MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Héctor J. Gómez, M.D., Ph.D.*

En Colombia, como en otros países, la hipertensión arterial es un problema de salud serio y frecuente. Datos recientes confirman que esto también es cierto en el Departamento del Valle del Cauca¹. Además, la hipertensión arterial es la causa más frecuente de mortalidad cardiovascular en esta región², a pesar de que actualmente es una enfermedad controlable y aún curable en una proporción cada vez mayor de casos. El porcentaje de pacientes con hipertensión esencial se hace menor como resultado de mejores métodos diagnósticos y mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad hipertensiva arterial.

Se ha demostrado ahora en forma concluyente que el tratamiento antihipertensor por medio de drogas es efectivo para prevenir las complicaciones cardiovasculares³. Como antes de las complicaciones la hipertensión es asintomática, es muy difícil convencer al enfermo para que tome drogas continuamente y quizás por el resto de su vida. Muchos médicos aún no están convencidos de la importancia del tratamiento. Encuestas realizadas en varios países indican que menos de la mitad de los hipertensos saben que tienen la enfermedad y lo que es peor, que solamente 10-20% de ellos reciben tratamiento efectivo⁴. Datos semejantes se han encontrado en nuestra población hospitalaria⁵.

Se sabe que la presión arterial fluctúa diariamente dentro de un rango amplio de valores. El valor encontrado por el médico en su consultorio es tan solo un dato aislado que no necesariamente indica la presión arterial que el enfermo tiene durante sus actividades normales. Se obtiene un cuadro más exacto de su verdadera presión arterial, si se incluyen registros de la presión arterial en la casa. El médico debe hacer una gran campaña para que en lo posible cada familia tenga un tensiómetro en la casa, así como tiene un termómetro, y que uno o varios miembros de la familia aprendan a manejarlo. Esto cumple dos fines de gran importancia práctica. Primero, descubre precozmente la hipertensión y facilita la consulta temprana al médico, antes de que se hayan desarrollado cambios irreversibles. Segundo, en el caso del hipertenso, permite que el médico regule en forma apropiada la dosis y el tiempo cuando se debe administrar la medicación antihipertensora para llevar a cabo un tratamiento efectivo y mantener así la presión arterial tan cerca de lo normal como es posible durante las 24 horas del día.

La separación entre normotensión e hipertensión es una línea completamente arbitraria, cuya evidencia hasta ahora no existe. Su determinación requiere posiblemente un mejor entendimiento de los mecanismos de control de la presión arterial. El concepto moderno de normotensión es

considerarla una función renal que mantiene dentro de un rango determinado un equilibrio entre un factor prohipertensor, la renina, y un factor antihipertensor posiblemente prostaglandinas E₂ y F₂ alfa⁶.

La relación entre presión arterial y mortalidad es cuantitativa: entre más alta sea la presión arterial, peor el pronóstico. Para las compañías de seguros, por ejemplo, no existe una línea de separación entre normotensión e hipertensión y el pronóstico se basa no en la presencia o ausencia de hipertensión sino en el valor verdadero de la presión arterial. Entre más baja sea la presión arterial mayor la expectativa de vida, o sea, la presión arterial permite predecir la longevidad. Inclusive, pequeños aumentos por encima del promedio sistólico y diastólico están asociados con una mayor mortalidad. Además en los individuos con presión dentro del rango considerado como normal se ha observado que la menor mortalidad ocurre en aquellos con las presiones más bajas.

En la práctica médica el valor arbitrario de 140/90 mm Hg para separar el hipertenso del normotenso parece adecuado. La pregunta más importante en la mente del médico frente a un paciente hipertenso tiene que ser: a qué nivel de presión arterial ha de comenzarse el tratamiento? Sin duda las presiones diastólicas por encima de 104 mm Hg se deben tratar. La mayor parte de autores están de acuerdo en que las presiones diastólicas persistentemente mayores de 95 mm Hg tienen que ser tratadas^{7,8}.

Si existe una historia familiar de hipertensión o cualquier evidencia de daño orgánico, una presión diastólica persistentemente mayor de 90 mm Hg justifica tratamiento. Los estudios que actualmente se realizan en los servicios de Salud de los EE. UU. y próximos a terminar contestarán pronto, con mayor exactitud la conveniencia de tratar a pacientes con presión diastólica entre 90 y 105 mm Hg, a mujeres hipertensas, a hipertensos lábiles y a pacientes con hipertensión sistólica, y si el tratamiento rápido y temprano de la hipertensión altera el curso natural y desarrollo de la aterosclerosis coexistente⁹. Hoy, por parte de los médicos expertos en el manejo de hipertensos, existe la tendencia cada vez mayor de tratar a los pacientes lo más pronto posible¹⁰. Esto se hará aún con más frecuencia cuando se disponga de drogas más efectivas que requieran menos supervisión y que carezcan de efectos indeseables.

Cómo planear el tratamiento de la hipertensión: Después de haber excluido las formas de hipertensión secundaria y de conocer en detalle el estado del sistema cardiovascular y renal, y una vez que se ha tomado la decisión de tratar al paciente, debe explicársele claramente cuál es el objetivo del tratamiento: bajar la presión arterial a un nivel normal y mantenerla a dicho nivel, con un mínimo de efectos indeseables. El paciente debe comprender perfectamente

* Profesor Asociado de Farmacología y Medicina, División de Salud, Universidad del Valle, Cali.

que la hipertensión es una enfermedad asintomática hasta cuando se desarrolla alguna complicación y que aun cuando se sienta bien, si la presión arterial está elevada, la enfermedad está progresando. Cuando el paciente asintomático esté convencido de esto, posiblemente aceptará las molestias y el costo de un tratamiento de por vida y tolerará o soportará los posibles efectos indeseables producidos por la droga.

Antes de seleccionar las drogas deben tenerse en cuenta los otros riesgos de enfermedad cardíaca que pueden estar presentes y tratar de corregirlos. El control de la obesidad, cuando exista, forma parte importante de cualquier tratamiento integral del paciente hipertenso¹¹. La reducción en el peso corporal puede disminuir la presión arterial e inclusive normalizarla en algunos casos de hipertensión leve. Además, la obesidad es un riesgo de enfermedad cardíaca y esta es otra razón importante por la cual debe ser controlada. Si existe una hiperlipoproteinemia debe controlarse. Si el paciente fuma, debe hacer un esfuerzo para suprimir el vicio. Todos estos factores aun cuando independientes del problema de la hipertensión, son riesgos de enfermedad cardíaca y su corrección contribuirá en forma importante a la prevención de la enfermedad cardiovascular, objetivo primordial del tratamiento antihipertensor. Al tratar al paciente hipertenso, no debe pensarse únicamente en drogas. Algunos datos indican que por lo menos es posible modificar el curso, la severidad y las consecuencias de la hipertensión lábil y esencial, gracias a ejercicios, particularmente si se inician temprano¹². Se ha demostrado que períodos breves de ejercicio isométrico (duración máxima de 6 segundos) repetidos 3 veces al día durante 5-8 semanas, se asocian con una disminución de las presiones sistólica y diastólica en pacientes hipertensos¹³. Además informes preliminares recientes sugieren que se puede lograr algún descenso en la presión arterial mediante modificaciones del comportamiento, como la práctica regular de la meditación¹⁴. También se deben considerar la dieta, disminuir la sal ingerida y eliminar las situaciones que produzcan tensión.

