

UNIDAD N°3

**TRATAMIENTO DE HIPERTENSION ARTERIAL E
INSUFICIENCIA CARDIACA**

La hipertensión arterial es una patología crónica **en la que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos**. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón. Cuanto más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear.

La hipertensión **es una patología tratable**, pero su falta de control puede desencadenar complicaciones graves, como [infarto de miocardio](#), [insuficiencia cardiaca](#) o [ictus](#).

Las primeras consecuencias de la hipertensión las sufren las arterias, que se endurecen a medida que soportan la presión arterial alta de forma continua, se hacen más gruesas y puede verse dificultado al paso de sangre a través de ellas. Este daño en las paredes de los vasos sanguíneos favorece que se depositen colesterol y triglicéridos en ellas, por eso lo que hace que la hipertensión sea un de riesgo muy importante para el desarrollo de [arterioesclerosis](#).

Fármacos usados para la hipertensión arterial

*Inhibidores de la enzima convertidora angiotensina

(IECA)

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son:

-Benazepril

-Captopril

-Enalapril

-Lisinopril

-Ramipril

Son eficaces y bien tolerados en el tratamiento de la hipertensión.

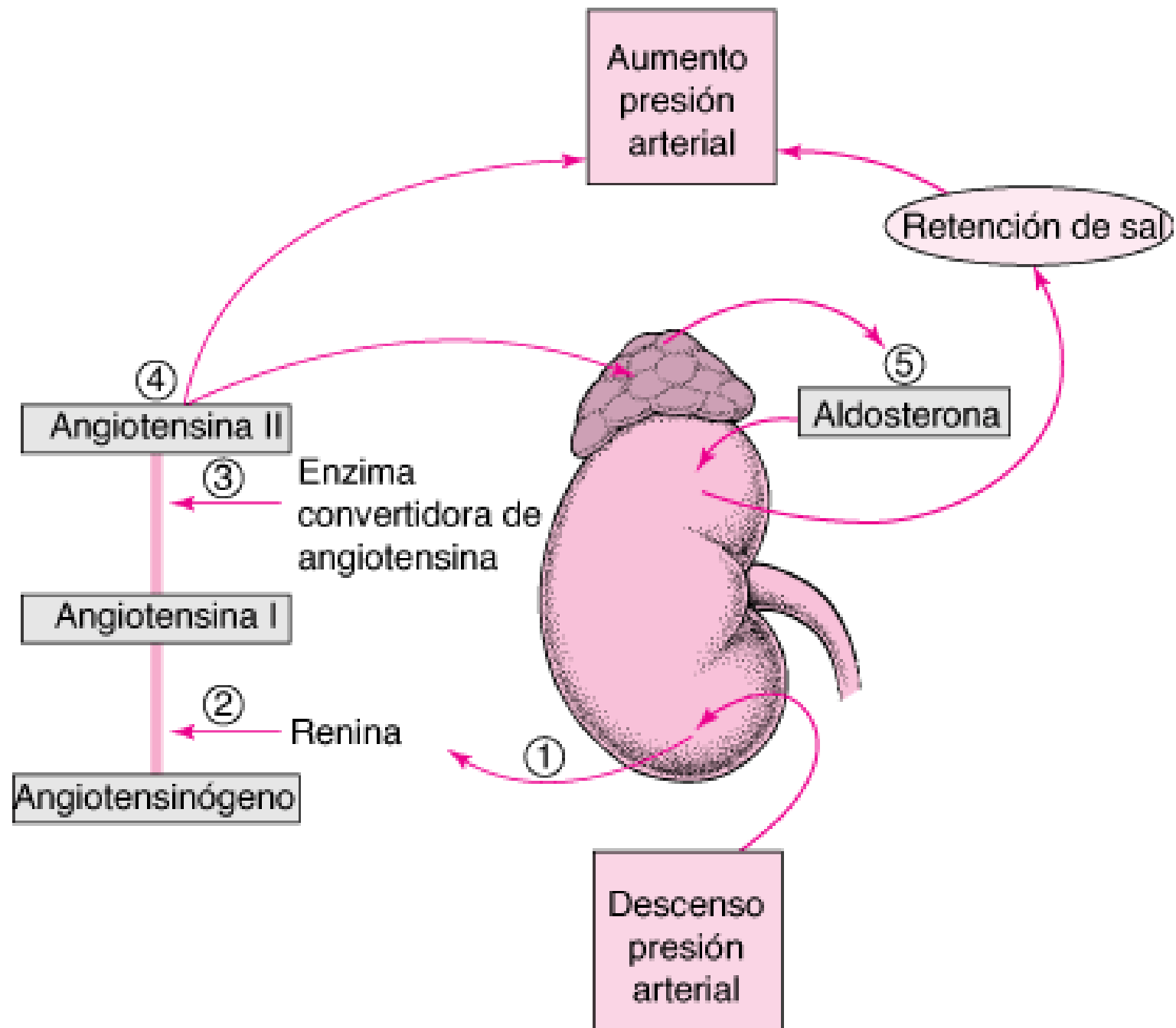
Son menos eficaces en los pacientes de la raza negra.

