

---

- *Hipokalemia*
  - *Hipovolemia*
  - *Hiperglucemia*
  - *Hiperuricemia*
  - *Cambios en el perfil lipídico*
  - *Ototoxicidad*
  - *Deshidratación*
  - *Nocturia, prostatismo y retención urinaria en ancianos.*
- 

### **Precauciones generales**

- *Gota*
- *Insulino resistencia*
- *Arritmias ventriculares*
- *Alteración de la función renal (tiazidas)*
- *Embarazo*

## **DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS DE ACCION CENTRAL**

El sector del SNC que posee mayor actividad sobre la regulación de la presión arterial es el Bulbo Raquídeo. Existen en él regiones que aumentan la descarga simpática (sustancia gris periventricular, núcleos reticulares lateral y ventral, núcleos parvocelular y gigantocelular) y regiones que inhiben la actividad simpática, ( núcleos reticulares paramedianos, ventromediales y del rafe ).

Sobre estas estructuras bulbares actúa el núcleo del fascículo solitario, el cual es estimulado por aferencias que llegan desde el seno carotídeo y barorreceptores aórticos. El núcleo del fascículo solitario inhibe a las neuronas bulbares que estimulan la actividad simpática , y estimula al núcleo ambiguo y dorsal del vago , los cuales actúan sobre la actividad parasimpática produciendo bradicardia y disminución del volumen sistólico .

De esta manera cambios a nivel del seno carotídeo o barorreceptores aórticos, resulta en un aumento o disminución de la descarga simpática o parasimpática cuya función es mantener la presión arterial.

Las drogas antihipertensivas de acción central son agonistas de receptores alfa2 adrenérgicos presinápticos, inhibiendo la descarga simpática del SNC. Así disminuye la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la resistencia vascular periférica.

**Las drogas antihipertensivas con acción a nivel central son :**

- ***alfa metil dopa***
- ***clonidina***
- ***guanfacina***
- ***guanabenz***

**ALFA METIL DOPA**

**Mecanismo antihipertensivo:**

La estimulación alfa2 adrenérgica central es el mecanismo de acción responsable de su actividad antihipertensiva. La alfa metil dopa ingresa al terminal presináptico, siendo transformada por descarboxilación en alfa metil dopamina, ésta ingresa a la vesícula sináptica y por acción de la enzima dopamina beta hidroxilasa es metabolizada en alfa metil noradrenalina. Con el impulso nervioso es liberada, estimulando los receptores alfa2 adrenérgicos centrales, sobre todo los ubicados a nivel del tracto solitario, reduciendo la descarga adrenérgica al sistema cardiovascular, y así evitando la liberación de renina a nivel renal.

**Farmacocinética**

Absorción	Biodisponibilidad oral 25- 50 %
Distribución	Generalizada alcanzando SNC. Niveles pico en plasma se obtienen a las 2 - 6 hs Vida media 1 a 1.5hs Duración de los efectos : 24 hs
Metabolismo	Hepático 50 % Principal metabolito es el conjugado con sulfato
Excreción	Renal 50 a 70 % como metabolito sulfoconjugado y 25% sin modificar.

**Precauciones**

Metil dopa y sus metabolitos interfieren con las técnicas de fluorescencia para determinar catecolaminas en orina, por lo tanto pueden originar falsos positivos en el diagnóstico de Feocromocitoma.

### **Efectos adversos**

Los que se observan en forma más frecuente son:

- *Sedación*
- *Sequedad de boca*
- *Disminución del estado de alerta*
- *Depresión psíquica*
- *Congestión nasal*
- *Cefalea*
- *Eyaculación retardada*
- *Impotencia sexual*
- *hipotensión postural*

**En el uso prolongado se observan alteraciones de tipo inmunológico :**

- Test de Coombs directo (+) y anemia hemolítica, ambos asociados a anticuerpos de tipo Inmunoglobulina G.
- Disfunción hepática relacionada con enfermedad hepatocelular. Clínicamente se manifiesta como una enfermedad de tipo viral, colestasis hepática, hepatitis granulomatosa, necrosis hepática y cirrosis. Esto obliga a la suspensión del fármaco.
- Otras reacciones de hipersensibilidad son :
  - *Miocarditis*
  - *Síndrome Lupus like*
  - *Fibrosis retroperitoneal*
  - *Leucopenia y trombocitopenia*

### **Indicaciones**

- Hipertensión Estadio 1 y 2, asociado a un diurético
- Hipertensión en el embarazo
- Insuficiencia renal y HTA

### **CLONIDINA**

#### **Mecanismo antihipertensivo**

La clonidina posee propiedades agonista alfa<sub>2</sub> presinápticas, con lo cual inhibe la liberación de noradrenalina, esta disminuye su concentración en plasma y en consecuencia desciende la presión arterial.

El efecto antihipertensivo de la clonidina se evidencia también por medio de la estimulación de receptores adrenérgicos postsinápticos ubicados en el núcleo del tracto solitario. Esto produce una inhibición de los efectos vasoconstrictores simpáticos eferentes basales en la periferia y en la vasculatura renal. Las mismas propiedades estimuladoras alfa adrenérgicas que causan una reducción de la presión sanguínea de origen central, tienen efectos opuestos en la vasculatura periférica

#### **Farmacocinética**

Absorción y formas de administración	Droga lipofílica que se absorbe bien por el tubo digestivo luego de su administración oral. Biodisponibilidad oral: 75-100 % “ Rectal: 95 % “ Transdérmica : 60 % Administración : vía intramuscular, intravenosa en microgoteo o con bomba de infusión, vía subcutánea y vía transdérmica en forma de parches.
Distribución	Atraviesa barrera hematoencefálica y alcanza placenta. Unión a proteínas:20-40 %
Metabolismo	Vida media de eliminación : 6 a 24 hs , la cual aumenta en la insuficiencia renal. Presenta metabolismo hepático y estos son inactivos
Excreción	Renal : 65-70 % (filtración y secreción tubular ). Heces : 22 % Alcanza leche materna.

Dentro de los primeros minutos de la administración endovenosa rápida, se observa un ligero aumento de la presión arterial por estimulación de receptores periféricos alfa2 , los cuales son de acción vasoconstrictora, pero este efecto luego es revertido por la acción central de la droga, disminuyendo la presión arterial.

### **Efectos adversos**

Los que se observan con mas frecuencia son :

- *Somnolencia*
- *Sequedad de boca*
- *Cefaleas*
- *Sedación*
- *Retención de liquido*
- *Constipación*
- *Hipotensión ortostática*
- *Impotencia sexual*

### **Precauciones**

Evitar el uso de clonidina durante la lactancia.

Debido a la somnolencia que produce, se aconseja no conducir vehículos, ni manejar máquinas industriales.

En el 50% de los pacientes, la suspensión brusca de la ingesta puede producir una crisis hipertensiva del tipo feocromocitoma. Esto se observa dentro de las 12 a 24hs. de la última toma, y la TA puede elevarse a niveles mayores que la previa al tratamiento.

Este efecto denominado efecto rebote, puede evitarse disminuyendo la dosis gradualmente o administrar bloqueantes alfa periféricos al suspender la droga.

### **Interacciones**

Potencia el efecto sedante de drogas ansiolíticas, neurolépticos, antiepilépticos, e hipnóticos.

Antidepresivos tricíclicos y AINE disminuyen su efecto antihipertensivo.

Diuréticos, vasodilatadores directos, haloperidol, y clorpromazina, aumentan su efecto terapéutico.

### **Aplicaciones clínicas**

Antihipertensivo como monoterapia o combinado con otras drogas antihipertensivas, como los diuréticos. El **Estudio VA** demostró que la clonidina es la droga más efectiva del grupo de acción central.

#### **Otras indicaciones:**

En inyección epidural puede ser efectiva en el tratamiento de dolores de cáncer no aliviados por analgésicos opioides.

Síndrome de abstinencia por opioides, benzodiazepinas, nicotina y alcohol.

Efectivo para prolongar efectos anestésicos y analgésicos durante la cirugía.

Profilaxis de migraña.

Reemplazo durante terapia estrogénica para control de la menopausia.

Diagnostico de feocromocitoma.

## **GUANABENZ**

Es una droga activa por vía oral agonista de receptores alfa2 adrenérgicos centrales, con un perfil central similar al de la clonidina.

Presenta las ventajas de disminuir los niveles de colesterol total en 5 a 10% y producir menor retención hídrica que clonidina.

### **Farmacocinética**

Absorción	Biodisponibilidad oral 75 %
Distribución	Unión a proteínas 90 % Volumen de distribución 7 a 13 l/kg.
Metabolismo	Extensamente metabolizada. Vida media de eliminación 4 a 6 hs
Excreción	Renal, menos del 1 % se excreta sin cambios por la orina. Heces 16 % No dializable por su alta unión a proteínas.

### **Efectos adversos**

- *Insuficiencia hepática y renal*
- *Sedación*
- *Vértigo*
- *Sequedad de boca*
- *Somnolencia*
- *Debilidad*
- *Hipertensión rebote*

### **Aplicaciones clínicas**

Hipertensión Estadio 2, como monodroga o en combinación con diuréticos.

## **GUANFACINA**

Droga antihipertensiva central de acción similar a clonidina

### **Farmacocinética-**

Absorción	Administración oral Biodisponibilidad oral 81 a 100 %
Distribución	Unión a proteínas 71 % Volumen de distribución 6 l/kg
Metabolismo	Hepático 50 % Por oxidación ácido mercaptúrico Conjugación con sulfato y ácido glucurónico Vida media de eliminación : 12 a 24 hs.
Excreción	Renal 80 % por secreción tubular No es dializable

### **Precauciones**

Las mismas que para guanabenz

### **Efectos adversos:**

- *Sequedad de boca*
- *Menor somnolencia que clonidina*
- *Síndrome de abstinencia luego de 2 – 7 días de suspendido el tratamiento*

## **BLOQUEANTES ALFA**

Los bloqueantes de los receptores alfa adrenérgicos, son un grupo de drogas que actúan inhibiendo la interacción de adrenalina, noradrenalina y otros agentes simpaticomiméticos con los receptores adrenérgicos.

### **Mecanismo de acción**

Su acción se centraliza principalmente en la interrupción de la acción de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) con el receptor alfa1 postsináptico. Los receptores adrenérgicos tipo alfa1, de ubicación postsináptica, producen un aumento intracelular de los niveles de inositol trifosfato y diacilglicerol por medio de una proteína G. Dentro de los receptores alfa1 se distinguen 3 subtipos :

- $\alpha$ 1-A
- $\alpha$ 1-B
- $\alpha$ 1-D

### **Los efectos de los bloqueantes selectivos son:**

- Relajación del músculo liso arteriolar (disminuye la resistencia arteriolar, sin modificar el volumen minuto).
- Relajación del músculo liso venoso (aumentando la capacitancia)
- Disminuyen el colesterol total
- Disminuye las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Aumentan las lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- Disminuyen los triglicéridos
- Mejora la intolerancia a la glucosa
- Disminuye el tono del músculo liso prostático y del cuello de la vejiga
- Según estudios recientes disminuirían la expresión de los genes que codifican para las proteínas de shock térmico (HSP 70) presentes en la patología cardíaca mediada por stress.

### **Farmacocinética**

	<i>Prazosín</i>	<i>Doxazosín</i>	<i>Terazosín</i>	<i>Urapidilo</i>
vía de Administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Vida media	2-3 hs	11 hs	12-18 hs	4-24 hs
Absorción	Digestivo	Digestivo	Digestivo 90%	Digestivo 72%
Unión a proteínas	90-95%	98-99%	90-95%	75%
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Excreción	Renal 2% Heces	Renal 0,5-9% Heces 65%	Renal 30% Heces 60%	Renal 50-70% Heces 20%

### **Reacciones Adversas**

Dentro de los efectos no deseados que presentan este grupo de drogas, debe remarcarse el *Fenómeno de primer dosis*, un cuadro clínico de hipotensión ortostática, acompañado de taquicardia refleja, palpitaciones, mareos y astenia que puede finalizar con un cuadro sincopal. Este efecto se presenta aproximadamente en el 50 % de los pacientes tratados con cualquiera de los bloqueantes alfa1 selectivos. Este efecto puede ser evitado mediante la administración de la primera dosis antes de acostarse, o comenzar con dosis bajas durante las primeras semanas. Actualmente existe una nueva fórmula farmacéutica de doxazosina, en la que se incorpora un procedimiento de liberación osmótica, que hace que la molécula pase a la circulación en forma constante durante las 24 horas, minimizando el efecto de la primera dosis.