Hasta ahora no hay evidencia de que una droga o combinación de ellas sea superior a otra, ni que a un efecto farmacológico producido por la droga, distinto a la baja de la presión arterial, se deban los beneficios de la terapia antihipertensora¹⁵. Tampoco existe el fármaco ideal. Todos los compuestos disponibles están muy lejos de serlo y todos son capaces de producir efectos indeseables aun cuando se usen a dosis dentro del rango terapéutico ordinario. La hipertensión arterial es una de las pocas situaciones clínicas donde la combinación de drogas es aconsejable. Como los medicamentos antihipertensores difieren en sus mecanismos de acción y en sus efectos farmacológicos sobre el sistema cardiovascular, por lo general conviene usar 2 o más drogas diferentes para obtener el máximo efecto antihipertensor con mínimos efectos cardiovasculares producidos por compuestos distintos y así evitar o disminuir la tolerancia que se presenta con algunos fármacos cuando se utiliza una droga única. Para que una terapia antihipertensora sea efectiva tiene que ser individualizada. Esto requiere una relación muy estrecha entre el médico y el paciente.

Aun cuando hay todavía divergencias de opinión sobre cómo seleccionar las drogas, gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología y de los efectos farmacológicos de las drogas, se está pasando de la conducta completamente empírica a la era del tratamiento específico que permite elegir la droga o combinación de ellas de acuerdo con las alteraciones fisiopatológicas de cada paciente. Para ilustrar este punto recordemos que hay hipertensos con niveles altos o bajos de la actividad de la renina plasmática y medicamentos que la aumentan o disminuyen. Es por tanto más racional seleccionar la droga de acuerdo con estas características y alteraciones del paciente. Hay ya varios artículos donde se indica que las complicaciones cardiovasculares se presentan con mayor frecuencia en hipertensos con niveles altos de renina y que los enfermos con niveles bajos parecen estar protegidos de complicaciones cerebrovasculares¹⁶. Si esto llega a comprobarse, será necesario en el futuro determinar el estado del sistema renina-angiotensina-aldosterona en cada hipertenso y de acuerdo con ello seleccionar la droga. También, los métodos radioinmunitarios modernos permiten valorar en forma muy exacta la participación de catecolaminas, ciertas hormonas y algunas sustancias presoras y depresoras. Los líquidos en los diferentes compartimentos del organismo se pueden cuantificar en forma exacta por métodos isotópicos pues las medidas electrolíticas son ya de uso común. El problema actual es el costo de estas pruebas. Las drogas disponibles permiten modular a voluntad la actividad simpática¹⁷, o promover diuresis actuando en determinado sitio, o inhibir cierta sustancia endógena, o alterar una función endocrina administrando inhibidores o estimuladores hormonales. Con estas herramientas farmacológicas se puede tratar de restablecer las alteraciones fisiopatológicas propias de cada paciente para normalizar los mecanismos presores. Esto definitivamente indica que en un futuro no muy lejano el tratamiento de la hipertensión arterial será específico. Entre tanto se puede utilizar el método unificado o clásico.

El médico debe decidir el tipo de terapia que va a usar y hacer el máximo esfuerzo para que el paciente entienda la importancia del tratamiento y coopere en él. La consideración del precio en las drogas es de vital importancia pues el costo mensual de la medicación antihipertensora, usando dosis promedio, puede variar 62 veces según la clase de drogas usadas y los nombres comerciales seleccionados. (\$ 24.00 a \$ 1.488.00/mes).

El método clásico consiste en comenzar con una sola droga, casi siempre un diurético, e introducir sistemáticamente otra para establecer por último una combinación que en algunas pocas ocasiones puede ser administrada en una sola tableta. Esto obviamente tiene ventajas: reduce el número de tabletas y la frecuencia de administración y en consecuencia asegura una mayor cooperación del paciente.

La gran variedad de productos comerciales disponibles en el mercado para el tratamiento de la hipertensión arterial, cerca de 100, se puede dividir en 3 clases.

- 1o. Drogas con actividad diurética.
- 2o. Drogas que inhiben o disminuyen la actividad del

sistema nervioso simpático, al obrar en varios sitios y por diversos mecanismos.

3o. Drogas que actúan directamente sobre las arteriolas.

En el primer grupo tenemos las tiazidas y compuestos relacionados. En el segundo, están: reserpina, guanetidina, metildopa, clonidina, debrisoquina y los bloqueadores beta tales como el propranolol. En el tercer grupo: hidralazina, nitroprusiato de sodio y el diazoxide. Los inhibidores de la monoaminooxidasa son poco usados. El uso de los bloqueadores ganglionares y alcaloides del veratrum no se justifica hoy en día porque hay drogas mejores. Por el momento, el uso del verapamil (isoptin) no se recomienda en hipertensión. En animales se le han encontrado numerosos efectos farmacológicos indeseables que, por lo menos teóricamente, pueden ser peligrosos para el hombre. La experiencia clínica en hipertensión es muy limitada y este compuesto debe considerarse exclusivamente como una droga experimental.

Esta división es de interés práctico porque permite efectuar una combinación racional de drogas. Cuando ella sea necesaria deben seleccionarse drogas que actúen por diferentes mecanismos y en términos generales cada droga debe pertenecer a un grupo distinto. Así se pueden lograr efectos farmacológicos aditivos, con menos efectos indeseables e inclusive equilibrar ventajosamente sus efectos hemodinámicos.

Principios generales del tratamiento: Debe comenzarse con una sola droga en dosis bajas. La cantidad debe aumentarse progresivamente hasta encontrar la dosis óptima que puede ser distinta en cada paciente. No todas las drogas producen efectos en el 100% de los pacientes. Es necesario estar seguros de que el medicamento elegido es efectivo y esto se puede establecer en un período máximo de 2-4 semanas. Se debe comenzar con un diurético; obtenido su máximo efecto se añade una segunda droga, cualquiera de las pertenecientes al segundo grupo. Si la reducción en la presión arterial no es suficiente, se puede administrar una tercera droga que en lo posible actúe por un mecanismo diferente. A veces puede ser necesaria una cuarta droga.

En todos los casos debe existir la seguridad de que cada droga administrada es efectiva, que la cantidad utilizada es la óptima para cada enfermo y que se suministran dosis suficientes. La dosis óptima debe ser individualizada y será aquella que produzca el máximo efecto deseado con los mínimos efectos indeseables. Para ello debe verse al paciente frecuentemente, estar seguros de que está tomando la medicación en la cantidad indicada y procurar que la presión arterial se mantenga dentro de los niveles normales durante las 24 horas del día. Para esto es de gran ayuda el análisis de los datos de presión arterial tomada en la casa. Es muy difícil tratar a un paciente en forma efectiva sin considerar sus cifras tensionales, durante su actividad normal, fuera del consultorio.

Los efectos indeseables en la gran mayoría de los casos son reversibles al suspender o disminuir la dosis de la droga. Como muchos pacientes modifican a voluntad las dosis, o

dejan de tomarlas cuando se presentan efectos indeseables, debe tenerse esto en cuenta y discutirlo ampliamente con el interesado. Si el paciente presenta una enfermedad intercurrente, aún una simple infección respiratoria, se hace más susceptible a los efectos antihipertensores y con frecuencia requiere una reducción temporal en las dosis.

Debe evitarse a toda costa el iniciar la terapia con combinaciones fijas de drogas (varias sustancias activas en la misma tableta) porque no se pueden ajustar las dosis de cada uno de los ingredientes y no se puede obtener la dosis óptima para cada enfermo.

La raza y la presencia de otras enfermedades deben tenerse en cuenta. Las drogas antihipertensoras parecen ser más efectivas en pacientes de raza blanca que en los de raza negra¹⁸. Algunos procesos patológicos pueden requerir el uso de otras drogas y pueden presentarse interacciones (ver más adelante) entre los diversos medicamentos.

DIURETICOS

Las tiazidas y demás diuréticos relacionados, inclusive furosemida¹⁹ y clortalidona, son básicamente semejantes en cuanto a su efectividad como medicación antihipertensora, varían únicamente en potencia y duración de acción pero su eficacia y sus efectos indeseables son iguales. Ninguno posee ventajas sobre los demás. Por consiguiente el principal factor para la selección puede ser el costo.