No producen efectos adversos sobre la lipidemia o la tolerancia a la glucosa. Algunos de estos fármacos han prolongado la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda tras un infarto de miocardio y han preservado la función renal de los pacientes diabéticos .

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El **sistema renina-angiotensina** (RAS) o **sistema renina-angiotensina-aldosterona** (RAAS) es un sistema [hormonal](#) que regula la [presión sanguínea](#), el [volumen extracelular](#) corporal y el balance de [sodio](#) y [potasio](#). La [renina](#) es secretada por las células del [aparato yuxtaglomerular](#) del [riñón](#). Esta [enzima](#) cataliza la conversión del [angiotensinógeno](#), una [glicoproteína](#) secretada en el [hígado](#), en [angiotensina I](#) que, a su vez, por acción de la [enzima convertidora de angiotensina](#) (ECA), se convierte en [angiotensina II](#) (A-II). Uno de los efectos de la angiotensina II es la liberación de [aldosterona](#) por la [corteza de la glándula suprarrenal](#)

El sistema puede activarse cuando hay pérdida de volumen sanguíneo, una caída en la [presión sanguínea](#) (como en una [hemorragia](#)), y en especial cuando hay aumento de la [osmolaridad](#) del plasma. La renina es una proteasa que activa el [angiotensinógeno](#) presente en la circulación sanguínea y producido en el hígado, generándose así angiotensina I. Al pasar por los pulmones, la angiotensina I se convierte en angiotensina II por acción de la ECA.



Regulación de la presión arterial: sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona consiste en una secuencia de reacciones diseñadas para ayudar a regular la presión arterial.

Cuando la presión arterial disminuye (para la sistólica, a 100 mm Hg o menos), los riñones liberan la enzima renina en el torrente sanguíneo.

La renina escinde el angiotensinógeno, una proteína grande que circula por el torrente sanguíneo, en dos fragmentos. El primer fragmento es la angiotensina I.

La angiotensina I, que es relativamente inactiva, es dividida a su vez en fragmentos por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). El segundo fragmento es la angiotensina II, una hormona muy activa.

La angiotensina II provoca la constricción de las paredes musculares de las arteriolas, aumentando la presión arterial. La angiotensina II también desencadena la liberación de la hormona aldosterona por parte de las glándulas suprarrenales y de la vasopresina (hormona antidiurética) por parte de la hipófisis (glándula pituitaria).

La A-II tiene las siguientes funciones:

- Es el [vasoconstrictor](#) más potente del organismo después de la [endotelina](#), la cual a su vez, hace referencia al epitelio que recubre los vasos del sistema circulatorio (endotelio).
- Estimula la secreción de ADH (también llamada [vasopresina](#), u hormona antidiurética) por la [neurohipófisis](#) (aunque sintetizada en los núcleos supraópticos y paraventriculares del [hipotálamo](#)), la cual a su vez estimula la reabsorción de agua a nivel renal y produce la sensación de sed.
- Estimula la secreción de la [aldosterona](#) (por las [glándulas suprarrenales](#)), hormona que aumenta la reabsorción de [sodio](#) a nivel renal junto con la mayor excreción de [potasio](#) e [hidrogenión](#).
- Estimula la actividad del [sistema nervioso simpático](#), que tiene también un efecto vasoconstrictor.