### **Otros efectos adversos**

#### **Hematológicos:**

Leucopenia

#### **Cardiovascular**

Edema periférico

Taquicardia, palpitaciones

#### **Digestivo**

Vómitos, diarrea, dolor abdominal, hepatotoxicidad

#### **Sistema Nervioso**

Cefaleas, mareos

#### **Genito urinario**

Disfunción sexual (eyaculación retrógrada, priapismo), enuresis

#### **Dermatológico**

Rash cutáneo, eccemas, prurito

#### **Otros:**

Lupus Eritematoso Sistémico (prazosín)

### **Aplicaciones clínicas**

El uso de estas drogas como primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial ha sido reemplazado por los  $\beta$ -bloqueantes, diuréticos o los inhibidores de la enzima convertidora. Actualmente este grupo de fármacos es utilizado principalmente en la hipertensión asociada a otras patologías como ejemplo:

- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes que desean mantener actividad física (debido a que disminuye la resistencia periférica y mantiene el volumen minuto)
- Pacientes con Diabetes tipo II
- Pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna



- Pacientes con alteración del perfil lipídico en sangre

**Otras aplicaciones posibles para los bloqueantes alfa-1 selectivos son:**

- *Falla cardíaca congestiva* ( disminuyen la pre y poscarga)
- *Síndrome de Raynaud*
- *Envenenamiento por escorpión* (Indian red scorpion)
- *Vejiga neurogénica*
- *Angina de Prinzmetal*
- *Mejoramiento de la disfunción ventricular izquierda post isquémica*
- *Síndrome X* (mejora la sensibilidad a la insulina en 25%)
- *Temblor esencial*

## **BETABLOQUEANTES**

Los betabloqueantes son de amplia utilización en la farmacoterapia cardiovascular. Su uso prácticamente se extiende a las más variadas patologías en esta área, desde hace ya muchos años. Son junto a la aspirina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de los receptores AT1 y las estatinas, entre las drogas que probaron reducir en forma significativa la mortalidad cardiovascular ( **Estudios SAVE, AIRE, SOLVD, CONSENSUS y TRACE**)

En el tratamiento de la hipertensión forman parte de casi todas las terapias de inicio. Además son drogas cuya acción sinérgica puede ser aprovechada en casos de hipertensión refractaria.

### **Mecanismo de acción:**

La acción antihipertensiva de los beta bloqueantes se debe al bloqueo del receptor beta presináptico, disminuyendo la actividad simpática a nivel cardíaco, renal, arterial y nervioso. Estos efectos producen:

- ***Disminución de la actividad cardíaca***
- ***Disminución de la secreción de renina y angiotensina II***
- ***Disminución de la sensibilidad barorrefleja***
- ***Disminución de la resistencia del tono venoso***
- ***Disminución de la resistencia vascular periférica***
- ***Disminución de la respuesta presora de catecolaminas con el ejercicio.***

### **Propiedades farmacológicas**

- ***Cardioselectividad:*** Es la alta afinidad por el bloqueo de los receptores beta1 con respecto a los beta2, aunque es una propiedad dosis dependiente.
- ***Actividad simpaticomimética intrínseca:*** Esta propiedad determina la capacidad de algunos beta bloqueantes de actuar como agonistas parciales, minimizando así la actividad depresora cardíaca.

- *Actividad estabilizante de membrana*: son los de mayor efecto antiarrítmico.
- *Actividad combinada*: Corresponde a un bloqueo alfa1 adicional. Tanto el Carvedilol como el Labetalol poseen esta característica que los hace más efectivos en la reducción de la resistencia periférica.
- *Plaquetas*: El propranolol puede reducir los estados de hiperagregabilidad en pacientes en los que esto es inducido por un aumento de las catecolaminas circulantes.
- *Perfil lipídico*: Tienen un efecto desfavorable al disminuir los niveles de colesterol HDL.
- *Flujo coronario*: Los betabloqueantes aumentan la perfusión coronaria durante la diástole. Este beneficio es el eje de la indicación en el tratamiento del angor. Además mejoran el consumo miocárdico de oxígeno por ser bradicardizantes. La disminución de la presión a este nivel provee una protección adicional sobre el accidente de placa.

<b>Droga</b>	<b>Select</b>	<b>ASI</b>	<b>Liposol</b>	<b>Alfa Bloq.</b>
<i>Acebutolol</i>	Sí	+	++	-
<i>Atenolol</i>	Sí	-	-	-
<i>Carvedilol</i>	No	-	++	+
<i>Labetalol</i>	No	+	+++	+
<i>Metoprolol</i>	Sí	-	+++	-
<i>Pindolol</i>	No	+++	++	-
<i>Propanolol</i>	No	-	+++	-

**Select**: Selectividad beta 1. **ASI**: actividad simpaticomimética intrínseca. **Liposol**: liposolubilidad

### **Efectos Adversos**

- 1) *Trastornos gastrointestinales*
- 2) *Impotencia sexual*
- 3) *Bradicardia*
- 4) *Síndrome de Raynaud*
- 5) *Por supresión brusca pueden agravar cuadros de angina de pecho, elevando así la posibilidad de muerte súbita.*
- 6) *Broncoespasmo*
- 7) *Trastornos del sueño (insomnio)*
- 8) *Enmascaran cuadros de hipoglucemia en pacientes diabéticos*
- 9) *Retrasan la recuperación de las hipoglucemias inducidas por insulina*
- 10) *Aumentan los triglicéridos en plasma*
- 11) *Disminuyen las concentraciones de HDL-colesterol*

### **Interacciones Medicamentosas**

<b>Beta bloqueante asociado a</b>	<b>Efecto</b>
AINES (Indometacina)	<b>Disminuyen efecto antihipertensivo</b> ( por inhibición de la síntesis de prostaciclina vasculares y por retención de sodio)
Epinefrina	<b>Hipertensión severa y bradicardia</b> (por estimulación alfa adrenérgica y descarga vagal)
Colestiramina ,Colestipol	<b>Aumentan la absorción del beta bloqueante</b>
Rifampicina y Fenobarbital	<b>Aumentan el metabolismo de los beta bloqueantes ,disminuyendo su concentración plasmática</b>

**Indicaciones:**

En la actualidad, han demostrado un significativo descenso de la morbimortalidad, (**Estudio CIBIS II**) y por estos son considerados como drogas preferidas en el tratamiento de la hipertensión arterial leve, moderada y grave . El **Estudio STOP** mostró una reducción en la mortalidad en pacientes ancianos con HTA, mientras que el **Estudio SHEP** lo hizo en la enfermedad coronaria. En el **Estudio MAPHY** se demostró la superioridad de los beta bloqueantes frente a los diuréticos en la reducción de stroke y mortalidad total.

La elección de un beta bloqueante en especial para el tratamiento de la hipertensión arterial es indistinto clínicamente, todos tienen similar efecto antihipertensivo, diferenciándose en sus propiedades y en sus reacciones adversas. Estos además tienen como ventaja la posibilidad de combinarse con otros antihipertensivos (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes cálcicos, antihipertensivos de acción central), posibilitando así la administración de menores dosis.

**BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO**

Los antagonistas del calcio, un grupo de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial, muestran una gran eficacia en el control y reducción de la TA, además de ser drogas bien toleradas.

Los bloqueantes cálcicos constituyen un grupo heterogéneo de drogas, compuesto por las dihidropiridinas (nifedipina), el verapamilo (una fenilalquilamina) y el diltiazem (una benzotiazepina), que comparten el mecanismo de acción vasodilatador. Las diferencias en cuanto a la estructura química se traducen en una diferente selectividad tisular.

### **Mecanismo de acción:**

Todas estas drogas se fijan a los canales de calcio tipo L voltaje dependientes, pero en distintas subunidades. Las dihidropiridinas lo hacen cuando dichos canales se encuentran en estado inactivo y las otras drogas, cuando están en estado activo.

La unión al canal de tipo L, evita la corriente de calcio que provocará la contracción muscular. El resultado es la relajación del músculo liso vascular.

La unión a canales que se encuentran en tejido cardíaco, predominantemente de tipo T, impide la entrada de calcio durante la fase II del potencial de acción de las células nodales (Nodo S-A y A-V).

### **Clasificación clínica:**

**\*Grupo I:** Bloqueo de canales L, sin efecto sobre el sistema de conducción. ( dihidropiridinas ) Ej. nifedipina, amlodipina.

**\*Grupo II:** Bloqueo de canales L y algo de acción sobre el tipo T, poseen efecto tanto periférico como sobre los nodos S-A y A-V (verapamilo y diltiazem )

### **Efectos hemodinámicos:**

Todos los bloqueantes cálcicos aumentan el flujo sanguíneo coronario debido a la vasodilatación en esa región. Tienen poco efecto sobre los lechos venosos por lo que no modifican demasiado la precarga. Sin embargo, al ser las dihidropiridinas vasodilatadores a predominio arterial, ocasionan un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca con el consecuente incremento en el consumo miocárdico de oxígeno.

En lo referente a otros territorios de irrigación, los bloqueantes cálcicos tienen acción sobre todos ellos. El interés no recae sobre el efecto terapéutico, sino sobre las reacciones adversas que producen por el efecto vasodilatador.

### **Farmacocinética:**

**Dihidropiridinas:** Actualmente se clasifican en tres grupos:

1) **Primera generación:** Nifedipina: Baja biodisponibilidad por vía oral dependiente del primer paso por el hígado. El pico máximo se alcanza a los 45 minutos. El 20% se une a proteínas. La vida media es de 2 a 4 horas.

2) **Segunda generación:** El subgrupo A corresponde a la nifedipina de liberación sostenida, (sistema OROS). La ventaja es la monodosis. El subgrupo B ( nisoldipina, nitrendipina, felodipina ) tiene mayor selectividad por el tejido vascular.

3) **Tercera generación:** En la tercera generación se encuentran la lacidipina y la amlodipina, ambas de duración de acción prolongada. La amlodipina cuenta con una vida media de 50 horas. La lacidipina tiene la particularidad de ser la DHP con el coeficiente de partición más alto. Esto permite que se deposite en la membrana celular desde donde difunde lentamente hacia los canales de calcio.

## No dihidropiridinas

Verapamilo: La absorción oral es buena, pero la biodisponibilidad se reduce al 30-35 % por una alta extracción de primer paso hepático. Con la administración repetida, la fracción biodisponible aumenta por saturarse este metabolismo previo. Circula en plasma unido a proteínas en un 90%. La vida media de eliminación es de 2 a 5 horas y aumenta tanto en insuficiencia hepática como renal. Se metaboliza a norverapamilo, que se elimina por vía renal en un 75% y el resto por vía gastrointestinal.

Diltiazem: Se absorbe en un 90% si es administrado vía oral. La biodisponibilidad es de 45-50%, con un pico máximo a las dos horas. El 70-85% se une a proteínas. Es desacetilado en el hígado. El 35% se elimina por riñón y el resto vía Citocromo P-450.

### Efectos adversos:

*Dependen del grupo al que pertenece cada droga.*

Los que se desprenden de la acción vasodilatadora (dihidropiridinas) : mareos, cefalea, hipotensión, rubefacción y edema maleolar. Otros responden a la caída en la función miocárdica (edema agudo de pulmón, bloqueo AV, bradicardia), estos últimos son atribuidos sobre todo al VPL, además de las otras drogas del grupo.

La nifedipina sublingual, por producir vasodilatación muy marcada puede ocasionar cuadros sincopales, sobre todo en ancianos con presencia de ateromatosis en los territorios carotídeos. Esta droga además, puede desencadenar el síndrome del robo coronario, (vasodilatación en todas las coronarias); estas arterias ocluidas por ateromas, se encuentran en un estado de vasodilatación máxima, por lo que el flujo es desviado hacia zonas mejor perfundidas, empeorando la isquemia del primer territorio. El VPL y el DTZ producen dilatación del cardias, regurgitación y constipación.

### Indicaciones:

Son los únicos vasodilatadores directos que pueden utilizarse como monoterapia. Trabajan especialmente bien en la hipertensión del anciano, ya que su función vasodilatadora aumenta con la edad. Los **Estudio STONE y HOT** demostraron menor incidencia de accidentes cerebrovasculares y mortalidad cardiovascular.

El **Estudio SYST-EUR** mostró la reducción de la incidencia de stroke en un 42% en pacientes con hipertensión sistólica aislada.

La enfermedad renal con o sin proteinuria obtiene beneficio, ya que la nifedipina sobre todo, tiene acción diurética por dilatación de la arteriola aferente. En este sentido, el **Estudio STOP-2** demostró que los bloqueantes cálcicos poseían la misma eficacia comparada con IECA, betabloqueantes y diuréticos . La nicardipina se indica en la vasculopatía periférica y la nimodipina en la del sistema nervioso central.