Un diurético constituye la base del tratamiento antihipertensor. Además de su efecto antihipertensor intrínseco, las tiazidas y sus congéneres aumentan considerablemente el efecto antihipertensor y antagonizan la retención de sodio y agua producidas por otros compuestos antihipertensores. La magnitud de la reducción en la presión arterial producida por los diuréticos es modesta, en promedio de 30/20 mm Hg²⁰. Esto constituye un factor limitante en el tratamiento de la hipertensión arterial. Un 40% de pacientes con presiones diastólicas entre 100 y 120 mm Hg son controlados con clorotiazida sola²⁰. Los pacientes con presiones diastólicas superiores a 120 mm Hg. por lo general requieren una segunda droga, que debe ser añadida 3-4 semanas más tarde. Este es el tiempo necesario para obtener el máximo efecto antihipertensor con un diurético. La baja tensional se observa tanto en posición erecta como en posición supina.

Las dosis antihipertensoras efectivas diarias son: hidroclorotiazida, 50-150 mg; clorotiazida, 500-1.500 mg; furosemida¹⁹, 80-640 mg; clortalidona, 100-200 mg. Las dosis mayores de estos diuréticos orales generalmente no son más efectivas* y están asociadas con un mayor porcentaje de efectos indeseables.

* Es frecuente el uso inadecuado del término potencia en reemplazo del término eficacia. Potencia solo indica la cantidad de droga necesaria para producir un efecto determinado, lo cual no tiene ninguna ventaja. La hidroclorotiazida es 10 veces más potente que la clorotiazida y 50 mg de la primera equivalen a 500 mg de la segunda, pero ambas son igualmente efectivas.

Estas drogas, en general, son bien toleradas. Sin embargo, se puede presentar hipopotasemia, hiperuricemia e hiperglicemia. Esta última ocurre sobre todo en sujetos con diabetes mellitus latente o preexistente. La diabetes no constituye una contraindicación para el uso de diuréticos, solo es necesario tener precaución y reajustar las dosis de la medicación antidiabética.

La hiperuricemia puede desencadenar un ataque agudo de gota, que puede prevenirse utilizando probenecid o allopurinol. La hipopotasemia es una complicación frecuente y si se presentan síntomas o signos atribuibles a ella, debe ser corregida mediante la administración de una dieta rica en potasio, dando suplementos de potasio preferiblemente en la forma de cloruro (solución al 10%) o combinando la tiazida con un diurético que ahorre potasio (espironolactona, triamterene o amiloride). Esta combinación de diuréticos puede producir un efecto antihipertensor mayor²¹, a más de corregir la hipocalemia. No es necesario suministrar, de rutina, suplementos de potasio en todo individuo que recibe tiazidas. Se ha demostrado que unos pacientes no retienen los suplementos de potasio administrado²². Si las medidas dietéticas no corrigen la hipocalemia, los suplementos de potasio deben ser administrados en forma líquida en la cantidad de 60 mEq de KCl por día²³. El potasio en grageas entéricas y los diuréticos que contienen potasio deben evitarse porque las sales cristalinas de potasio producen irritación y hemorragias del intestino delgado. Estas últimas preparaciones han sido retiradas del mercado de los Estados Unidos²⁴. Si a más de las tiazidas el paciente recibe digital, que también produce hipocalemia, mayor atención debe prestarse al balance de potasio y asegurarse de que ingiere suficiente potasio, no necesariamente en la forma de suplementos, porque la hipocalemia aumenta la toxicidad de la digital.

Otros efectos indeseables producidos por las tiazidas, pero con mucha menor frecuencia incluyen discrasias sanguíneas, fotosensibilización y aún más raramente pancreatitis y hepatitis colestática. También se han descrito complicaciones pulmonares severas²⁵.

Las tiazidas inicialmente producen un aumento en la excreción de sodio con reducción en el volumen plasmático y caída de la presión arterial. Más tarde el volumen plasmático regresa a lo normal pero la presión arterial permanece baja. Esto indica un efecto antihipertensor directo sobre la resistencia vascular periférica. Aun cuando el mecanismo exacto todavía no se ha comprobado, se ha sugerido que se debe a una alteración en la concentración de electrolitos en la pared del músculo liso vascular de las arteriolas, que correlaciona muy bien con la respuesta muscular producida por influencias vasoconstrictoras neurógenas y humorales²⁶.

Los diuréticos aumentan la renina (actividad de la renina plasmática) inmediatamente después de su administración^{16,27}. El efecto tardío aún no se conoce ni tampoco se sabe qué le pasa a la renina cuando se combina un diurético con una droga que la inhiba.

Las tiazidas producen un mejor efecto antihipertensor si su

uso se asocia con una dieta que contenga menos de 5 g diarios de sal y si se administran con la frecuencia necesaria para mantener un efecto terapéutico durante las 24 horas del día, pues parece que su efectividad está relacionada con un estado de depleción moderada de sodio¹⁰.

RESERPINA

A menos que se trate de un paciente ulceroso o deprimido en quien está contraindicada, la reserpina puede escogerse como medicamento para combinar a un diurético, cuando la hipertensión no ha sido controlada por esta última droga y el costo es un factor importante. Las ventajas son su bajo precio (la más barata de todas las drogas antihipertensivas), su efectividad y la conveniencia de administrarla una sola vez al día debido a su larga duración de acción. Sus efectos indeseables son frecuentes. Esto es cierto para cualquiera de los otros alcaloides de la rawolfia. Alrededor del 60% de los hipertensos responden a la combinación diurético-reserpina.

La reserpina al actuar en el sistema nervioso central y en la periferia produce una disminución del tono simpático y determina un predominio parasimpático. Esto resulta en bradicardia, disminución de la resistencia vascular periférica y reducción de la presión arterial. La actividad simpática es inhibida por acción directa sobre el hipotálamo y los centros cardiovasculares del bulbo. En el cerebro se produce depleción de catecolaminas y serotonina observaciones que pueden explicar la sedación y efecto tranquilizante producido por la reserpina. Los depósitos del neurotransmisor simpático en las terminaciones nerviosas adrenérgicas son depletados, produciéndose como resultado de esto una interferencia en el proceso de neurotransmisión adrenérgica. El efecto antihipertensor producido por la reserpina es el resultado de la disminución del tono vascular simpático, consecuencia de los efectos farmacológicos tanto centrales como periféricos. Parece ser que los últimos son cuantitativamente más importantes. Los reflejos cardiovasculares en el hombre son tan solo ligeramente afectados a las dosis terapéuticas y la hipotensión postural sintomática no es muy frecuente.

Los efectos indeseables son el resultado de las acciones farmacológicas en varios órganos. Estos son: congestión y sequedad de la mucosa nasal, alteraciones visuales, bradicardia, diarrea, aumento de la acidez gástrica con formación de úlcera péptica. Las alteraciones del sistema nervioso central incluyen: mareos, sueños bizarros, depresión, pérdida de la libido y alteraciones en la eyaculación. El efecto sedativo es muy variable y debe advertirse a todo paciente la posibilidad de una depresión severa acompañada de tendencias suicidas, fenómeno no predecible ni en términos de dosis, ni en términos de duración del tratamiento. Muy rara vez puede presentarse rigidez parkinsoniana.

La depresión severa ocurre predominantemente en profesionales con actividades sedentarias tales como: médicos, abogados, profesores, hombres de negocios¹⁰. Es necesario informar al enfermo que si experimenta cambios en el ritmo del sueño, caracterizados por despertarse muy temprano sin poder volver a dormir (lo que es una manifes-

tación precoz) o si se deprime sin causa aparente, debe suspender la droga. La suspensión de la reserpina debe hacerse rápidamente porque una depresión severa una vez establecida puede persistir por meses después de haber descontinuado la droga. Por el contrario si el paciente se queja de letargia moderada pero no está deprimido y la presión arterial está bien controlada, debe ser estimulado para que continúe el tratamiento. La reserpina produce aumento de peso porque aumenta el apetito. Además como retiene sodio y agua, ocasionalmente pueden resultar edemas. Por esta razón la reserpina no debe usarse sola sino combinada a un diurético.