Las células musculares lisas presentes en los vasos sanguíneos presentan receptores para la angiotensina II activando así la contracción muscular: por ello, la A-II tiene un potente efecto vasoconstrictor.

Por su parte, el sistema simpático utiliza [adrenalina](#) y [noradrenalina](#) como [neurotransmisores](#), que se unen a los [receptores \$\alpha_1\$](#) presentes en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos. La activación de estos receptores también produce un aumento de la producción de IP3, y por tanto, vasoconstricción.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los inhibidores IECA consiste en inhibir la enzima que actúa en la conversión de la [angiotensina I](#) en [angiotensina II](#),. Esta enzima tiene dos funciones principales en el organismo.

Por un lado, se encarga de sintetizar la angiotensina II, [vasoconstrictor](#) efectivo, a partir de su preestadio inactivo, [angiotensina I](#). Por el otro, cataliza la eliminación del mediador [bradiquinina](#) en productos inactivos. La vasoconstricción mediada por la angiotensina II es rápida e intensa a nivel de las [arteriolas](#) y no tanto a nivel de las [venas](#). La constricción arteriolar aumenta la resistencia vascular periférica con respecto al corazón, aumentando así la presión arterial. La constricción venosa aumenta el retorno venoso. La angiotensina II también aumenta la presión arterial por su efecto renal, disminuyendo la excreción del catión [sodio](#) y de [agua](#) haciendo que el volumen extracelular aumente.

La inhibición de la enzima que convierte la angiotensina en un vasoconstrictor activo hace que la concentración de angiotensina II a nivel de los receptores de angiotensina (AT_1 y AT_2) disminuya. Así, se reduce el tono vascular, lo que atenúa la resistencia vascular sistémica y disminuye la presión sanguínea, tanto sistólica como diastólica.

La bradiquinina es un potente vasodilatador por medio de la liberación del [óxido nítrico](#) y la [prostaciclina](#). Algunos de los IECA son capaces de mantener la acción de la bradiquinina produciendo una disminución de la resistencia vascular periférica y, por ende, la presión arterial.

Efectos secundarios

La mayoría de efectos secundarios que afectan a las vías respiratorias igualmente se pueden relacionar con la acumulación de bradiquinina. Entre ellas se encuentran la [tos](#) seca, la [disfonía](#) y el dolor de garganta (0,1 - 1 %). Igualmente, pueden aparecer ataques de [asma](#) e [insuficiencia respiratoria](#), si bien también suelen ser inusuales (0,01 - 0,1 %).

Los IECA están contraindicados durante el embarazo y la lactancia y deben utilizarse con extremas precauciones en la HTA vascularrenal, dado que pueden precipitar un fracaso renal agudo en individuos monorrenos o con estenosis bilateral de la arterial renal.

En pacientes con insuficiencia renal pueden producir un deterioro transitorio de la función renal debido a la disminución en la presión de filtración.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Son fármacos que producen, al igual que los IECA, un bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el antagonismo específico del receptor AT1 de la angiotensina II. El primer antagonista del receptor AT1 descubierto, el **LOSARTÁN**, le han seguido la aparición de otras moléculas como:

VALSARTÁN

IRBESARTÁN

CANDESARTÁN

TELMISARTÁN

La administración de los ARA II descende la PA a valores normales en aproximadamente la mitad de los pacientes hipertensos. Debido a la acción sinérgica, dicho efecto aumenta cuando se administra de forma simultánea un diurético. Por su específico mecanismo de acción, su efecto antihipertensivo es aditivo al de los IECA, con los que puede asociarse para bloquear a valores distintos el sistema renina-angiotensina. El inicio de acción es más gradual que el obtenido con los IECA, probablemente debido a la ausencia del efecto sobre la bradiquinina. Al igual que los IECA, la disminución de la PA con estos fármacos no se acompaña de taquicardia refleja, y a diferencia de aquellos no causan tos ni angioedema. Este hecho hace que los ARA II estén particularmente indicados en pacientes que hayan presentado buena respuesta a los IECA pero que tuvieron tos.