En angina estable son terapéutica de segunda línea. Se prefiere al DTZ por su acción bradicardizante y sobre el lecho venoso. En angina de Prinzmetal evitan el vasoespasmo coronario.

### **Contraindicaciones:**

	<u>Nifedipina</u>	<u>Diltiazem</u>	<u>Verapamilo</u>
Bradicardia sinusal severa	0	0/+	0/+
Defecto conducción A-V	0	++	++
WPW síndrome	0	++	++
Falla cardíaca	++	++	++
Estenosis aortica severa	++	+	+
Miocardopatía obstructiva	++	+/0	+/0
Digoxina	0	++	++

0: No contraindicado // +: Contraindicación relativa// ++: Contraindicado

### **Interacciones:**

Con betabloqueantes , por sumatoria de efectos inotrópicos negativos, especialmente para el VPL. La misma precaución debe ser observada en el caso de pacientes tratados con amiodarona. Con digoxina, los antagonistas del calcio disminuyen su metabolismo , potenciando una intoxicación. VPL y DTZ pueden aumentar los niveles séricos de ciclosporina y carbamazepina.

## **VASODILADORES DIRECTOS**

Estos fármacos, fueron utilizados hasta hace poco, como drogas de tercera línea, cuando la combinación de diuréticos y bloqueantes adrenérgicos fallaban en el control de la presión arterial. Con la aparición de vasodilatadores de diferentes tipos que son muy bien tolerados en su uso como drogas de primera y segunda línea, ha comenzado una mayor y más temprana aplicación de los vasodilatadores en la terapéutica de la hipertensión.

DROGA	ACCION RELATIVA EN ARTERIAS (A) Y VENAS (A)
Hidralazina	A >> V
Minoxidil	A >> V
Nitroprusiato de Sodio	A = V
Diazóxido	A > V
Nitroglicerina	V > A
Bloqueantes Cálcidos	A >> V
IECA	A > V
Bloqueantes Alfa	A = V

### **NITROPRUSIATO DE SODIO**

### **Mecanismo de Acción**

Actúa relajando la fibra muscular de los vasos de resistencia y capacitancia. Es metabolizado en la propia célula a óxido nítrico, que activa la guanilato ciclasa lo cual genera formación de GMPc y en consecuencia vasodilatación. Este mecanismo es distinto al de la nitroglicerina, lo que explicaría la diferente potencia de estos compuestos en sitios vasculares distintos, y que el uso de nitroglicerina produce tolerancia, pero no el del nitroprusiato.

### **Efecto Farmacológico**

Dilata tanto las arteriolas como vénulas, desencadena taquicardia refleja, sin aumento del gasto cardiaco, ya que la venodilatación, disminuye el retorno venoso.

En general conservan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, y aumenta la actividad de renina plasmática.

A nivel coronario, puede generar robo coronario. No obstante, es útil en la insuficiencia cardiaca del infarto agudo de miocardio con hipertensión.

### **Farmacocinética**

ABSORCION	Debe ser aplicado por vía endovenosa lenta continua. El inicio de la acción ocurre a los 30 segundos y el pico máximo hipotensivo aparece a los 2 minutos. Al suspender la infusión, el efecto desaparece antes de los 3 minutos.
METABOLISMO	Se reduce en el músculo liso, con una vida media de 1 minuto, liberando oxido nítrico. Por otra parte, en los eritrocitos, el nitroprusiato se transforma en ion cianuro, el cual es metabolizado por la rodanasa hepática hacia tiocianato, este ultimo tiene una vida media de entre 3 y 7 días.
EXCRECION	El tiocianato se elimina casi por completo en la orina, por lo que en insuficiencia renal, se acumula produciendo un síndrome psicoorgánico.

### **Efectos adversos**

#### **Los efectos adversos del nitroprusiato son:**

- ***HIPOTENSION***
- ***ROBO CORONARIO***

#### **Los efectos adversos del cianuro son:**

- ***CIANOMETAHEMOGLOBINEMIA***
- ***ACIDOSIS LÁCTICA***

En caso de cianometahemoglobinemia, se puede administrar vitamina B12, que formará cianocobalamina en vez de tiocianato.

Cuando el nitroprusiato se administra mas de 24 a 48 horas, y en presencia de alteraciones de la función renal, puede aparecer toxicidad por acumulación de tiocianato:

- ***ANOREXIA***

- **NAUSEAS**
- **FATIGA**
- **DESORIENTACIÓN**
- **PSICOSIS TOXICA**

El tiocianato se elimina por hemodiálisis en la insuficiencia renal.

**Durante la administración prolongada, debe vigilarse cuidadosamente la concentración plasmática de tiocianato, evitando que la misma exceda 0,1 mg/ml.**

#### INDICACIONES

- **Emergencia hipertensiva**
- **Diseción aórtica**
- **Insuficiencia cardíaca aguda**

#### CONTRAINDICACIONES

- **Eclampsia**
- **Embarazadas**
- **Insuficiencia hepática**

### HIDRALAZINA:

Droga vasodilatadora de baja utilidad en la actualidad, básicamente por sus efectos circulatorios (taquiarritmias, retención hidrosalina), suele indicarse asociada a betabloqueantes y diuréticos para minimizar los efectos descriptos.

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca severa demostró disminuir la mortalidad asociada a dinitrato de isosorbide (**Estudio VHeFT-1**). Sin embargo la ausencia de regresión de hipertrofia ventricular izquierda, limita actualmente su indicación.

#### Mecanismo de acción:

Genera la liberación de oxido nítrico a través del endotelio vascular, (arteriolas y arterias pequeñas) observándose como efecto final la relajación del músculo liso vascular. Farmacológicamente se produce una caída en la TA, con taquicardia sinusal refleja, aumento de la renina plasmática y retención de liquido.

#### Farmacocinética:

**Absorción:** Buena absorción en tubo digestivo. Inicio de acción en 20-30 minutos.

**Distribución:** Baja biodisponibilidad sistémica, por rápida acetilación.

**Metabolismo:** N-acetilación hepática e intestinal. Fenotipos de acetilación rápidos y lentos. Vida media 1 hora.

**Excreción:** Es un 80% renal y el resto por heces.

#### Efectos Adversos:

- Cefalea
- Nauseas
- Hipotensión
- Taquicardia
- Angor



- Síndrome símil lupus (fiebre, rash, artralgias,)
- Anemia hemolítica.

**Indicaciones:**

*Hipertensión en el embarazo*

*Crisis hipertensivas. ( indicación por vía IV)*

*Insuficiencia cardiaca*

**MINOXIDIL:**

Vasodilatador muy potente, se utiliza para HTA severa y falla renal.

**Mecanismo de acción:**

Es una prodroga, metabolizándose a minoxidil N-O sulfato, el cual activa canales de potasio regulados por ATP, favoreciéndose la salida del ión de la célula muscular vascular. De esta manera se genera hiperpolarización y relajación de la misma.

**Efecto farmacológico:**

El efecto mas destacado es la vasodilatación arterial y arteriolar, con nula acción sobre el sistema de capacitancia. Además se evidencia un claro incremento en el gasto cardiaco, secundario al reflejo simpático, con aumento en la frecuencia cardiaca, retención de liquido y elevación de renina.

**Farmacocinética:**

Buena absorción por tubo digestivo, es metabolizado a minoxidil N-O sulfato. Inicio de acción promedio de una hora, con una duración de acción de casi 24 horas.

Se elimina por vía hepática en un 80% , y el resto libre por heces.

**Efectos adversos:**

- **retención hidrosalina**
- **taquicardia sinusal**
- **angor**
- **rash cutáneo**
- **hipertriosis**
- **pericarditis**

***Indicado en HTA refractaria, y en HTA asociada a falla renal.***

**DIAZOXIDO:**

La indicación de esta droga en emergencia hipertensiva ha sido sustituida por el nitroprusiato de sodio. Su uso se limita en situaciones en que no se dispone de bombas para infusión de nitroprusiato o falta de monitorización permanente de la TA.

**Mecanismo de acción:**

Activa directamente los canales de potasio sensibles a ATP del músculo liso vascular, con dilatación del mismo.

Se produce relajación arterial y arteriolar, sin efecto venoso. Hay aumento del flujo coronario, descarga simpática refleja, aumento del gasto cardiaco y retención hidrosalina.

### **Cinética:**

De administración exclusivamente parenteral, y una vida media de 20-60 horas. Del 50 al 80% se metaboliza en hígado, el resto se elimina por heces. La dosis media es de 15-30 mg/min, en infusión lenta.

### **Efectos adversos**

- **Taquicardia**
- **Retención de agua y sodio**
- **Hiperglucemia**
- **Alergia**

***Indicado en HTA refractaria y crisis hipertensiva en la eclampsia.***

## **INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA I**

Si bien el Sistema Renina Angiotensina (SRA) es conocido desde hace mucho tiempo como un factor esencial en la regulación de la presión arterial y en la génesis de la hipertensión arterial (HTA), recién en los últimos 10 años han tenido éxito los intentos para modificarlo farmacológicamente.

### **Fisiología del SRA**

El SRA es un sistema de reacciones en cadena que responde a estímulos determinados. Estos son:

- *Disminución de la presión arterial y caída del volumen intravascular.*
- *Descenso del flujo plasmático renal efectivo (FPRE):* censado por barorreceptores renales, que se activan ante la disminución de la presión de perfusión de este órgano.
- *Caída de la concentración de Na<sup>+</sup>,* detectada por la mácula densa.
- *Catecolaminas:* el estímulo del receptor beta en las células yuxtglomerulares aumenta la adrenalina circulante, favoreciendo la liberación de renina.
- *Hormonas:*
  - disminución de la Angiotensina II (All)
  - disminución de la vasopresina
  - Aumento de la PgE1, Pgl2 y PgE2.
- *Otros electrolitos:*
  - disminución del K<sup>+</sup>
  - aumento del Ca<sup>++</sup>
  - aumento del Mg<sup>++</sup>

Su sensor es el aparato yuxtglomerular del riñón, produciendo a partir de la prorenina una sustancia con actividad catalítica: la renina, capaz de convertir el angiotensinógeno circulante en angiotensina I, un decapeptido sin actividad biológica conocida, que es

convertido por clivaje de dos aminoácidos, en el octapéptido angiotensina II , reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Esta enzima se encuentra en el endotelio y el músculo liso vascular del pulmón y el riñón, pero también fue identificada en muchos otros órganos. La AII es uno de los más potentes vasoconstrictores que se conoce y además estimula la síntesis y liberación de aldosterona.

La ECA es también llamada Kinasa II ya que es capaz de degradar la bradiquinina (potente vasodilatador), en fragmentos inactivos.

De esta manera, el SRA es un potente mecanismo biológico que, al ser activado, aumenta la presión de perfusión tisular, al producir vasoconstricción y retención de sodio.

### **Las consecuencias de la activación del SRA son:**

1. **vascular:** vasoconstricción, unas 40 veces más potente que la generada por noradrenalina, predominantemente en arteriolas y con menor potencia en venas. Esta acción es mas pronunciada en piel y riñón y menos marcada en los vasos del cerebro y los músculos.
2. **riñón:** aumento de la resistencia vascular renal a predominio de la arteriola eferente. De esta forma el riñón responde a menor volemia, intentando mantener su presión de perfusión, y aumentando la fracción de filtración para preservar el filtrado glomerular.