La dosis oral de reserpina varía entre 0.1-1 mg. siendo la más usual la de 0.25 mg una vez al día. El máximo efecto se observa a los 7 ó 10 días y sus efectos persisten mínimo por 2 semanas.

Se pueden usar las dosis grandes de reserpina intramuscular (1 a 5 mg) para el tratamiento de crisis hipertensivas, observándose el efecto inicial a los 35-90 minutos y el máximo a las 3-4 horas. Debe esperarse por lo menos 2 horas antes de dar una segunda dosis. Este lento comienzo y la larga duración de acción después de suspender el tratamiento, son inconvenientes en casos de emergencias hipertensivas y hacen que se prefieran otras drogas. Como ocasionalmente se presenta una respuesta excesiva a estas dosis parenterales, se aconseja dar una dosis baja de prueba (0.25 mg) con el propósito de evaluar la sensibilidad del paciente.

La reserpina puede reducir el efecto terapéutico de la levodopa y si se administra después de un inhibidor de la MAO, puede producir excitación e hipertensión. Debe tenerse precaución si se usa reserpina y antidepresores tricíclicos por el peligro de que se presente un estado maniaco, o se disminuya la efectividad antihipertensora de la reserpina. El uso concomitante de reserpina y digital aumenta la posibilidad de arritmias cardíacas. El alcohol potencia los efectos de la reserpina.

HIDRALAZINA

Nunca debe utilizarse como droga única en el tratamiento de la hipertensión arterial. Su efecto farmacológico es principalmente el resultado de una acción relajante directa sobre el músculo liso vascular de las arteriolas que disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial tanto en posición supina como erecta. Otras acciones conocidas pero cuantitativamente mucho menos importantes para la producción de su efecto antihipertensor son: acción periférica bloqueadora alfa adrenérgica, acción central inhibidora del tono vascular simpático y un antagonismo no específico de sustancias presoras endógenas.

La disminución de la resistencia vascular particularmente en los territorios esplácnico y renal, es captada por los presorreceptores desencadenando una estimulación simpática refleja que se manifiesta como una taquicardia indeseable y aumento del volumen minuto cardíaco. Consecuentemente el flujo sanguíneo renal no disminuye. Esto es una ventaja sobre otros antihipertensores, con la excepción de metil-

dopa y clonidina que tampoco afectan el flujo renal. Sin embargo la hidralazina aumenta la renina mientras que la metildopa y la clonidina la disminuyen^{16,28}. Otra ventaja que puede tener la hidralazina es su efecto reductor del colesterol²⁹, por un mecanismo aún no aclarado. La estimulación cardíaca refleja, además de contrarrestar parcialmente el efecto antihipertensor, puede provocar ataques anginosos y cambios electrocardiográficos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria. Por lo tanto la hidralazina debe asociarse con una droga antihipertensora que inhiba la actividad simpática tal como reserpina, guanetidina o propranolol. En estas combinaciones hay amplia evidencia clínica sobre su efectividad antihipertensora y su eficacia para balancear favorablemente los efectos cardíacos. En teoría la hidralazina también se podría asociar con otras medicaciones que inhiben la función simpática, tales como metildopa, clonidina o debrisoquina, pero aún no existen datos clínicos que respalden esta proposición. La hidralazina no debe usarse en pacientes con aneurisma de la aorta porque el aumento de la fuerza de contracción miocárdica impone una carga adicional.

Los efectos indeseables más frecuentemente producidos por la hidralazina incluyen cefalea, palpitaciones, anorexia, náuseas y diarrea. La congestión nasal, las parestesias y los episodios psicóticos agudos son menos frecuentes. La droga debe suspenderse si aparece fiebre producida por la hidralazina, urticaria o evidencia de depresión de la médula ósea. Como muchos otros agentes antihipertensores, la hidralazina puede producir retención de sodio y disminuir el volumen urinario, especialmente cuando el efecto antihipertensor es muy marcado o cuando el paciente tiene alguna alteración en la función renal. La administración durante tiempo prolongado en dosis mayores de 200 mg diarios puede producir un síndrome indistinguible del lupus eritematoso diseminado¹⁵. Esta reacción generalmente regresa después de descontinuar la droga, sin embargo las reacciones severas pueden requerir la administración de corticoides. Se ha observado que los pacientes que desarrollan lupus sin considerar su etiología, son acetiladores lentos genéticamente determinados^{30,31}. Investigar la rapidez de acetilación, es una prueba de laboratorio relativamente sencilla, que debería hacerse de rutina en todo enfermo a quien se le piensa prescribir tratamiento prolongado con hidralazina u otras drogas como fenelzina³², isoniazida³³ y rifampicina³⁴, algunos de cuyos efectos o fenómenos tóxicos se han demostrado que ocurren en acetiladores lentos. La hidralazina está contraindicada en pacientes con úlcera péptica porque, debido a una acción histaminérgica, es un potente estimulador de la acidez gástrica y puede producir hemorragia gástrica.

La hidralazina puede utilizarse combinada a otra droga antihipertensora comenzando con dosis de 40 mg diarios divididos en 4 tomas y aumentarse progresivamente hasta obtener el efecto deseado o hasta que se desarrollen efectos indeseables.

La dosis usual oral oscila entre 100 y 400 mg diarios. Las dosis parenterales (intramuscular o intravenosa) de 20 a 40

mg, repetidas si es necesario cada 4 horas, son efectivas para disminuir rápidamente la presión arterial en casos de emergencias hipertensivas.

GUANETIDINA

Es una droga antihipertensora muy efectiva, difícil de manejar y generalmente reservada para casos de hipertensión severa. Su absorción por vía oral es satisfactoria pero, a diferencia de la reserpina no penetra al sistema nervioso central.

Su efecto antihipertensor es el resultado de una inhibición periférica del sistema simpático a nivel de las fibras postganglionares, producida por varios mecanismos: a) Bloquea la conducción selectivamente en la región preterminal e impide la liberación del neurotransmisor. Esta acción es semejante a la producida por el bretilio (no usado hoy en día) y a la debrisoquina. b) Produce depleción de norepinefrina en las vesículas adrenérgicas del terminal simpático, acción semejante a la reserpina. c) Impide la captación del neurotransmisor. La guanetidina y las catecolaminas comparten el mismo mecanismo de transporte activo en el terminal simpático. La acumulación de la guanetidina en los sitios normalmente ocupados por norepinefrina, disminuye la cantidad del neurotransmisor disponible. Su administración intravenosa libera norepinefrina y produce hipertensión. Por esto nunca se usa por vía parenteral. Aún su administración oral, por la misma causa, puede ser muy peligrosa en casos de feocromocitoma.

Los efectos por vía oral se notan a los 3-4 días. Debe comenzarse con dosis pequeñas de 10 mg y administrarse una sola vez al día debido a su larga duración de acción. Las dosis deben aumentarse progresivamente cada semana hasta obtener el efecto deseado. Generalmente se necesitan dosis que oscilan entre 25 y 150 mg (40 mg/día como promedio), pero algunos pocos pacientes requieren hasta 500 mg al día. Se necesitan dosis menores cuando se asocia a un diurético. Esta es la manera racional de usarla porque la guanetidina también retiene sodio y el uso concomitante del diurético obvia este problema. Ocasionalmente se encuentran pacientes con hipertensión severa que resisten a la guanetidina. Esto parece deberse no a problemas de absorción, sino a un bloqueo adrenérgico que ha sido demostrado¹⁵. La adición de un bloqueador adrenérgico como la fenoxibenzamina por vía oral, en dosis pequeñas que no producen efectos indeseables, forma una combinación antihipertensora altamente efectiva³⁵.