Bloqueadores beta

Son fármacos que han sido utilizados en la práctica médica como **antiarrítmicos** y **antianginosos**, comprobándose posteriormente su efecto antihipertensivo. El primer **bloqueador beta** utilizado como fármaco antihipertensivo fue el **propranolol**, desarrollándose posteriormente un gran número de derivados que difieren entre sí por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, tales como su **cardioselectividad**, **actividad simpaticomimética intrínseca**, **actividad estabilizante de la membrana**, **liposolubilidad o bloqueo alfa asociado**, lo que confiere a esta familia de fármacos una gran heterogeneidad.

Los **bloqueadores beta** reducen la presión arterial (PA) en pacientes hipertensos, aunque su mecanismo de acción no está claro.

- Se ha implicado la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular
- efectos sobre el sistema nervioso central, un incremento de la sensibilidad de los barorreceptores
- un aumento de la secreción de prostaglandinas y otros péptidos vasodilatadores
- como la disminución del calcio libre citosólico.

Son relativamente más eficaces que los diuréticos en la prevención de la enfermedad coronaria, han sido los primeros fármacos que han demostrado una prevención clara del reinfarto en pacientes con cardiopatía isquémica y aumentan la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Estos fármacos están especialmente indicados en:

- la hipertensión que cursa con renina elevada,
- gasto cardíaco elevado,
- taquiarritmias,
- cardiopatía isquémica,
- miocardiopatía hipertrófica,
- estrés,
- ansiedad,
- migraña o hipertiroidismo.

Por otro lado, su eficacia antihipertensiva es inferior en sujetos ancianos o de raza negra.

Efectos secundarios

Sobre el corazón:

- bradicardia
- depresión de la conducción AV
- efecto inotropico negativo que puede desencadenar o agravar un cuadro de insuficiencia cardíaca al inicio del tratamiento, a pesar de que a la larga el efecto es beneficioso.

A nivel pulmonar:

- broncospasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por bloqueo de los receptores β_2 bronquiales. De utilizarse en estos individuos, deben prescribirse bloqueadores beta

Sistema vascular periférico:

- bloqueo de los receptores β_2 de la pared vascular causa vasoconstricción, por lo que pueden causar frialdad de extremidades o empeorar una enfermedad de Raynaud o una claudicación intermitente preexistente.

Sistema nervioso central:

- los bloqueadores beta liposolubles, que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica
- pueden provocar trastornos del sueño(pesadillas o alucinaciones)
- depresión
- alteraciones sexuales.

Nivel metabólico:

- puede reducir la actividad de la lipoproteinlipasa, dando lugar a un aumento de las VLDL y de los triglicéridos, así como un descenso del cHDL, lo que podría empeorar el perfil aterogénico de algunos pacientes.

Los bloqueadores beta potencian los efectos antihipertensivos de otros fármacos como los vasodilatadores, antagonistas del calcio tipo dihidropiridínicos, diuréticos o bloqueadores alfa. Su asociación con antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem aumenta el riesgo de hipotensión, bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca.

La asociación con digoxina incrementa el riesgo de bradicardia y bloqueo AV, pero no atenúa el aumento de la contractilidad cardíaca inducida por ésta. Los antiinflamatorios no esteroideos, como la **indometacina**, atenúan el efecto hipotensor de los bloqueadores beta al inhibir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.

TABLA 3
Bloqueadores betaadrenérgicos

Cardioselectivos

Acebutolol

Atenolol

Bisoprolol

Celiprolol

Metoprolol

Bloqueadores alfa

Labetalol

Carvedilol

No cardioselectivos

Carteolol

Nadolol

Oxprenolol

Pindolol

Propranolol

Timolol

Antagonistas del calcio

Son fármacos inicialmente empleados para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, que posteriormente ampliaron su campo de acción al de la HTA, gracias a sus propiedades hipotensoras.

Existen tres grupos principales de antagonistas del calcio:

-las fenilalquilaminas (verapamilo).

-las benzotiazepinas (diltiazem).

-las dihidropiridinas (nifedipino).

Mientras que las tres primeras familias poseen acciones cardíacas, electrofisiológicas y vasculares, el último grupo tiene un efecto predominantemente vascular.

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales del calcio dependientes del potencial de membrana y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio al interior de la célula. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA.

Producen vasodilatación coronaria. Asimismo, tienen un efecto cronotrópico e inotrópico negativos *in vitro*.