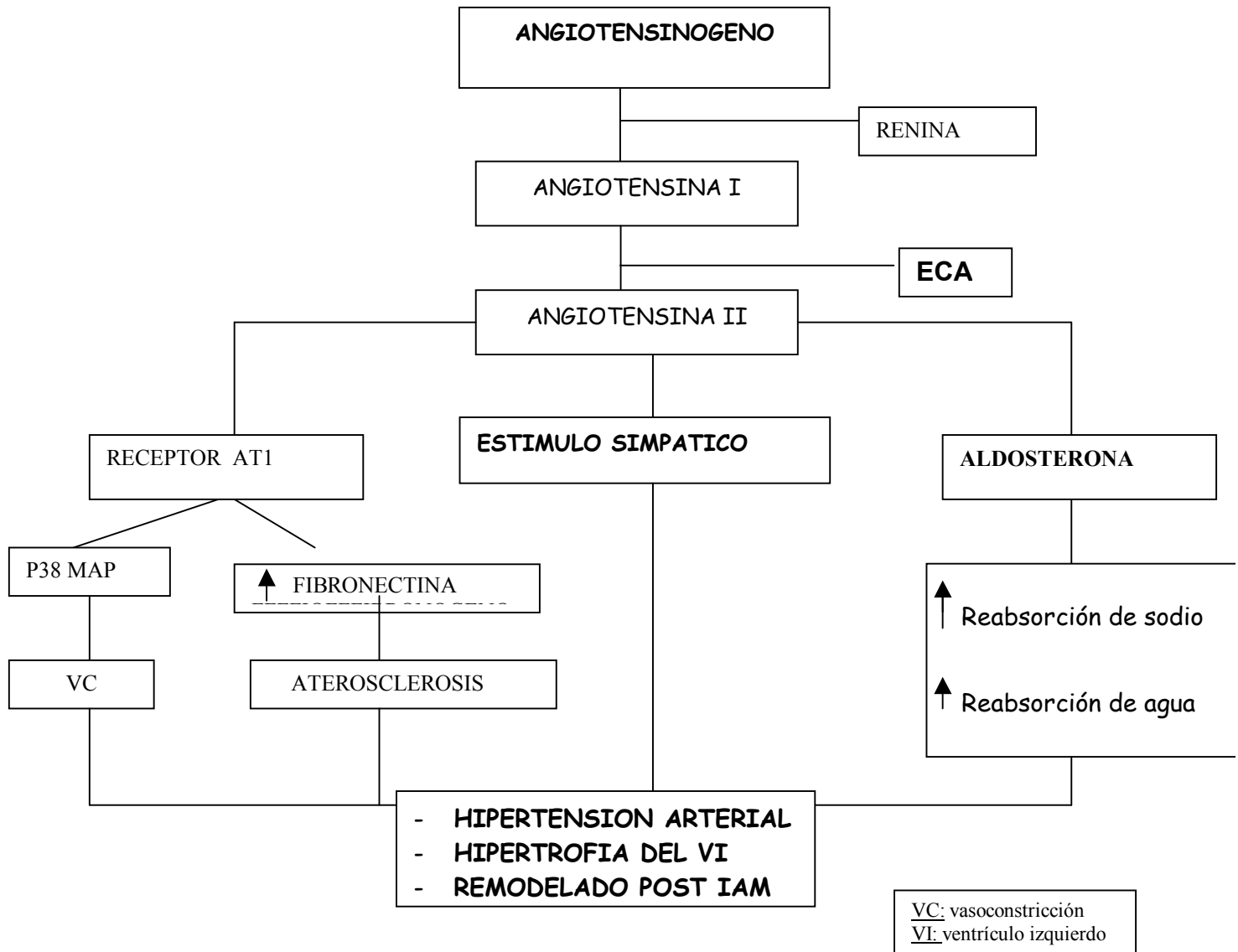
Fracción de filtración (FF):

$$FF = \frac{\text{Volumen de filtrado glomerular (VFG)}}{\text{Volumen plasmático renal efectivo (VPRE)}}$$

Al disminuir el VPPE, el riñón utiliza el SRA para aumentar su FF y así mantener su VFG.

3. **acción adrenal:** la aldosterona aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup> y agua y la excreción de K<sup>+</sup> en el túbulo distal. La Angiotensina II estimula la síntesis de catecolaminas.
  4. **facilita la conducción ganglionar** de los nervios simpáticos, aumentando su descarga.
  5. **leve estimulación vagal**, lo cual explica en parte, la falta de taquicardia en respuesta a la gran vasodilatación inducida por los IECA.
  6. **secreción de ADH**, resultando en la ganancia de agua libre.
-

## CONSECUENCIAS DE LA ACTIVACION CRONICA DEL SRA CIRCULANTE Y TISULAR



### SRA Circulante y SRA tisulares

Clásicamente se creía que la cascada del SRA ocurría en la sangre periférica, sin embargo se han encontrado genes para renina y angiotensinógeno, receptores para All, como así también ECA en múltiples tejidos, incluyendo el endotelio y la línea adventicio-medial de los vasos, el SNC, el riñón y el miocardio. Esto sugiere fuertemente la existencia de SRA locales en adición a los circulantes. De esta forma el SRA circulante actuaría como un sistema endocrino, mientras los tisulares como sistemas autocrinos/paracrinos de regulación tisular.

Estudios recientes le otorgan una creciente importancia a los SRA locales, en especial el vascular ya que se demostró que es el responsable de la regulación a largo plazo de la presión arterial, como así también, ejerce un efecto trófico sobre el músculo liso vascular, lo que le daría un rol más que importante en la génesis de la arteriosclerosis. Incluso se ha observado que el principal mecanismo antihipertensivo de los IECA sería la inhibición del SRA vascular ya que la duración del efecto antihipertensivo (antiHTA) de los IECA se correlaciona mejor con la duración de la inhibición de la ECA a nivel vascular que a nivel circulante (o sea la ECA circulante ya se encuentra con actividad normal pero persiste el efecto antiHTA). La hipótesis más fuerte afirma que los efectos agudos de los IECA dependerían de la inhibición de la ECA circulante, mientras que los de largo plazo, de la inhibición de la ECA tisular. Esto explicaría por que los IECA son eficaces antiHTA a largo plazo en pacientes con renina normal o baja.

### **Resumiendo, dos sistemas trabajarían en paralelo:**

- Un sistema endocrino (el SRA circulante) regulador a corto plazo del volumen minuto y la perfusión renal, cumpliendo su rol en situaciones de descompensación que cursen con: disminución de la tensión arterial o disminución de la perfusión renal (hemorragias, contracción de volumen, insuficiencia cardíaca); o con depleción de Na<sup>+</sup>.

### **Este se correlaciona con el nivel de renina plasmática.**

- Un sistema autocrino/paracrino encargado de la regulación tónica de largo plazo, que no correlaciona con el nivel de renina plasmática y que existiría en diversos tejidos, a saber:

- **vasos:** ejerce influencia sobre la función y estructura de los vasos, pudiendo modificar la resistencia vascular a largo plazo ya sea produciendo vasoconstricción, o más crónicamente una hipertrofia de las células musculares lisas, lo que jugaría un rol esencial en la perpetuación de la HTA y la génesis de la arteriosclerosis. Se ha inferido que el SRA de la línea adventicio-medial sería el más importante en la génesis de los cambios del tono vascular y en la hipertrofia del músculo liso. Cabe destacar que este SRA se encuentra íntimamente ligado a las terminaciones simpáticas de los vasos, lo que abogaría a favor de una regulación de la función simpática a nivel vascular, hecho muy importante en el efecto antiHTA de los IECA.
- **miocardio:** ejerce influencia sobre la contractilidad y la masa miocárdica.
- **riñón:** ejerce influencia sobre la hemodinamia renal y el transporte de Na<sup>+</sup>.
- **SNC:** actuaría regulando centralmente la presión arterial y en la regulación de la sed.

Esto abriría un gran capítulo que está dado por la posibilidad de que distintos IECA actúen (por características farmacocinéticas o farmacodinámicas) selectivamente sobre SRA periféricos, induciendo a largo plazo una disminución de la resistencia periférica y una reversión de la hipertrofia ventricular izquierda, con pocos efectos adversos, que como veremos después, son atribuibles en gran medida a los efectos de los IECA sobre el SRA circulante.

## Propiedades patogénicas potenciales de la Angiotensina II

1. **Corazón:** *Hipertrofia miocárdica  
Fibrosis intersticial*
2. **Arterias coronarias:** *Disfunción endotelial con disminución de liberación de ON  
Contracción coronaria vía liberación de noradrenalina  
Formación de radicales libres vía NADH oxidasa  
Mayor predisposición a la inestabilidad de placa*
3. **Riñon:** *Aumento de presión intraglomerular  
Aumento de la reabsorción de sodio  
Aumento de la pérdida de proteínas  
Mayor fibrosis glomerular*
4. **Coagulación:** *Aumento del fibrinógeno  
Aumento PAI-1 (activador del inhibidor del plasminógeno-1)*

## Farmacología del SRA

Podemos neutralizar el SRA actuando a distintos niveles.

**Los tres sitios claves para lograr su bloqueo son:**

- \* **Inhibidores de la renina**
- \* **Inhibidores de la ECA**
- \* **Antagonistas de los receptores de Angiotensina II**

### INHIBIDORES DE LA RENINA

**Anticuerpos contra renina:** Se obtienen a partir de sueros heterólogos y, si bien en un principio, los estudios fueron promisorios, los resultados variables y conflictivos y su corta vida media, los hicieron solo al uso experimental.

### INHIBIDORES DE LA ECA

#### Clasificación

Los IECA se clasifican según su estructura química.

<b>Droga</b>	<b>Grupo sulfidrilo</b>	<b>Prodroga</b>
<b>Captopril</b>	Sí	No (droga activa)
<b>Enalapril</b>	No	Sí (metabolito activo: enalaprilato)
<b>Lisinopril</b>	No	No (droga activa)
<b>Ramipril</b>	No	Sí (metabolito activo: ramiprilato)
<b>Cilazapril</b>	No	Si (cilazaprilato)
<b>Perindopril</b>	No	Sí (metabolito activo: perindoprilato)
<b>Quinapril</b>	No	Si (quinaprilato)
<b>Trandopril</b>	no	Si (trandoprilato)

### **Farmacodinamia**

Son inhibidores competitivos de la ECA, por lo que bloquean la conversión de AI en AII. Lo hacen interactuando con varios sitios de la enzima; por ejemplo, el captopril se une a 5 sitios, con una afinidad 30 veces mayor que la angiotensina I. Su actividad depende fundamentalmente de la interacción de su grupo SH con un ion zinc. El enalapril, se une a 7 puntos de fijación con una acción más potente que el captopril.

#### **La inhibición de la ECA produce:**

- Dilatación arteriolar, con disminución de la presión arterial, y de la postcarga.
- Atenuación de la acción estimulante de la AII sobre la actividad simpática. Esto provoca mayor vasodilatación y descenso de la precarga. Es por este efecto que los IECA no aumentan la frecuencia cardíaca.
- Inhibición de la secreción de aldosterona, con lo que aumenta la excreción de Na<sup>+</sup>.
- Disminuye la liberación de ADH (que es estimulada por la AII), incrementando la eliminación de agua libre.
- Inhibe la degradación de bradiquinina: la ECA es la misma que la kinasa II, enzima que degrada a esta hormona. La acumulación de esta, estimula la síntesis de ON y prostaciclina, lo cual protege al endotelio y contribuye al efecto vasodilatador.

Las acciones de estos fármacos a corto plazo dependen de la inhibición del SRA circulante, mientras que a largo plazo se mantienen por inhibición de los SRA tisulares, sobre todo de los vasos.

#### **Las evidencias a favor de un efecto predominante sobre el SRA tisular son:**

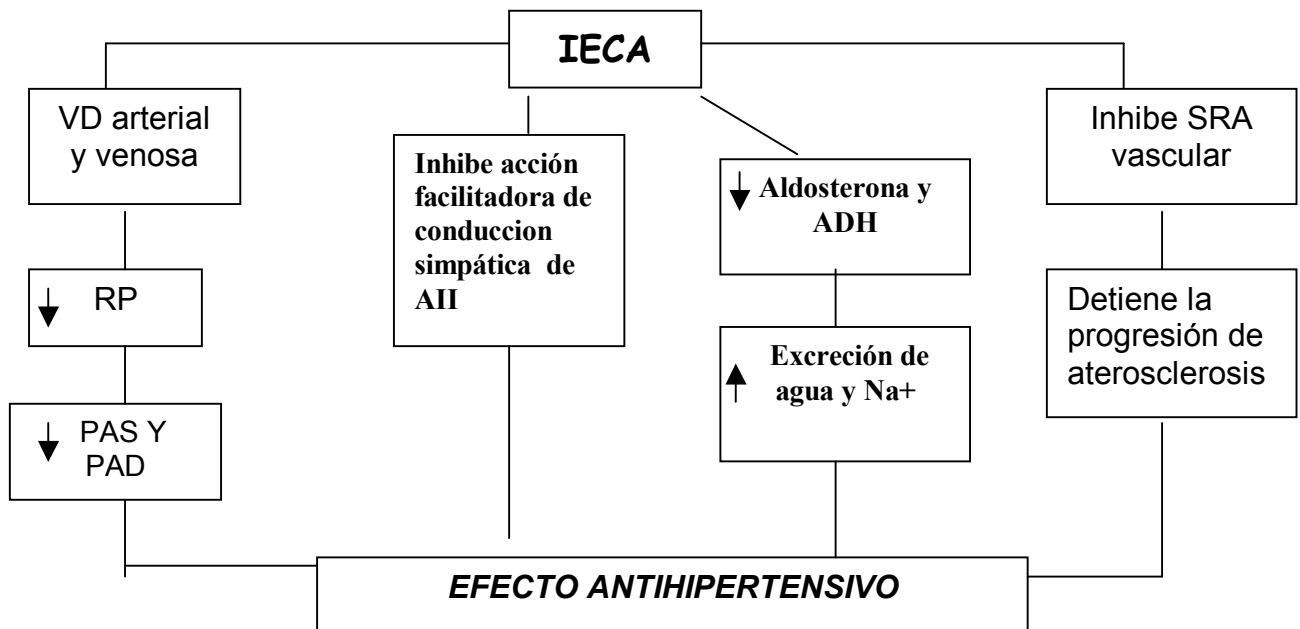
- Eficacia antiHTA en pacientes con niveles de renina bajos.
- Persistencia del efecto antiHTA 24 hs. después de una dosis de enalapril, cuando ya los niveles de AII y aldosterona son similares a los del pretratamiento.
- Aumento progresivo de las concentraciones de AII con el tratamiento crónico hasta llegar a los niveles normales, sin pérdida de la eficacia terapéutica.