La guanetidina disminuye la frecuencia cardíaca y el volumen minuto, resultado de la inhibición periférica de las fibras simpáticas cardíacas. La disminución del volumen minuto contribuye a su acción antihipertensora. Puede presentarse una disminución del flujo renal, factor que debe considerarse en casos de insuficiencia renal. Aun cuando la presión arterial disminuye algo en posición supina, su marcado efecto antihipertensor depende en gran parte de la caída tensional que ocurre cuando el paciente adopta la posición erecta. La hipotensión postural es un fenómeno constante que a veces se hace sintomático,

acompañándose de mareos e inclusive pérdida del conocimiento. Esto constituye la principal complicación de la terapia con guanetidina y en ocasiones obliga a suspender la droga. La hipotensión ortostática es más marcada en la mañana después de levantarse, aumenta con el ejercicio, los cambios de temperatura y el consumo de alcohol. Otros efectos indeseables que casi siempre se pueden controlar disminuyendo la dosis, son: debilidad y fatiga, inhibición de la eyaculación en 60% de los enfermos (generalmente no produce impotencia sexual), náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea. Los síntomas gastrointestinales pueden corregirse con anticolinérgicos en quienes no exista contraindicación para el uso de la atropina. Sin embargo, la guanetidina debe evitarse en pacientes con úlcera péptica.

Los antidepresores tricíclicos tales como imipramina, desipramina, doxepín, nortriptilina, amitriptilina, inhiben el mecanismo del transporte activo del terminal simpático que vuelve a captar la noradrenalina. Este mecanismo es el mismo que capta la guanetidina. Al bloquear el transporte activo, los antidepresores tricíclicos impiden el efecto antihipertensor de la guanetidina. Los inhibidores de la MAO también lo hacen pero a menor escala.

La reducción de la presión arterial producida por la guanetidina es invertida por la anfetamina, efedrina, metilfenidato y otras drogas relacionadas que liberan catecolaminas, tales como el anorexigénico dietilpropión.

METILDOPA

Es una droga que disminuye la presión arterial principalmente por inhibición central del tono simpático, con poca o ninguna alteración de los reflejos cardiovasculares.

La metildopa inhibe competitivamente la enzima dopadecarboxilasa que cataliza la conversión de dopa a dopamina, el precursor inmediato de la norepinefrina. En las dosis usadas clínicamente no produce interferencia en la biosíntesis de norepinefrina. La inhibición de la dopadecarboxilasa no explica su efecto antihipertensor, ya que otras sustancias que inhiben la misma enzima, no poseen efecto antihipertensor. Una vez absorbida, la metildopa es metabolizada a alfametildopamina y luego a alfametilnorepinefrina. Este último compuesto desplaza estequiométricamente buena parte de la norepinefrina del terminal simpático. Después de la administración continua de metildopa, el impulso simpático libera una mezcla de norepinefrina y del transmisor falso, alfametilnorepinefrina³⁶. Se pensó que si el transmisor falso era menos potente, la actividad simpática produciría menos vasoconstricción. Esto se conoce como la teoría de los falsos transmisores postulada para explicar el efecto antihipertensor de alfametildopa³⁷. Varios estudios han demostrado que en cantidades pequeñas, tales como las liberadas por el estímulo simpático, la norepinefrina y la alfametilnorepinefrina son equipotentes^{38,39}. Esto invalida la teoría de los falsos transmisores que se basa en la menor potencia del falso transmisor. Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con metildopa no altera la respuesta presora producida por la oclusión carotídea⁴⁰, ni la inducida por estimulación

eléctrica de los centros presores bulbares⁴¹. Además en varias publicaciones se señala una acción central de la metildopa^{42,43}. Una evaluación total de los datos experimentales disponibles indica que la metildopa ejerce su efecto antihipertensor principalmente por una acción en el sistema nervioso central. Su sitio de acción está localizado por encima del bulbo, en donde produce una inhibición de la actividad simpática responsable por su efecto antihipertensor. Otras dos acciones de la metildopa, quizás cuantitativamente menores pero que contribuyen por lo menos en parte a su acción antihipertensora, son la inhibición de la renina⁴⁴, y un posible efecto directo sobre la resistencia vascular periférica⁴⁰.

La caída de la presión arterial producida por metildopa es el resultado de una disminución de la resistencia vascular periférica, sin mayor efecto sobre la frecuencia cardíaca ni sobre el volumen minuto. El flujo renal y la filtración glomerular se mantienen. Esta última propiedad de la metildopa, compartida únicamente por hidralazina y clonidina, la hace una droga de elección en hipertensos con falla renal. Aun cuando su efecto antihipertensor es mayor en posición erecta, la presión arterial es también reducida en posición supina.

El efecto indeseable más frecuente es la sedación, que generalmente disminuye o desaparece al continuar el tratamiento. Como con los otros antihipertensores se produce retención de sodio, por lo cual debe combinarse con un diurético. Además, si se usa sola se presenta frecuentemente tolerancia, posiblemente debida al desarrollo de supersensibilidad⁴¹.

También pueden presentarse, sequedad de la boca, congestión nasal, síntomas gastrointestinales, agrandamiento de los senos y ocasionalmente lactación en mujeres no embarazadas. La hipotensión ortostática sintomática ocurre menos frecuentemente que con guanetidina. Además se ha descrito un estado febril clínicamente semejante a un resfriado, que puede asociarse con daño hepatocelular. Entre 10% y 40% de los pacientes que reciben metildopa presentan prueba de Coombs positiva, pero como muy pocos, alrededor del 1%, desarrollan anemia hemolítica no se justifica ordenar rutinariamente la prueba de Coombs. Si aparece anemia hemolítica, la suspensión del tratamiento la corrige, aun cuando la prueba de Coombs puede permanecer positiva por varios meses. Determinar la hemoglobina y los glóbulos rojos periódicamente son suficientes para descartar la anemia. También se han descrito lesiones de piel, pérdida de la libido e impotencia.

La absorción oral de metildopa es del 26% al 74% de la cantidad administrada. Por esto existe gran variabilidad en la respuesta, pues solo responden del 50% al 70% de los pacientes hipertensos. La dosis efectiva promedio es de 500 - 1.500 mg/día. Dosis superiores a 3 g diarios no producen mayores acciones. Los efectos son relativamente cortos y debe administrarse 3 a 4 veces al día. Si la función renal es normal, la droga se elimina completamente del organismo en 48 horas. La interacción entre metildopa y levodopa es materia de controversia. Según unos informes la metildopa puede antagonizar los efectos antiparkinsonianos de la

levodopa. Otros indican que el uso simultáneo de levodopa y metildopa produce un mejor control de la presión arterial, en pacientes parkinsonianos, que cuando se usa solamente metildopa⁴⁵. La metildopa potencia el efecto antihipertensor del propranolol y el de la guanetidina en posición erecta.

PROPRANOLOL

Como agentes antihipertensores se han encontrado efectivos varios bloqueadores adrenérgicos de los receptores beta. Se dispone ya de varios bloqueadores cardioselectivos que actúan sobre los receptores beta 1, y de otros que no actúan sobre el corazón sino que específicamente bloquean los receptores adrenérgicos beta 2 como los bronquiales, pero la mayor parte de ellos están aún bajo investigación clínica. El propranolol y luego el prindolol son los más estudiados como antihipertensores. Discutiremos en detalle el propranolol.

El propranolol bloquea los receptores adrenérgicos beta 1 y 2. Entre sus varias aplicaciones terapéuticas conocidas está su acción antihipertensora caracterizada principalmente por la ausencia de las hipotensiones ortostáticas, en clima caliente¹⁵ y la del ejercicio.