TABLA 4
Antagonistas del calcio

Dihidropiridinas

Amlodipino

Barnidipino

Felodipino

Isradipino

Lacidipino

Lercanidipino

Nicardipino

Nifedipino

Nimodipino

Nisoldipino

Nitrendipino

Fenilalquilaminas

Verapamilo

Benzotiacepinas

Diltiazem

A nivel vascular los antagonistas del calcio mejoran la distensibilidad arterial de grandes vasos. También inhiben la agregación plaquetaria con una potencia similar al dipiridamol, probablemente por bloqueo de la entrada de calcio en la plaqueta.

Las **dihidropiridinas** producen una vasodilatación arteriolar que es la causa del descenso tensional.

El **verapamilo y el diltiazem**:

- tienen una acción vasodilatadora periférica inferior a la de las dihidropiridinas, por lo que son mejor tolerados.
- Estos dos fármacos actúan también a nivel cardíaco inhibiendo la actividad del nódulo sinusal y la conducción auriculoventricular, por lo que están contraindicados en pacientes con trastornos de la conducción.
- El verapamilo puede producir estreñimiento importante que en ocasiones obliga a retirar el tratamiento.

DIURÉTICOS

Los diuréticos son fármacos utilizados

como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA, debido a que han demostrado en numerosos estudios controlados su capacidad para reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA.