## INDICACIONES CLINICAS Y EFECTOS FARMACOLOGICOS

**Hipertensión arterial:** son eficaces en el tratamiento de la HTA leve, moderada y severa, pudiendo utilizarse como monoterapia ya que no producen retención de agua y Na<sup>+</sup> ni taquicardia refleja, o en combinación con otros fármacos.

### Los IECA son muy recomendables en ciertas formas de HTA:

- HTA en pacientes diabéticos: ya que no modifican el perfil glucémico, tienen un efecto renoprotector, con disminución de la proteinuria y disminución de la progresión de insuficiencia renal; también sensibilizan los tejidos a la insulina.
- HTA asociada a dislipidemia: por que no alteran el metabolismo lipídico.
- HTA maligna.
- HTA por tumores secretores de renina.



- **Insuficiencia cardiaca:** Son drogas efectivas en el tratamiento de esta patología, ya que disminuyen la pre y la postcarga; Estos efectos se traducen clínicamente como un descenso de la presión de fin de diástole, mejoría del índice cardiaco y de la clase funcional de estos pacientes. Además, en diversos estudios como el **SAVE** y el **CONSENSUS**, se ha demostrado que aumentan la sobrevida.

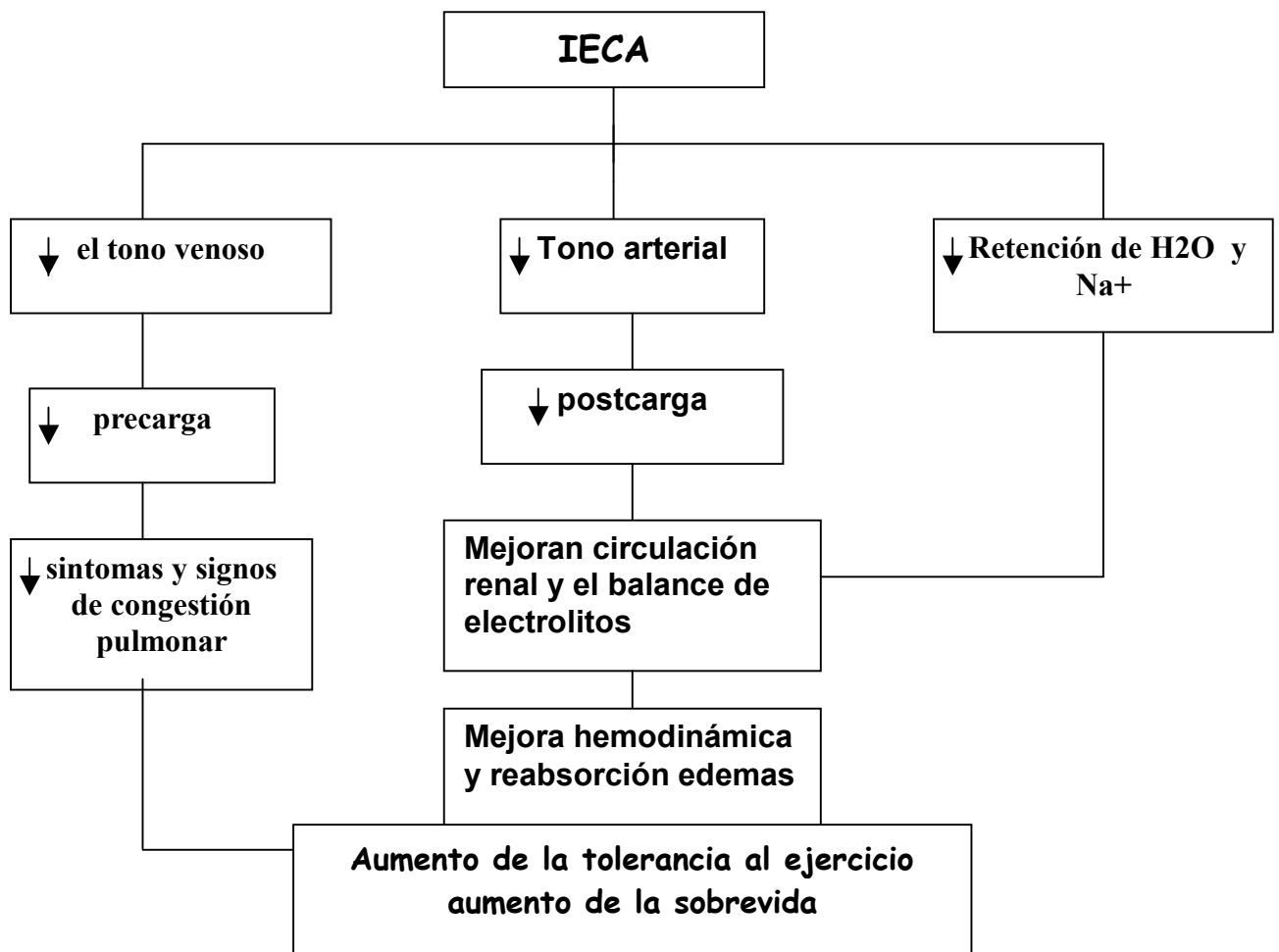
Disminuyen la incidencia de IAM y angina inestable en estos pacientes (**Estudio SOLVD**)

La acción beneficiosa de los IECA en la insuficiencia cardiaca se basa, sobre todo, en que bloquean el mecanismo neurohumoral que perpetua esta enfermedad. La insuficiencia cardiaca es una de las situaciones en la que el SRA está activado al máximo (por la disminución del FPPE), lo que origina una gran vasoconstricción, que intenta aumentar la presión de perfusión tisular, con incremento de la pre y la postcarga. Al interrumpir este mecanismo, disminuyen la resistencia periférica. Ello se traduce en



una disminución de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y de la presión del capilar pulmonar, y un aumento del volumen minuto, con la consiguiente mejoría de los síntomas retrógrados y anterógrados de la falla cardiaca. Se observa además, mejoría de la tolerancia al ejercicio. Los efectos hemodinámicos se verifican en forma aguda y permanecen en el largo plazo. Se ha observado, con el tratamiento crónico, una reversión de la hipertrofia ventricular izquierda.

**Efectos de los IECA en la insuficiencia cardiaca:**



- **Hipertensión renovascular:** Los IECA son drogas efectivas y seguras en el tratamiento de la HTA renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal. En esta patología, si bien ocurre una caída del VFG en el riñón afectado al administrar el IECA, ocurre un aumento del filtrado en riñón contralateral lo cual resulta en una aparente estabilidad de la función renal.

Una situación distinta es la que se da en la estenosis bilateral de las arterias renales, ya que en esta situación, el mantenimiento del filtrado glomerular depende exclusivamente

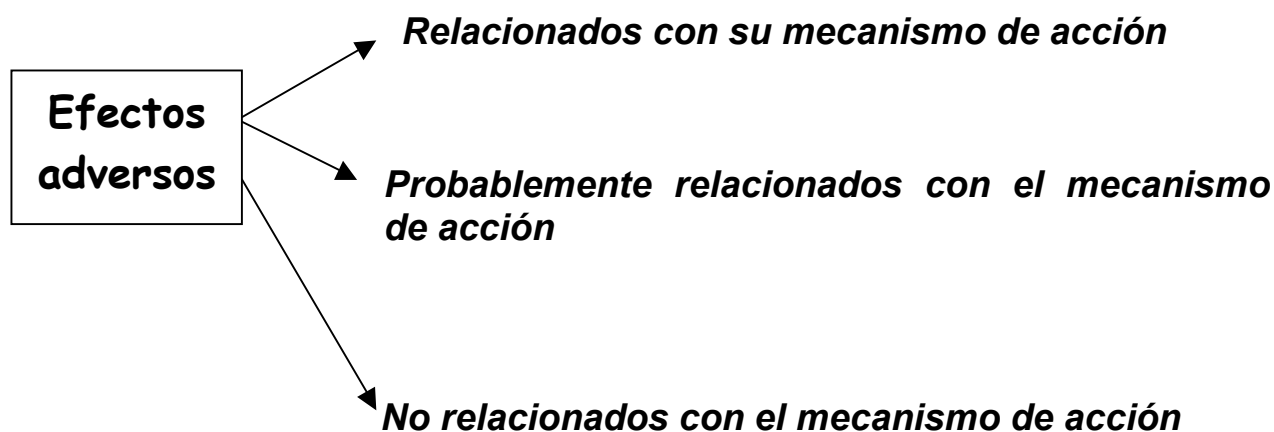
de la activación permanente e intensa del SRA por la disminución del VPRE. Al administrar el IECA se neutraliza este mecanismo y se produce una importante caída del filtrado glomerular que puede desencadenar una insuficiencia renal aguda. Sin embargo esto no se observa siempre (incidencia de IRA del 25 al 60%).

- **Glomerulopatías:** Al inducir la vasodilatación de la arteriola eferente, disminuyen la hipertensión glomerular que es uno de los mecanismos que llevan al daño crónico del glomérulo. Se ha demostrado también, que disminuyen la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico. Es por estas acciones que se habla del “efecto renoprotector” de los IECA y se utilizan en el tratamiento de las glomerulopatías.

En los pacientes diabéticos, por el mismo mecanismo, prolongan el estadio preclínico de la nefropatía diabética (microalbuminuria) enlenteciendo de esta manera, la evolución a la fase clínica de la enfermedad (proteinuria macroscópica) y hacia la insuficiencia renal. Así prolongan la sobrevida del riñón diabético.

- **Protección cardíaca y vascular:** En el **Estudio HOPE**, se demostró reducción de la mortalidad total, disminución de la hospitalización y disminución de eventos de stroke en pacientes con HTA.

## **Efectos adversos**



### **- Relacionados con su mecanismo de acción:**

1. **Hipotensión y deterioro de la función renal:** ocurre principalmente en pacientes con intensa activación del SRA, por interrumpir este mecanismo homeostático. Es mas frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Las situaciones que la favorecen son aquellas en las que hay una disminución del VPRE o hiponatremia, en ellas tanto la presión arterial como el filtrado glomerular son sostenidos por este sistema. Estas situaciones son:

- la deshidratación moderada o severa.
- Balance negativo de agua por uso de diuréticos.
- Insuficiencia cardíaca clase funcional III o IV.
- Depleción de Na<sup>+</sup>

Este efecto prácticamente no se observa en hipertensos esenciales compensados.

2. **Hiperkalemia:** la aldosterona estimula la excreción renal de potasio. Al disminuir la liberación de esta hormona, se pierde esta acción, y se produce el aumento de este ión. En general, los incrementos del K<sup>+</sup> en sangre no son muy importantes, siempre y cuando el paciente no tenga alteraciones del manejo del mismo.

Estos efectos adversos se observan con todas las drogas del grupo, sin embargo la hipotensión es mas frecuente con captopril, ya que esta droga posee un comienzo de acción más rápido.

**- Probablemente relacionados con su mecanismo de acción**

1. **Tos:** tiene una incidencia del 5 al 20%. Puede aparecer dentro de las primeras semanas, hasta 6 meses de iniciado el tratamiento. Es una tos seca, irritativa y no productiva.

Ocurre con igual frecuencia con todas las drogas del grupo. Para hacer el diagnóstico, se debe suspender la droga 4 días (reemplazar con otro fármaco, por ejemplo: bloqueantes AT1). Si desaparece con la suspensión y regresa con la reindicación del tratamiento, sugiere fuertemente el diagnóstico sospechado. Si este efecto adverso es tolerado por el paciente, se continua con la droga, si es intolerable, se debe cambiar la droga.