A diferencia de otros antihipertensores, el propranolol no produce expansión del volumen plasmático, pues inclusive lo disminuye en algunos pacientes hipertensos⁴⁷; disminuye el volumen minuto cardíaco¹⁵ e inhibe la renina⁴⁶; acciones que, por lo menos parcialmente, deben contribuir a la reducción en la presión arterial. Sin embargo su efecto antihipertensor se debe principalmente a una reducción de la resistencia vascular periférica, por un mecanismo aún en estudio. Los datos experimentales sugieren que esto se debe a una acción sobre neuronas adrenérgicas del sistema nervioso central que disminuye la actividad simpática periférica. Se ha propuesto también que los presorreceptores son gradualmente condicionados para regular la presión arterial a un nivel más bajo, por las respuestas presoras disminuidas acompañadas de un volumen minuto bajo. Cualesquiera que sean sus mecanismos básicos de acción, el efecto antihipertensor del propranolol depende finalmente de alguna readaptación, después de un aumento inicial, de la resistencia vascular periférica a una reducción prolongada en el volumen minuto⁴⁸.

El propranolol es una droga relativamente libre de efectos indeseables, si se observan ciertas precauciones. Está contraindicado en: 1) Falla cardíaca congestiva. 2) Asma o enfermedad pulmonar crónica obstructiva, ya que puede aumentar la resistencia de las vías respiratorias y puede agravar o producir broncoespasmos. 3) Alteraciones de la conducción aurículoventricular porque puede potenciar el bloqueo aurículoventricular. 4) Bradicardia marcada. 5) Hipotensión marcada. 6) Acidosis metabólica (insuficiencia renal o diabetes mal tratada). Los casos de insuficiencia cardíaca congestiva controlada, las bronconeumopatías crónicas de fondo no asmático y la diabetes mellitus, son contraindicaciones relativas. Los otros efectos indeseables son mínimos: náuseas, diarrea, fatiga, sueños

molestos, depresión y muy raramente alucinaciones. Se han descrito erupciones en la piel, parestesias, trombocitopenia y aumento de la sensibilidad al frío, posiblemente debida a disminución del flujo sanguíneo periférico.

La máxima respuesta antihipertensora se observa en 6-8 semanas y las dosis efectivas promedio son alrededor de 400 mg diarios divididos en 3-4 tomas. Debe comenzarse con dosis bajas de 40 mg/día y aumentar semanalmente hasta encontrar la dosis óptima o hasta cuando la frecuencia cardíaca alcance 50/minuto. En algunos casos es necesario llegar hasta 2.000 mg diarios.

El propranolol es una droga costosa pero útil y efectiva, cuando se usa en dosis suficientes, en todo tipo de hipertensión arterial, especialmente en aquellos asociados con un volumen minuto elevado tales como hipertensión lábil, renovascular y algunos casos de hipertensión esencial. Además es la droga de elección en casos de hipertensión del estado circulatorio hiperdinámico beta adrenérgico que es debida al aumento en la capacidad de respuesta de los receptores adrenérgicos beta⁴⁹, y en todos aquellos casos de hipertensión asociados a daño cerebrovascular, enfermedades del oído o edad avanzada, cuando la hipotensión postural sintomática constituye un problema para el paciente. También es útil en los pacientes con angina de pecho. En la mayor parte de hombres hipertensos no interfiere con la función sexual. Se puede combinar ventajosamente con otras drogas tales como: diuréticos, metildopa, guanetidina, debrisoquina e hidralazina. Por otro lado, en los pocos casos de hipertensos resistentes al tratamiento múltiple, o en quienes los efectos indeseables no han permitido un control adecuado de la presión arterial, el uso de propranolol con frecuencia soluciona el problema. El propranolol administrado como terapia única, controla entre 45% y 65% de los hipertensos que estaban siendo tratados con otras drogas antihipertensoras. Si se asocia a un diurético y se usa en dosis hasta de 2.000 mg diarios, controla alrededor del 90% de los hipertensos⁵⁰.

El uso simultáneo de propranolol y reserpina puede resultar en un bloqueo simpático excesivo. El propranolol puede aumentar el efecto hipoglicemiante de la insulina por la interferencia que produce con la glicogenolisis inducida por las catecolaminas.

CLONIDINA

Es la droga antihipertensora oral más potente entre las usadas en la actualidad. Es costosa, pero efectiva y útil en ciertos tipos de hipertensión especialmente si se combina con un diurético, u otra droga antihipertensora. Su efectividad y fenómenos indeseables son semejantes a los producidos por la metildopa.

Si se administra por vía intravenosa produce un breve efecto hipertensor resultado de la estimulación directa de los receptores adrenérgicos alfa, razón por la cual no se usa clínicamente por esta vía. Cuando se administra por vía oral se observa una caída en la presión arterial, sin la respuesta presora inicial. Tanto la resistencia vascular periférica como

el volumen minuto disminuyen y hay bradicardia asociada. El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular se conservan durante el tratamiento prolongado con clonidina.

El efecto antihipertensor producido por la clonidina se debe principalmente a inhibición de la actividad simpática a nivel central^{15,51} posiblemente por encima de los centros cardiovasculares del bulbo, sin originar una alteración marcada de los reflejos cardiovasculares. La reducción en el retorno venoso al corazón, secundaria a una dilatación, venosa, también parece que ayuda a disminuir el volumen minuto⁵². El efecto inhibitor de la renina también puede ser importante en la acción antihipertensora²⁸.

Como con otras drogas antihipertensoras hay retención de sodio, razón por la cual la clonidina debe asociarse a un diurético. Debe tenerse precaución en pacientes con falla cardíaca congestiva por su efecto sobre el volumen minuto. La hipotensión ortostática producida por la clonidina parece ser insignificante, rara vez se hace sintomática y tiende a desaparecer cuando se continúa la terapia. El único efecto indeseable serio, descrito hasta el momento, es la aparición de una crisis hipertensiva al suspender bruscamente la droga⁵³. Otros menos importantes son sequedad de la boca, sedación y constipación cuya frecuencia puede disminuirse si se inicia el tratamiento con dosis pequeñas y se aumentan progresivamente.

Las dosis efectivas de clonidina son en promedio de 500 a 1.200 microgramos al día (4-8 tabletas) pero pueden variar entre 450 y 3.600 microgramos. Sus efectos duran de 6 a 8 horas y debe administrarse 3-4 veces al día. Si se combina con un diurético la dosis diaria de clonidina puede mantenerse generalmente por debajo de 1.200 microgramos diarios.

El efecto antihipertensor de la clonidina es antagonizado por los antidepressores tricíclicos, como la desipramina. Esta interacción ocurre en el sistema nervioso central⁵⁴. Estudios preliminares sugieren que no es racional combinar clonidina con bloqueadores adrenérgicos beta⁵⁵.

DEBRISOQUINA

Es el antihipertensor más nuevo que tenemos en el mercado. Parece ser tan efectivo como los demás, pero aparentemente su efecto antihipertensor está acompañado de menos efectos indeseables.

La debrisoquina produce un bloqueo simpático postganglionar, localizado específicamente en la región preterminal sin producir depleción del neurotransmisor^{56,57}. Esta interrupción en la conducción simpática (semejante a la producida por el bretilio), impide la liberación del neurotransmisor y disminuye la resistencia vascular periférica. Además inhibe la monoaminoxidasa.

El efecto de una sola dosis oral dura de 8 a 12 horas, por tanto puede administrarse 2 a 3 veces al día. El rango de dosis oscila entre 20 y 240 mg diarios.