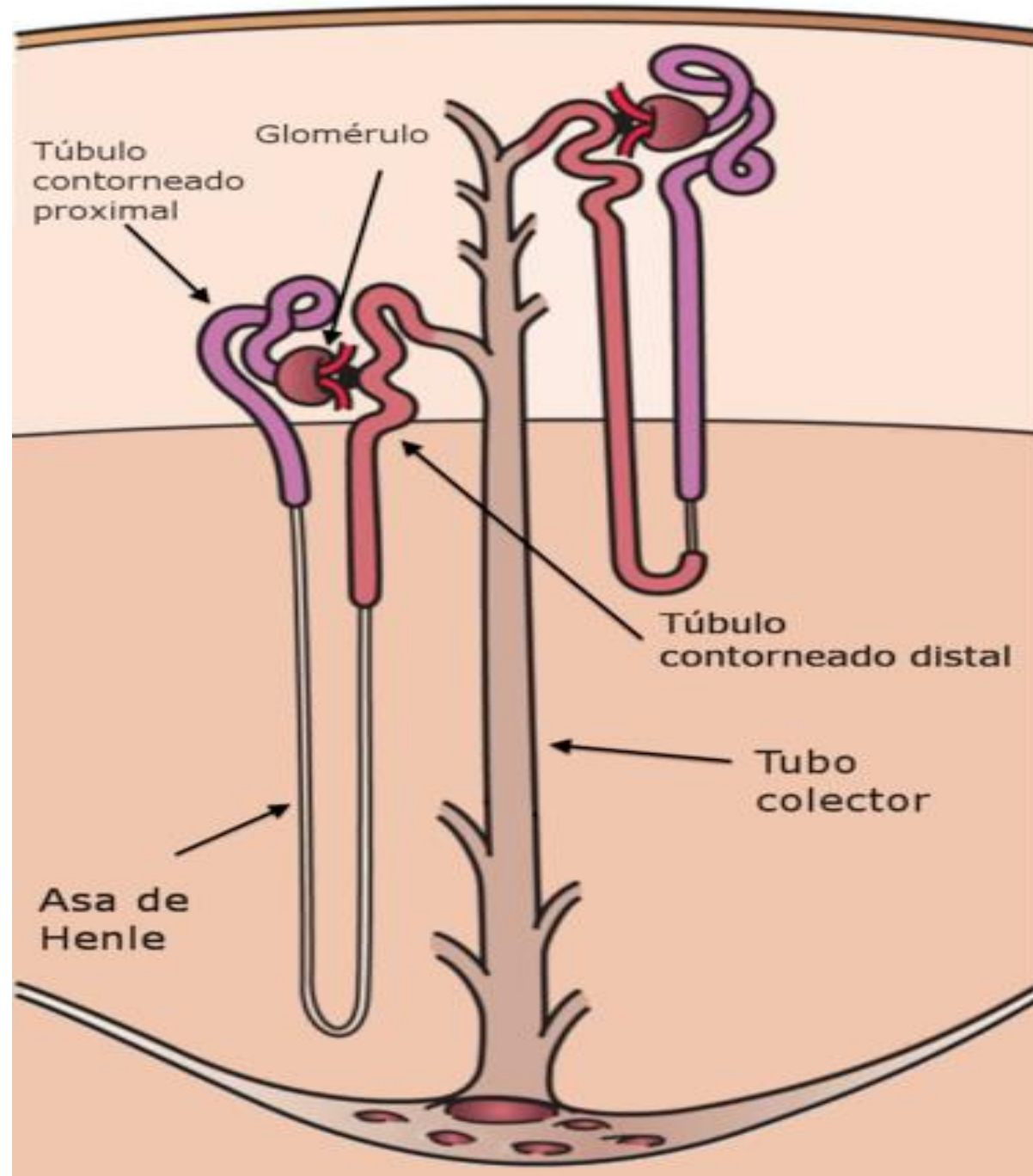


TABLA 2
Diuréticos

Tiazidas y derivados

Clorotiazida

Hidroclorotiazida

Clortalidona

Bendroflumetiazida

Hidroflumetiazida

Metolazona

Indapamida

Xipamida

Diuréticos del asa

Furosemida

Bumetanida

Torasemida

Piretanida

Ácido etacrínico

Ahorradores de potasio

Espironolactona

Amilorida

Triamterene

Eplerenona

Tiazidas

Las tiazidas actúan principalmente en la porción proximal del túbulo contorneado distal, inhibiendo el cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}$, aumentando la excreción urinaria de estos iones. Estos fármacos tienen una eficacia antihipertensiva superior a los diuréticos del asa, por lo que son preferibles en el tratamiento de la HTA, salvo que ésta se asocie con insuficiencia renal, en cuyo caso se utilizarán diuréticos del asa, ya que las tiazidas pierden su efecto.

DIURÉTICOS DEL ASA DE HENLE

Ejercen su función en la zona medular de la rama ascendente del asa de Henle. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$, con lo que se bloquea la reabsorción activa de sodio. Al igual que las tiazidas, estos fármacos producen una pérdida importante de potasio en la orina.

Espironolactona y Amilorida

La amilorida sólo se utiliza en asociación con tiazidas para evitar la hipopotasemia. Por su parte, la espironolactona es un antagonista de los receptores de la aldosterona, por lo que inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo distal. La espironolactona tiene, además, propiedades antifibróticas y antiproliferativas, derivadas del bloqueo de la acción de la aldosterona, especialmente cardíaco y vascular.

Los efectos secundarios de los diuréticos son relativamente frecuentes

Los más importantes son:

- la hipopotasemia, con diuréticos tiazídicos o del asa
- la hiperpotasemia con la utilización de antialdosterónicos, especialmente si se utilizan en combinación con IECA, ARA II o en pacientes con deterioro de la función renal
- la hipomagnesemia, por pérdidas urinarias
- la hiperuricemia con los diuréticos tiazídicos que interfieren en la secreción tubular
- la hiperglucemia, con tiazidas a dosis elevadas o con diuréticos del asa
- la hiperlipidemia
- la impotencia y la disminución de la libido.

TABLA 1
Principales indicaciones y contraindicaciones de las seis clases de fármacos antihipertensivos
considerados como de primera línea

CLASE DE FÁRMACO	INDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES ESTABLECIDAS	POSIBLES CONTRAINDICACIONES
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Pacientes ancianos	Diabetes	Gota	Dislipemia Varones sexualmente activos
Bloqueadores beta	HTA sistólica Angina de esfuerzo Postinfarto Taquiarritmias	Insuficiencia cardíaca Embarazo	Asma y EPOC Bloqueo AV de segundo o tercer grado	Dislipemia
IECA	Insuficiencia cardíaca Disfunción ventricular izquierda Postinfarto Nefropatía diabética		Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	
Antagonistas del calcio	Angina Pacientes ancianos HTA sistólica	Enfermedad vascular periférica	Bloqueo AV de segundo o tercer grados*	Insuficiencia cardíaca congestiva*
Bloqueadores alfa	Hipertrofia de próstata	Intolerancia a la glucosa Dislipemia		Hipotensión ortostática
ARA II	Tos con IECA	Insuficiencia cardíaca	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	