Si al cuarto día de interrumpido el tratamiento, la tos continúa, buscar otra causa.

La hipótesis mas aceptada sobre la fisiopatología de la tos, es por la acumulación de bradikinina en el árbol bronquial, debido a que su degradación es inhibida por los IECA. Esta estimula las terminales sensitivas de las fibras tipo C, generándose la tos.

2. **Angioedema:** se trata de una tumefacción de la lengua, labios y otros sitios de la cara, edema de mucosas, pudiendo llegar al edema de glotis, ocurre dentro de la primer semana del tratamiento, y no parece ser dosis dependiente. Su frecuencia es de 1/1000.

Las hipótesis fisiopatológicas de su producción son:

- aumento de la bradikinina
- desarrollo de anticuerpos anti IECA.
- Inhibición de la acción del inactivador de la estearasa del factor I del complemento.
- Aumento de los niveles de histamina.

El tratamiento de este cuadro se realiza con adrenalina y corticoides, y deben ser definitivamente proscriptos los IECA.

**- No relacionados con su mecanismo de acción:**

Son mucho más frecuentes con captopril que con el resto de las drogas del grupo, esto se atribuye al grupo sulfidrilo que posee. Se presentan en general con dosis altas.

1. Exantemas: varían desde reacciones morbiliformes a urticaria. A veces se acompañan de fiebre, eosinofilia y anemia hemolítica , en estos casos hay que suspender el tratamiento.
2. Pérdida de la percepción gustativa: es un efecto adverso poco frecuente, puede ocurrir con cualquier IECA. También pueden aparecer úlceras bucales y sabor metálico.
3. Neutropenia: es una complicación rara, se observa principalmente en pacientes con colagenopatías y otros desordenes inmunológicos. En estos, se recomienda el monitoreo bisemanal de leucocitos durante el tratamiento. Es un cuadro reversible.
4. Proteinuria: es muy poco frecuente, y se observa en pacientes tratados con captopril, a dosis altas, que presentan colagenopatías o deterioro de la función renal. Se produce por el desarrollo de mecanismos inmunológicos.
5. Disnea leve: principalmente en pacientes asmáticos.

### **Contraindicaciones:**

- *Embarazo y mujeres en edad fértil sin protección*
- *Angioedema*
- *Insuficiencia renal severa*
- *Estenosis arteria renal bilateral*
- *Estenosis arteria renal unilateral en riñón único*
- *Hipersensibilidad a la droga*
- *Estenosis aórtica severa*

### **Interacciones**

1. *Monitorear la kalemia con diuréticos ahorradores de potasio y suplementos dietarios de potasio.*
2. *AINES disminuyen el efecto antihipertensivo de los IECA*
3. *Quinapril reduce la absorción de tetraciclinas*
4. *IECA favorece la toxicidad del litio*

### **Farmacocinética**

#### **CAPTOPRIL**

Debe administrarse en ayunas, ya que los alimentos disminuyen su absorción. Tiene una biodisponibilidad del 65%. Se une en un 25% a la albúmina.

El 50%, se metaboliza en el hígado y es eliminado junto con la droga activa por riñón, con una vida media plasmática de 2 a 3 hs. También se metaboliza en plasma por oxidación.

No hay acumulación importante en presencia de insuficiencia renal, aunque en estadios terminales debe ajustarse la dosis.

#### **ENALAPRIL**

Después de la administración oral se absorbe un 60% de la droga. Su biodisponibilidad no se altera en presencia de alimentos.

El enalapril es una prodroga que se activa en hígado por desesterificación produciendo enalaprilato que es el metabolito activo. Se une en un 60% a la albúmina. Su vida media plasmática es de 11 hs., pero su vida media de eliminación es de 30 hs., por la intensa fijación a la ECA del suero.

En la insuficiencia renal, la dosis, debe ajustarse según el clearance de creatinina. El calculo de la dosis puede hacerse con la siguiente formula:

$$\text{Dosis IR} = \text{dosis usual} \times \frac{\text{Clearance de creatinina del paciente}}{100}$$

### **LISINOPRIL**

Es un derivado del enalaprilato y es una droga activa.

Tiene una buena absorción en tubo digestivo, con una biodisponibilidad del 50%, la cual no se modifica por los alimentos. No se une a las proteínas del plasma, y se elimina completamente por riñón con una vida media plasmática de 13 horas, pero su vida media de eliminación es mayor a 30 hs.

En la insuficiencia renal se debe ajustar la dosis de la misma forma que con el enalapril. Es muy útil en pacientes con insuficiencia hepática.

### **QUINAPRIL**

Después de su administración oral, por lo menos 60% de una dosis de quinapril administrada oralmente es absorbida del tracto gastrointestinal. La absorción de quinapril no es alterada por las comidas. Posee un metabolito activo, el quinaprilato. Quinapril tiene una vida media plasmática de aproximadamente de una hora. Quinaprilato es eliminado principalmente por excreción renal y tiene una vida media de aproximadamente 3 horas. El 97% de quinapril o quinaprilato circulando en el plasma están unidos a proteínas. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media aparente de eliminación de quinaprilato se incrementa conforme disminuye el aclaramiento de creatinina. Estudios farmacocinéticos en pacientes en estado final de enfermedad renal en hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal ambulatoria continua, indican que la diálisis tiene poco efecto en la eliminación de quinapril y quinaprilato. Hay una correlación lineal entre la aclaración plasmática de quinaprilato y el aclaramiento de creatinina. Las concentraciones de quinaprilato están reducidas en pacientes con cirrosis alcohólica debida a una desesterificación defectuosa de quinapril.

### **CILAZAPRIL**

Administrado por vía oral posee una biodisponibilidad del 45 al 85 %, que no se modifica por los alimentos. Es una prodroga, que se activa en el hígado a cilzaprilato, su metabolito activo.

El cilzaprilato se elimina completamente por orina sin modificaciones. Presenta una vida media bifásica, de 1,5 a 2 hs. con una segunda fase de 30 a 50 hs. En la insuficiencia renal se debe ajustar la dosis según el clearance de creatinina.

## PERINDOPRIL

La administra por vía oral, en una o dos tomas diarias, sin interferir los alimentos en su absorción.

Perindopril es una prodroga, que se hidroliza en el hígado, dando lugar a la formación de su metabolito activo: el perindoprilato, que se excreta por orina.

En el **Estudio PROGRESS** ( perindopril 4mg/día ) se redujo la incidencia de stroke recurrente

## RAMIPRIL

El ramipril es el etilester del ramiprilato, su metabolito activo, el cual se genera en el primer paso hepático, luego de la absorción del ramipril en el tubo digestivo.

## BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

### FISIOLOGIA

La angiotensina II es un péptido que se origina a partir de la activación del SRA. La formación de esta hormona induce vasoconstricción periférica por acción directa a nivel del músculo liso vascular, estimula la síntesis de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio y agua, e incrementa la actividad simpática.

Las acciones de la AII son mediadas principalmente por dos tipos de receptores: los **AT1** (los más importantes), que se encuentran en el músculo liso vascular, el riñón, el cerebro y en el pulmón, y los **AT2** que se hallan en los órganos reproductores, en el cerebro y en el tejido fetal.

La potente actividad vasoconstrictora de la AII conduce a la hipertrofia del músculo liso vascular. Recientemente se han conocido los mecanismos moleculares que intervienen en este efecto.

Este péptido, actuando sobre los receptores AT1, promueve la activación de una proteína quinasa llamada P38 MAP (P38 mitogen activated protein), que a su vez induce la fosforilación de una heat shock protein (HSP27), esta sería la cascada de eventos que conducen a la contracción del músculo liso por angiotensina. Esta actividad vasomotora lleva, a largo plazo, al remodelado vascular y arteriosclerosis. En este proceso, cumple una función relevante la fibronectina. El estímulo de los receptores AT1, activa la proteína AP1, la cual induce un aumento en la expresión del gen de la fibronectina, con el consiguiente incremento de esta proteína responsable del remodelado.

### Mecanismo de acción

Estos fármacos son antagonistas competitivos de los receptores de angiotensina II, con mayor especificidad por el subtipo AT1 que AT2. Como este péptido puede ser sintetizado fuera del SRA (por ejemplo, en el corazón, la vía más importante de su síntesis no es a través del SRA, sino que es por una serino proteasa), los bloqueantes

AT1 ejercen un control más efectivo de la acción de esta que los IECA; Pero a diferencia de estos últimos, estas drogas no provocan aumento de bradiquinina ya que la actividad de la enzima convertidora se conserva. Con esto se pierde el efecto vasodilatador de esta hormona, pero no se presentan los efectos adversos producidos por ella como el angioedema y la tos.

En resumen, los antagonistas de la All evitan la unión de ésta a su principal receptor: el AT1. De esta manera, estas drogas son muy efectivas en el control de la hipertensión arterial, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardiaca y la remodelación post infarto.

## **BLOQUEANTES AT1 EN HTA**

Estas drogas provocan un descenso gradual de la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca. Si bien con la primera dosis se observa el efecto hipotensor, este va en aumento y se hace máximo a las 4 semanas de tratamiento aproximadamente.

Además, se observó que la All aumenta la producción de radicales libres del O<sub>2</sub> e inhibe la síntesis de óxido nítrico, lo que produce disfunción endotelial y posteriormente, desarrollo de arteriosclerosis. Por lo que los bloqueantes AT1, usados crónicamente, mejoran esta patología al antagonizar los efectos de la All, e incrementar la síntesis de ON.

### **Otras acciones**

- *Producen una regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.*
- *En pacientes con IAM disminuyen la dilatación auricular y ventricular, como también impiden la progresión del remodelado post infarto.*
- *Con respecto a la función renal, disminuye la resistencia vascular en este órgano, con lo cual aumenta el flujo plasmático renal y la excreción urinaria de sodio.*
- *En transplantados renales hipertensos, reduce la proteinuria.*

### **Efectos adversos**

- Cefalea: es el efecto adverso más frecuente
- Hipotensión
- Hiperkalemia
- Efecto de primera dosis (hipotensión ortostática), es poco frecuente
- Infección respiratoria alta, sinusitis, síntomas símil resfrío, rinorrea y/o congestión nasal, otalgia.
- Diarrea o malestar estomacal
  
- Mareos y somnolencia: dado que estos efectos se dan con frecuencia, estas drogas deben ser utilizadas con precaución o evitar su uso en pacientes que manejen maquinaria o conduzcan vehículos.
- Reacciones alérgicas.
- Mialgias
- Insomnio

## **Interacciones**

- Con diuréticos ahorradores de potasio: puede presentarse hiperkalemia.
- El alcohol puede potenciar el efecto hipotensor de estas drogas, como así también aumentar la intensidad de los mareos y la somnolencia.
- La asociación con otras drogas antihipertensivas puede producir una hipotensión severa.
- El consumo de drogas para el control del apetito (anfetaminas), del asma (corticoides, agonistas beta), descongestivos (efedrina, pseudoefedrina), que tienen un efecto vasoconstrictor, disminuyen la acción terapéutica de los sartanes.

## **Contraindicaciones y precauciones**

**Embarazo: TODAS las drogas de este grupo están contraindicadas en el embarazo, sobre todo durante el segundo y tercer trimestre. Son drogas clasificadas por la FDA como clase D, o sea que hay evidencias de teratogenia en humanos observadas en estudios clínicos y en fase 4. Sus efectos en la gestación incluyen hipotensión severa, falla renal e injuria o muerte fetal.**

*Lactancia:* el candesartán e irbesartán pasan a la leche materna en estudios preclínicos. Por lo cual se recomienda no administrarlas durante la lactancia.

*Insuficiencia hepática:* el losartán y el telmisartán se eliminan principalmente por el hígado, por lo cual sus niveles plasmáticos aumentan en este caso.

*Insuficiencia renal:* puede agravarse con el uso de estas drogas. Así mismo, el Irbesartán, se elimina por esta vía por lo que se debe ajustar la dosis.

*Insuficiencia cardíaca severa:* (con fracciones de eyección muy bajas): la disminución de la presión arterial puede agravarla.

## **LOSARTAN**

Es la droga patrón de este grupo.

### **Farmacocinética**

Se administra por vía oral. Los alimentos no afectan su absorción, por lo cual puede administrarse en ayunas, o con las comidas. Tiene una biodisponibilidad del 33%. El losartán se activa en el hígado luego del primer paso hepático. Su vida media es de 6 a 9 hs. Se metaboliza mayormente en este órgano por el citocromo P450.