La hipotensión postural parece ser menor que con la

guanetidina^{56,57}. El fenómeno de tolerancia se ha descrito, y parece ser más efectiva si se asocia a un diurético. La adición de debrisoquina a la terapia con clortalidona-reserpina parece ser útil⁵⁸. Se ha descrito pérdida de la eyaculación en algunos pocos pacientes, fatigabilidad, diarrea y en general efectos indeseables semejantes a los de la guanetidina pero menos marcados. Se ha reportado que la interacción con fenilefrina o queso (que contiene tiramina) produce hipertensión. La indicación exacta del debrisoquin en la terapia antihipertensora requiere aún más experiencia; pero hasta el momento parece ser una droga antihipertensora útil.

NITROPRUSIATO DE SODIO

Es la droga de elección para el tratamiento de las emergencias hipertensivas, en todos aquellos casos en que se necesita una reducción inmediata de la presión arterial, cualquiera que sea su etiología. Es una droga efectiva, atóxica y barata⁵⁹. La razón por la cual no se usa con mayor frecuencia es la de no encontrarse disponible en el mercado, lista para su aplicación intravenosa y la de no ser efectiva por vía oral. Sin embargo su preparación es sencilla y ya se encuentra disponible en nuestro Hospital.

El nitroprusiato de sodio reduce la presión arterial actuando directamente sobre el músculo liso vascular de las arteriolas, acción que resulta en vasodilatación pre y post-capilar con disminución de la resistencia vascular periférica y del volumen minuto; y aumento reflejo de la frecuencia cardíaca⁶⁰.

La droga produce un efecto inmediato de corta duración, por lo que es necesario administrarla por medio de una infusión intravenosa controlada rigurosamente. El médico, o una enfermera muy bien entrenada, debe estar presente durante la infusión para regular la dosis y tomar la presión

arterial por lo menos cada 5-10 minutos. Para su administración, la droga debe prepararse fresca.

Se hace una solución que contenga 60 mg en 25 ml bajo condiciones asépticas. Esta solución se disuelve en un litro de solución salina o dextrosa al 5% en agua (60 microgramos/ml) y usando un equipo pediátrico preferiblemente, para tener un mayor control, se administra por medio de un goteo intravenoso estrictamente controlado. Se puede comenzar con 5-10 gotas por minuto y aumentar según la respuesta. En promedio se requieren 50 microgramos por minuto. El efecto antihipertensor es inmediato y cesa cuando se suspende la infusión. En algunos casos es conveniente comenzar simultáneamente la administración de otro antihipertensor por vía oral, para suspender el nitroprusiato lo más pronto posible y continuar controlando al paciente con otras drogas.

El nitroprusiato es virtualmente atóxico, si se usa por períodos cortos. En períodos hasta de 48 horas no se ha observado ninguna toxicidad⁶¹. Si la droga se administra por períodos largos pueden presentarse efectos tóxicos resultado del tiocianato acumulado en el organismo, al cual es convertido el nitroprusiato.

DIAZOXIDE

Es una tiazida sin efecto diurético que parece ser de utilidad en crisis hipertensivas. Actuando directamente sobre el músculo liso vascular, disminuye la presión arterial. Este efecto no se acompaña de una disminución del volumen minuto cardíaco, pero el flujo renal y la excreción urinaria disminuyen y hay aumento en la retención de sodio^{62,63}.

La dosis promedio es de 300 mg administrados rápidamente por vía intravenosa sin diluir, y en un período de 10-15 segundos⁶³.

NOMBRES GENERICOS y los equivalentes comerciales de drogas mencionadas en el texto.

AMITRIPTILINA	= Tryptanol	DESIPRAMINA	= Pertofran
ANFETAMINA	= Benzedrina	DIETILPROPION	= Tenuate
CLONIDINA	= Catapresán	DOXEPIN	= Siquance
CLORTALIDONA	= Higrotón	ESPIRONOLACTONA	= Aldactone-A
DEBRISOQUINA	= Declinax	FENELZINA	= Nardil
FUROSEMIDA	= Lasix	METILFENIDATO	= Ritalina
GUANETIDINA	= Ismelín	NORTRIPTILINA	= Aventyl
HIDRALAZINA	= Apresolina	PRINDOLOL	= Visken
HIDROCLOROTIAZIDA	= Diclotride	PROPRANOLOL	= Inderal
IMIPRAMINA	= Tofranil	RESERPINA	= Serpasol
LEVODOPA	= Larodopa	RIFAMPICINA	= Rifadín
ESPIRONOLACTONA 25 mg	ISOBUTILHIDROCLOROTIAZIDA 2.5 mg	= Aldazida	
AMILORIDE 5 mg.	+ HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg.	= Moduretic	

Los efectos indeseables incluyen hiperglicemia transitoria y ocasionalmente anomalías electrocardiográficas sugestivas de la insuficiencia coronaria. El diazoxide no debe administrarse por períodos largos debido a sus efectos metabólicos transitorios: hiperglicemia, edema; e hirsutismo. Esta droga aún no se encuentra disponible en Colombia.

SUMMARY

Arterial hypertension should be treated effectively with one or more of the antihypertensive drugs available today. Effective treatment means a satisfactory control of blood pressure with a minimum of side effects. Treatment must be individualized.

One of the thiazides is generally given as the first drug to initiate reduction of arterial blood pressure. Additions should be made one at a time, and sufficient time allowed for evaluation of dosage increments. The combined drugs should act by different mechanisms. In some patients several different combinations may be tried before an adequate balance between an effective reduction in blood pressure and side effects is achieved. Fixed-dose combinations of antihypertensive drugs should be avoided in initiating therapy.

General principles of treatment are given. The mechanism and site of action, side effects, dosages and drug interactions are briefly discussed.

REFERENCIAS

1. Bianco M.: Estudio de la prevalencia de hipertensión arterial y cardiomegalia en el Departamento del Valle del Cauca. Tesis de Grado Dpto. de Medicina Social de la Universidad del Valle, Junio 1968.
2. Correa, P.: Pathology of heart disease of undetermined etiology which occurs in Cali, Colombia. *Am Heart J* 66: 95-102, 1963.
3. Vet. Adm. Cooperative St. Group on Antihypertensive Agents: I. Effects of treatment on morbidity: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115-129 mmHg *JAMA* 282: 1028, 1967. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213: 1143, 1970. III. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. *Circulation* 44: 991-1004, 1972.
4. Hypertension St. Group of Int. Comm. for Heart dis Resources.: Guidelines for the detection, diagnosis, and management of hypertensive populations. *Circulation* 44: A-263, 1971.
5. Barker, L.R. y Echeverry, O.: Manejo de la hipertensión arterial en la Consulta Externa del Hospital Universitario del Valle. Cali. *Acta Med Valle* 5 : 35-38, 1974.
6. Tobian, L.: A viewpoint concerning the enigma of hypertension. *Am J Medicine* 52: 595-605, 1972.
7. Pickering, G.: Hypertension. *Am J Medicine* 52: 570-583, 1972.
8. Smirk, F.H.: The prognosis of untreated and of treated hypertension and advantages of early treatment. *Am Heart J* 83: 825-840, 1972.
9. Frohlich, E.D.: Hypertension 1973: Treatment-why and how.

Ann Int Medicine 78: 717-723, 1973.