## **CANDESARTAN**

### **Farmacocinética**

Administrada por vía oral, presenta una biodisponibilidad del 13%, que no es afectada por los alimentos. Posee una vida media de 9 hs.

## **IRBESARTAN**

### **Cinética**



Se usa por vía oral, con un 60 a 80% de biodisponibilidad, la cual no se modifica con las comidas. Su vida media es de 11 a 15 horas, siendo su vía de eliminación más importante la renal, por lo que debe ajustarse la dosis cuando la función de este órgano es insuficiente.

## **VALSARTAN**

### **Farmacocinética**

Vía de administración oral, tiene una biodisponibilidad del 25%, puede ingerirse con las comidas o alejado de ellas. La vida media es de 6 hs.

## **TELMISARTAN**

### **Farmacocinética**

Se da por vía oral, la biodisponibilidad es dosis dependiente, aumentando cuanto mayor sea la dosis. Tiene una vida media de 24 horas aproximadamente.

La principal vía de eliminación es la biliar, mas del 97% de la droga se excreta sin modificaciones de esta manera. Solo pequeñas trazas son encontradas en orina.

Presenta un volumen de distribución muy elevado, de 500 litros, lo que indica una importante unión a los tejidos. Se une en un 99,5% a las proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina como a la alfa1 glicoproteína ácida.

Como la eliminación renal del telmisartán es despreciable, no se requiere ajustar su dosis en la insuficiencia renal, tampoco se elimina por hemodiálisis.

## **Perfil de los antagonistas At1**

<b><i>DROGA</i></b>	<b><i>PRODROGA</i></b>	<b><i>BIODISP. (%)</i></b>	<b><i>VIDA MEDIA(hs)</i></b>	<b><i>EFECTO ALIMENTO</i></b>
<b>Candesartán</b>	No	13	9	No
<b>Irbesartán</b>	No	60-80	11-15	No
<b>Losartán</b>	Sí	33	6-9	Mínimo
<b>Valsartán</b>	No	25	6	No
<b>Telmisartán</b>	No	Variable	24	Sí

# APÉNDICE

## Factores que influyen en la evaluación del paciente con HTA

Las nuevas Guías de Tratamiento del VII JNC ( *Joint National Comitee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* ), enfatizan en tres objetivos claves para la correcta y precisa evaluación del paciente hipertenso a tratar:

- Identificación de otros factores de riesgo cardiovascular que pueden afectar el pronóstico y guiar el tratamiento.
- Determinar la presencia de daño de órgano blanco.
- Revelar la existencia de causas secundarias de HTA.

<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	<b>Lesión de órgano blanco</b>	<b>Revelar causas secundarias</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• tabaquismo</li><li>• obesidad</li><li>• diabetes</li><li>• dislipemia</li><li>• microalbuminuria</li><li>• historia familiar de enfermedad cardiovascular (hombre &lt; 55 años y mujer &lt; 65 años)</li><li>• edad &gt; 55 años hombre y 65 mujeres.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>* hipertrofia VI</li><li>* retinopatía</li><li>* angor o IAM previo</li><li>* insuficiencia cardiaca</li><li>* ACV</li><li>* nefropatía</li><li>* arteriopatía periférica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>* apnea sueño</li><li>* inducida por drogas</li><li>* nefropatía crónica</li><li>* enf. renovascular</li><li>* hiperaldoesteronismo primario</li><li>* síndrome Cushing</li><li>* feocromocitoma</li><li>* coartación aorta</li><li>* enf. tiroidea</li></ul>

## Diagnóstico y Clasificación de la HTA

La **WHO** ( World Health Organization )- **ISH** ( International Society of Hypertension ) Guidelines Committee, ha acordado adoptar la definición y clasificación proveniente del **VII JNC**, que establece lo siguiente:

<b>Categoría</b>	<b>Sistólica</b>	<b>Diastólica</b>
<b>Normal</b>	< 120	< 80
<b>Pre-hipertensión</b>	120-139	80-89
<b>HTA estadio 1</b>	140-159	90-99
<b>HTA estadio 2</b>	>160	>100

## Manejo terapéutico

El objetivo a lograr será cifras de presión arterial de <140-90 mmHg y <130-80 mmHg en pacientes diabéticos y renales crónicos.

<b>Niveles de TA</b>	<b>Modificaciones estilo de vida</b>	<b>Tratamiento farmacológico sin indicaciones específicas</b>	<b>Tratamiento farmacológico con indicaciones específicas</b>
<b>Normal</b>	Aconsejado		
<b>Pre-hipertensión</b>	si	no	drogas para la indicación específica
<b>Estadio 1</b>	si	tiazidas, o IECA, At1 bloq.calcio o combinados	drogas de indicación específica. Otros antihipertensivos según necesidad.(IECA, At1 etc.)
<b>Estadio 2</b>	si	combinación de dos, o mas drogas antihipertensivas	drogas para indicación específica. Otros antihipertensivos según necesidad (IECA, At1)

La presencia de **condiciones específicas preexistentes**, obliga a considerar la terapéutica en primera instancia de los fármacos que han evidenciado mejor beneficio clínico, en esas situaciones.

### HTA en condiciones específicas

<u>Condición</u>	<i>diurético</i>	<i>BB</i>	<i>IECA</i>	<i>At1</i>	<i>BC</i>	<i>Esp.</i>
Insuf. Cardiaca	*	*	*	*		*
Post-IAM		*	*			*
Enf. Coronaria	*	*	*		*	
Diabetes	*	*	*	*	*	
Nefropatía crónica			*	*		
Prevención ACV recurrente	*		*			

BB: beta bloqueantes, At1: antagonistas de aldosterona, BC: bloqueantes calcicos. Esp: espironolactona

### Modificaciones del estilo de vida

Han demostrado ser efectivas en la disminución de la TA, además de reducir otros factores de riesgo ( dislipemias, diabetes etc. ).

Aun cuando las modificaciones del estilo de vida por si solas no fueran adecuadas para controlar la TA, pueden lograr reducir la medicación antihipertensiva utilizada.

#### Modificaciones del estilo de vida para el control y prevención de la hipertensión

- *Reducción de peso*
- *Limitar ingesta diaria de alcohol*
- *Incrementar actividad física aeróbica*
- *Reducir la ingesta de sodio*
- *Mantener la ingesta adecuada de potasio*
- *Mantener una ingesta adecuada de calcio y magnesio*
- *Abandonar el habito del tabaco*
- *Reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol*

## SELECCIÓN DE DROGAS Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Las drogas antihipertensivas pueden potencialmente tener efectos beneficiosos o adversos sobre otras patologías. La elección del agente mas efectivo simplificara los regímenes terapéuticos indicados.

<u>Droga</u>	<u>Indicaciones</u>	<u>Contraindicaciones Absolutas</u>	<u>Contraindicaciones Relativas</u>
<b>Diuréticos</b>	Insuficiencia Cardíaca Ancianos HTA sistólica aislada.	Gota	Dislipemias Diabetes
<b>Beta Bloqueantes</b>	IAM, Angor Arritmias	Asma,EPOC Bloqueos de rama	Dislipemias Diabetes Vasculopatías
<b>Calcio Antagonistas</b>	Angor HTA sistólica Ancianos HTA inducida por ciclosporina	Bloqueos de rama (verapamilo o diltiazem) Estenosis aórtica	Insuficiencia cardíaca congestiva
<b>Alfa Bloqueantes</b>	Hipertrofia prostática Dislipemias	Estenosis aórtica	Insuficiencia cardíaca congestiva
<b>IECA</b>	Insuficiencia Cardíaca Nefropatía Diabética IAM	Embarazo Estenosis bilateral arteria renal Estenosis unilateral en riñón único	Estenosis aórtica severa
<b>Inhibidores AT1</b>	Insuficiencia Cardíaca Tos por IECA	Embarazo Estenosis bilateral arteria renal Estenosis unilateral en riñón único	Estenosis aórtica severa

# **FORMAS CLINICAS DE HIPERTENSION ARTERIAL**

## **Hipertensión refractaria**

Se considera que un paciente padece HTA refractaria cuando con un plan terapéutico que incluya modificaciones en el estilo de vida, y una terapia con drogas combinadas en dosis adecuadas ( tres drogas, y una de ellas debe ser un diurético), no logre reducirse por debajo de 140/90 mmHg, o por debajo de 140 mmHg de PAS en casos de hipertensión sistólica aislada.

### **Causas de HTA refractaria:**

- ***Escasa adherencia al tratamiento***
- ***Causa secundaria no sospechada***
- ***No cumplimiento en las modificaciones de estilo de vida***
- ***Tratamiento crónico con drogas que aumenten la TA***

## **Crisis Hipertensivas: Emergencias y Urgencias**

Este evento se define como un incremento notable de la TA, generalmente con cifras diastólicas superiores a 120-130 mmHg, Afecta al 1% de los hipertensos. Su gravedad se corresponde no solo con la elevación absoluta de la TA, sino también con la rapidez de su desarrollo, inhabilitando la actividad de los mecanismos autorreguladores de compensación.

Las crisis pueden denominarse *urgencias hipertensivas*, ( aumento de la TA con síntomas asociados, sin lesión orgánica aguda o continuada ), o *emergencias hipertensivas*, ( aumento de la TA con lesión orgánica aguda o continuada ).

Las manifestaciones mas frecuentes de lesión orgánica aguda o continuada son las lesiones de la retina (hemorragias, exudados, o edema de papila), corazón (edema pulmonar, isquemia o infarto de miocardio), sistema nervioso central (alteraciones de conciencia, convulsiones, coma) y renales (hematuria y azoemia).

### **URGENCIAS Y EMERGENCIAS**

#### **Status clínico**

#### **Droga elección**

#### **Dosis**

*HTA severa aguda	Nitroprusiato de sodio	0,3 a 2 ug/kg/min
*HTA mas isquemia miocárdica	Nitroglicerina Esmolol	0,25 a 5 ug/kg/min 50-250 ug/kg/min
*HTA mas falla cardiaca	Enalapril	0,25 a 5 mg bolo I.V.

# **HIPERTENSION EN POBLACIONES ESPECIALES**

## **Embarazo**

La hipertensión asociada al embarazo representa una situación especial por el riesgo de morbilidad materna y fetal asociado al aumento de la TA, y los síndromes clínicos de preeclampsia y eclampsia. Previo a la indicación de fármacos debe evitarse la administración de drogas teratogénicas o que alteren el desarrollo fetal. Si bien la metildopa es la droga de elección en el embarazo, podrían utilizarse otros antihipertensivos con excepción de los IECA y sartanes.

## **Enfermedad cerebrovascular y coronaria**

En pacientes con antecedentes de ACV o TIA, los niveles de TA están directamente relacionados con el riesgo de padecer eventos cerebrovasculares y enfermedad coronaria.

El adecuado y estricto control de la TA, asegura una reducción en el riesgo absoluto de aparición de estos eventos.

Muchas de las drogas utilizadas para el tratamiento de HTA, han mostrado reducir el riesgo de reinfarcto y muerte cardiovascular como los beta bloqueantes ( 25%).

Los IECA en pacientes con falla cardiaca redujeron un 20% el riesgo de infarcto de miocardio y muerte súbita ( **Estudio HOPE**).

## **Insuficiencia cardiaca**

Los IECA han mostrado reducir un 15% la mortalidad en estos pacientes, y una reducción mayor en la morbilidad relacionada con insuficiencia cardiaca.

## **Dislipemias**

En pacientes HTA con hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia no solo el control de la TA debe incluirse en el programa de prevención, sino también otros factores de riesgo cardiovascular.

Debe recomendarse una dieta baja en colesterol, y como drogas antiHTA las de efecto neutral sobre los lípidos, como los IECA o inhibidores At1, calcio antagonistas y alfabloqueantes.

## **Diabetes**

En pacientes con diabetes y HTA debe evitarse la utilización de diuréticos y beta bloqueantes debido al estado de insulinoresistencia de estos pacientes.

Las drogas recomendadas de mayor eficacia son los inhibidores de la ECA y los inhibidores At1 ( **Estudio MICROHOPE**).

## **Conclusiones:**

- De acuerdo a la International Society of Hypertension, la elección de la droga de inicio puede incluir diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas At1, bloqueantes cálcicos o alfa bloqueantes.
- Se ha demostrado que cada incremento de 20 mmHg de PA sistólica, y/o 10 mmHg de PA diastólica duplica el riesgo cardiovascular, esto se evidencia a partir de valores de PA desde 115/75 mmHg.
- Es fundamental para la evaluación de la HTA, el conocimiento, estratificación y control de los factores de riesgo cardiovascular.
- En pacientes ancianos la reducción de la hipertensión sistólica reduce el stroke, los eventos cardiovasculares y la mortalidad total.
- En hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, los beta bloqueantes y los antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona, resultaron más eficaces que alfa bloqueantes y antagonistas del calcio en la reducción de la masa ventricular.
- En pacientes con síndrome depresivo se recomienda evitar las drogas de acción central, y son de elección diuréticos, inhibidores de la ECA o antagonistas del calcio.

## **DOSIFICACIÓN**

### **DIURÉTICOS**

#### **Dosis**

<b>AGENTE</b>	<b>DOSIS DIARIA (mg)</b>	<b>DURACION ACCION (hs)</b>
<b>THIAZIDAS</b>		
Hidroclorotiazida	6,25-50	12-18
Clorotiazida	125-500	6-12
Clortalidona	25-100	24-72
Indapamida	2,5	24
<b>DIURETICOS EL ASA</b>		
Furosemida	40-480	4-6
Torsemida	50-40	12
Bumetanida	0,5-5	4-6
Ácido etacrínico	25-100	12
<b>AHORRADORES DE</b>		



<b>POTASIO</b>		
Espironolactona	25-100	8-12
Eplerenona	50-100	12
Triamtireno	50-100	12
Amiloride	5-10	24

Actualmente se inicia la terapéutica con diuréticos con la menor dosis posible, con el fin de disminuir los efectos adversos, y minimizar los eventos cardiovasculares producidos por la depleción de K<sup>+</sup>. Las bases de esta tendencia se sustentan en el **Estudio SHEP** (programa de eventos en la hipertensión sistólica en la edad avanzada) donde se han utilizado bajas dosis de clortalidona como terapia inicial, lográndose disminuir la incidencia de stroke y eventos cardiovasculares.

### **ALFAMETIL DOPA**

#### **Dosis**

La dosis recomendada para vía oral es de 500-2000 mg / día, para vía intravenosa es de 250-500 mg cada 6 hs.

### **CLONIDINA**

#### **Dosis**

Dosis oral: 0,1 mg dos veces por día

### **GUANABENZ**

#### **Dosis**

La dosis habitual 4 mg dos veces por día hasta un máximo de 64 mg por día.

### **GUANFACINA**

#### **Dosis**

Se indica 0,5 a 2 mg una vez por día y por la noche, para evitar somnolencia durante la mañana.

### **RILMENIDINA**

#### **Dosis**

La dosis habitual de rilmenidina es de 1 mg/día.

### **BLOQUANTES ALFA**

	<i>Prazosín</i>	<i>Doxazosín</i>	<i>Terazosín</i>	<i>Urapidilo</i>
Dosis	3-20 mg/día	1-16 mg/día	1-20 mg/día	60-180 mg/día

## **BETABLOQUEANTES**

<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>
<i>Acebutolol</i>	200 / 800 mg
<i>Atenolol</i>	25 / 100 mg
<i>Carvedilol</i>	12,5 / 50 mg
<i>Labetalol</i>	200 / 800 mg
<i>Metoprolol</i>	50 / 100 mg
<i>Pindolol</i>	10 / 40 mg
<i>Propranolol</i>	40 / 160 mg

## **BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO**

### **Dosis utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial:**

Nifedipina: 30-90 mg/d  
Amlodipina: 2.5 a 10 mg/d  
Nitrendipina: 10-40 mg./d  
Lacidipina: 2-4 mg./d  
Verapamilo: 120-360 mg./d  
Felodipina: 2,5-20 mg/d

## **NITROPRUSIATO DE SODIO**

### **Dosificación**

Aunque el rango terapéutico del nitroprusiato sea de 0,25 a 10 ug/kg/min. la mayoría de los hipertensos reacciona terapéuticamente al suministro de 0,25 a 1,5 ug/kg/min. La administración prolongada de 5 ug/kg/min. puede causar intoxicación por cianuro, o por tiocianato, o por ambos. Cuando 10 ug/kg/min. no reducen de manera adecuada la presión arterial en el transcurso de 10 minutos, es necesario disminuir la tasa de administración para minimizar la posibilidad de intoxicación.

El nitroprusiato esta disponible en ampollas de 5 ml que contienen 50 mg de droga, la cual debe disolverse en dextrosa al 5%. Tanto el sachet de dextrosa como la tubuladura deben estar protegidas de la luz con una envoltura opaca, para evitar la inactivación lumínica del nitroprusiato a cianuro, administrado con bomba de infusión o microgoteo.

## **HIDRALAZINA**

### **Dosis:**

vía oral 25-100mg/ dos veces / día  
Urgencias vía parenteral 10-40 mg/bolo.

## **MINOXIDIL**

### **Dosis:**

Vía oral con un margen de administración entre 1,25 y 25 mg/día.

## **INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA**

### **DOSIS TERAPEUTICAS**

**Enalapril: 2,5 a 40 mg/día**  
**Captopril: 25 a 150 mg/día**  
**Lisinopril: 10 a 40 mg/día**  
**Quinapril: 20 a 40 mg/día**  
**Cilazapril: 2,5 a 5 mg/día**  
**Perindopril: 4 a 8 mg/día**

### **CAPTOPRIL**

**Dosificación:** se comienza con dosis bajas (12,5 mg/día) y se van incrementando paulatinamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 25 a 50 mg/día en pacientes con función renal normal.

En aquellos con disfunción renal debe disminuirse la dosis y aumentar el intervalo interdosis.

### **ENALAPRIL**

**Dosificación:** si el paciente toma diuréticos, estos deben discontinuarse 48 horas antes de comenzar el tratamiento. Este debe iniciarse con dosis bajas (2,5 mg/día)

### **LISINOPRIL**

**Dosificación:** como con otros IECA, es recomendable discontinuar los diuréticos 2 días antes de comenzar la terapéutica con lisinopril.

### **QUINAPRIL**

**Dosificación:** La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, las dosis pueden aumentarse a 20/40 mg/día, como una dosis única, o dividida en dos.

### **CILAZAPRIL**

**Dosificación:** se recomienda comenzar con dosis bajas, de 1,25 mg/día, luego de suspender 2 días los diuréticos, e ir aumentando la dosis progresivamente hasta llegar a la habitual que es de 2,5 a 5 mg/día, en una sola toma.

### **PERINDOPRIL**

**Dosificación:** como con los otros IECA, debe suspenderse el uso de diuréticos 48hs antes de comenzar el tratamiento con estas drogas, para evitar la hipotensión sintomática. Se recomienda comenzar con una dosis de 4 mg/día, e ir ajustándola según la respuesta del paciente. La dosis máxima es de 16 mg/día, y las que habitualmente se manejan son de 4 a 8 mg/día

## **BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II**

<b>DROGA</b>	<b>DOSIS DIARIA</b>
<b>Candesartán</b>	8-32 mg
<b>Irbesartán</b>	150-300 mg
<b>Losartán</b>	25-100 mg
<b>Valsartán</b>	80-320 mg
<b>Telmisartán</b>	20-80 mg

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-2446. **Pr** ABSTRACT
2. US Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/index.htm>. Accessed March 5, 2003.
3. Sheps SG, Roccella EJ. Reflections on The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:342-345. **Pr** MEDLINE
4. Roccella EJ, Kaplan NM. Interpretation and evaluation of clinical guidelines. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003:126-127. **Pr**
5. Last JM, ed, Abramson JH, ed. *A Dictionary of Epidemiology*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
6. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet.* 2001;358:1682-1686. **F** MEDLINE
7. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;287:1003-1010. **F** ABSTRACT/FULL TEXT
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet.* 2002;360:1903-1913. **M** MEDLINE

9. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288:1882-1888. **Pr** ABSTRACT/FULL TEXT
10. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*. 2000;356:1955-1964. **M** MEDLINE
11. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539-543. **X** ABSTRACT/FULL TEXT
12. Cherry DK, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary. *Advance Data*. 2002;328:1-32. **Pr** MEDLINE
13. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement: importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension*. 2000;35:1021-1024. **Pr** FULL TEXT
14. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-404. **Ra**
15. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al. Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension*. 2001;37:12-18. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
16. World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Available at: <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>. Accessed April 1, 2003.
17. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1996;9:1-11. **Pr** MEDLINE
18. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2000;35:844-851. **Pr** ABSTRACT/FULL TEXT
19. American Heart Association. Home monitoring of high blood pressure. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=576>. Accessed April 1, 2003.
20. Calculators and modeling aids. GFR/1.73 M<sup>2</sup> by MDRD ( $\pm$ SUN and SA1b). Available at: <http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm>. Accessed April 1, 2003.
21. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):S80-S82. **Pr**
22. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(suppl 2):S1-S246. **Pr** MEDLINE
23. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:657-667. **Ra** ABSTRACT
24. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35:544-549. **F** ABSTRACT/FULL TEXT
25. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al, for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT

26. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. *Ann Intern Med.* 2001;135:1019-1028. **Ra** MEDLINE
27. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension.* 2000;35:858-863. **Pr** FULL TEXT
28. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure. *Hypertension.* 2000;35:838-843. **M** ABSTRACT/FULL TEXT
29. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503. **M** MEDLINE
30. Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure. *Hypertension.* 2001;38:1112-1117. **M** ABSTRACT/FULL TEXT
31. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289:2073-2082. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
32. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Lancet.* 2002;359:995-1003. **Ra** MEDLINE
33. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA.* 2002;288:2981-2997. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
35. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041. **Ra** MEDLINE
36. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al, for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348:583-592. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
37. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA.* 1997;277:739-745. **M** ABSTRACT
38. *Physicians' Desk Reference.* 57th ed. Oradell, NJ: Medical Economics; 2003.
39. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults. *Arch Intern Med.* 2002;162:2325-2332. **X** ABSTRACT/FULL TEXT
40. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2101-2113. **Pr** MEDLINE
41. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 1999;5:184-185. **Ra** MEDLINE

42. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-1658. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
43. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1994;90:1765-1773. **Ra** ABSTRACT
44. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302. **Ra** ABSTRACT
45. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-828. **Ra** MEDLINE
46. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-1676. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
47. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-1675. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
49. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-1374. **Pr** MEDLINE
50. -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707-1714. **Ra** ABSTRACT
51. Hager WD, Davis BR, Riba A, et al, for the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators. Absence of a deleterious effect of calcium channel blockers in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: the SAVE Study Experience. *Am Heart J*. 1998;135:406-413. **Ra** MEDLINE
52. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-1390. **Ra** MEDLINE
53. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
54. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-720. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
55. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-1462. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT

56. 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. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
57. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
58. The GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997;349:1857-1863. **Ra** MEDLINE
59. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med.* 2002;162:1636-1643. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
60. Bakris GL, Weir MR, for the Study of Hypertension and Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5:201-210. **Ra**
61. Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86. **M** ABSTRACT/FULL TEXT
62. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677. **Ra** ABSTRACT
63. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet.* 2002;359:1004-1010. **Ra** MEDLINE
64. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al, for National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-661. **Pr** MEDLINE
65. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med.* 2000;160:685-693. **M** ABSTRACT/FULL TEXT
66. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421. **Pr** FULL TEXT
67. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA.* 2002;288:1491-1498. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
68. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med.* 2001;345:479-486. **X** ABSTRACT/FULL TEXT
69. Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke [commentary]. *Lancet.* 2001;358:1026-1027. MEDLINE



70. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol.* 2001;153:72-78. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
71. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288:321-333. **Ra** ABSTRACT/FULL TEXT
72. National High Blood Pressure Education Program. 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. **Pr**
73. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 1996;98:649-658. **Pr** ABSTRACT
74. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: expert committee recommendations. *Pediatrics.* 1998;102:E29. **Pr** MEDLINE
75. Barrier PA, Li JT, Jensen NM. Two words to improve physician-patient communication: what else? *Mayo Clin Proc.* 2003;78:211-214. **Pr** MEDLINE
76. Betancourt JR, Carrillo JE, Green AR. Hypertension in multicultural and minority populations. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:482-488. MEDLINE
77. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135:825-834. MEDLINE
78. Balas EA, Weingarten S, Garb CT, et al. Improving preventive care by prompting physicians. *Arch Intern Med.* 2000;160:301-308. **C** ABSTRACT/FULL TEXT
79. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, et al. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med.* 2001;21:221-232. **Pr, M** MEDLINE
80. Hill MN, Miller NH. Compliance enhancement: a call for multidisciplinary team approaches. *Circulation.* 1996;93:4-6. FULL TEXT
81. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723-1727. **X** ABSTRACT/FULL TEXT