10. Freis, E.D.: The treatment of hypertension. Why, when and how. *Am J Medicine* 52: 664-671, 1972.
11. Chiang, B.N., Perlman, L.V. y Epstein, F.H.: Overweight and hypertension. *Circulation* 39: 403-421, 1969.
12. Hanson, J.S. y Nedde, W.H.: Preliminary observations on physical training for hypertensive males. *Circulation Res* (Supp I to Vol 26-27): I-49-I-53, 1970.
13. Kiveloff, B. y Huber, O.: Brief maximal isometric exercise in hypertension. *J Am Geriatrics Soc* 19 : 1006-1012, 1971.
14. Benson, H. y Wallace, B.K.: Decreased blood pressure in hypertensive subjects who practiced meditation. *Circulation* (Supp II to Vol 45-46): II-130, 1972.
15. Page, L.B. y Sidd, J.J.: Medical management of primary hypertension. *New Eng J Med* 287: 1018, 1972.
16. Laragh, J.H., Baer, L. y Brunner, H.R.: Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Medicine* 52: 633, 1972.
17. Frohlich, E.D.: Mechanism of beta-blockade hypertension. *N Eng J Med* 287: 1247-1248, 1972.
18. Howard, J. y Tiedeman, G.: The relative effectiveness of antihypertensive drugs in Caucasians and negroes. *Pharmacol Therap* 8: 502-520, 1967.
19. Mroczek, W.J., Davidov, M. y Finnerty, F.A.: Large dose furosemide therapy for hypertension. *Cardiology* 33: 546-549, 1974.
20. Veterans Adm. Coop. Study on Antihypertensive Agents. A double blind control study of antihypertensive agents. *Arch Intern Med* 106: 81, 1960. 110: 222, 1962; 110: 230, 1962.
21. Hollander, W. y Wiekens, R.W.: The pharmacology and clinical use of rauwolfia, hydralazine, thiazides and aldosterone antagonists in arterial hypertension. *Prog Cardiovas Dis* 8: 291, 1966.
22. Down, P.F., Polak, A. y Rao, R.: Fate of potassium supplements in six outpatients receiving long-term diuretics for edematous disease *Lancet* 2: 722, 1972.
23. Schwartz, A.B. y Swartz, C.: Oral dose of liquid KCl required to reverse thiazide-induced hypokalemia. *Clin Pharmacol Therap* 14: 147, 1973.
24. Drug Efficacy study. Ineffective drugs. *FDA PAPERS*. February, 1971/13.
25. Beaudry, C. y Laplante, L.: Severe allergic pneumonitis from hydrochlorothiazide. *Ann Int Medicine* 78: 251-253, 1973.
26. Page, L.B. y Sidd, J.J.: Medical management of primary hypertension. *New Eng J. Med* 287: 1018; 287: 1074, 1972.
27. Tarazi, R.C., Dustan, H.P. y Frohlich, E.D.: Long-term-thiazide therapy in essential hypertension. *Circulation* 41: 709-717, 1970.
28. Hokfelt, B., Hedeland, H. y Dymling, J.: The influence of catapres on catecholamines, renin and aldosterone in man. In *Catapres in Hypertension*. Ed. ME Conolly, p.p. 85-98. Butterworth & Co. Publishers Ltd. London, 1970.
29. Perry, H.M., Jr. y Schroeder, H.A.: Depression of cholesterol levels in human plasma following ethylenediamine tetraacetate and hydralazine. *J Chron Dis.* 2: 520-533, 1955.
30. Perry, H.M., Jr., Tan, E.M., Carmody, S. y Sakamoto, A.: Relationship of acetyltransferase activity to antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypertensive patients treated with hydralazine. *J Lab Clin Med* 76: 114, 1970.
31. Reidenberg, M.M., Drayer, D., Martin, J. Schucknecht, A. y Bello, C.T.: Hydralazine metabolism and its relationship to systemic lupus erythematosus. *Circulation* (Supp II to Vol.

- 45-46) II-210, 1972.
32. Johnstone, E.C. y Marsh, W.: Acetylator status and response to phenelzine in depressed patients. *Lancet*. I: 567, 1973.
 33. Dufour, A.P., Knight, R.A. y Harris, H.W.: Genetics of isoniazid metabolism in Caucasian, Negro, and Japanese populations. *Science* 145: 391, 1964.
 34. Lal, S., Singhal, S.N. y Burley, D.M.: Effect of rifampicin and isoniazid on liver function. *Brit Med J* 2: 148-150, 1972.
 35. Sandler, G., Leishman, A.W.D. y Humberstone, P.M.: Guanethidine resistant hypertension. *Circulation* 38: 542-551, 1968.
 36. Muscholl, E. y Maitre, L.: Release by sympathetic stimulation of alfametilnoradrenaline stored in the heart after administration of alphas-methyl-dopa. *Experientia* 19: 658-659, 1963.
 37. Day, M.D. y Rand, M.J.: A hypothesis for the mode of action of alphas-methyl-dopa in relieving hypertension. *J Pharmacol* 15: 221, 1963.
 38. Gómez, H.J. y Gómez, B.: Sobre la equipotencia de norepinefrina y alfametilnorepinefrina en relación con la acción antihipertensora de alfametil-dopa. I Congreso Nal. de Ciencias Básicas. Manizales, MARZO, 1971.
 39. Conradi, E.C., Gaffney, T.E., Fink, D.A. y Vangrow, J.S.: Reversal of sympathetic nerve blockade: A comparison of dopa, dopamine, and norepinephrine with their methylated analogues. *J Pharmacol Exp. Therap* 150: 26-33, 1965.
 40. Gómez, H.J., Mohammed, S., Gaffney, T.E. y Yard, A.C.: Effect of methyl-dopa reserpine and guanethidine on hindleg vascular resistance. *J Pharmacol Exp Therap* 160: 300-307, 1968.
 41. Gómez, B. y Gómez, H.J.: Potentiation by chronic methyl-dopa treatment of the vascular resistance responses to central sympathetic stimulation and to exogenous norepinephrine. *Pharmacol Res Comm* 2: 335-340, 1970.
 42. Henning, M.: Studies on the mode of action of alphas-methyl-dopa. *Acta Physiol Scand Supp* 322: 1-37, 1969.
 43. Gómez, H.J., Gómez, B. y Bonilla, L.J.: Effect of methyl-dopa on the neurogenic component of the arterial blood pressure. *Res Comm Chem Path and Pharmacol* 4: 373-382, 1972.
 44. Mohammed, S., Fasola, A.F., Privitera, P.J., Lipicky, R.J., Martz, B.L. y Gaffney, T.E.: Effect of methyl-dopa on plasma renin activity in man. *Cir Res* 25: 543, 1969.
 45. Gibberd, F.B. y Small, E.: Interaction between levodopa and methyl-dopa. *Brit Med J* 2: 90-91, 1973.
 46. Buhler, F.R., Laragh, J.H. y Baer, L.: Propranolol inhibition of renin secretion. *N Eng Med* 287: 1209-1214, 1972.
 47. Tarazi, R.C., Frohlich, E.D. y Dustan, H.P.: Plasma volume changes with long-term beta-adrenergic blockade. *Am Heart J* 82: 770-776, 1971.
 48. Tarazi, R.C. y Dustan, H.P.: Beta adrenergic blockade in hypertension. *Am J Cardiol* 29: 633-640, 1972.
 49. Frohlich, E.D., Tarazi, R.C. y Dustan, H.P.: Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. *Arch Int Med* 123: 1-7, 1969.
 50. Zacharias, F.J.: Propranolol in hypertension. A study of long-term therapy, 1964-1970. *Am Heart J* 83: 755-761, 1972.
 51. Bonilla, L.J. y Gómez, H.J.: Efecto de la clonidina sobre el componente neurogénico de la presión sanguínea arterial. *Acta Méd Valle* 5: 39-42, 1974.
 52. Onesti, G., Schwartz, A.B. y Kim, K.E.: Antihypertensive effect of clonidine. *Circulation Res* 28: Supp 2: 53-69, 1971.
 53. Hansson, L., Hunyor, S.N. y Julius, S.: Blood pressure crisis following withdrawal of clonidine (Catapresan), with special reference to arterial and urinary catecholamine levels, and suggestions for acute management. *Am Heart J* 85: 605-610, 1973.
 54. Van Spanning, H.W. y Van Zwieten, P.A.: The interference of tricyclic antidepressants with the central hypotensive effect of clonidine. *Eur J Pharmacol* 24: 402-404, 1973.
 55. Woodhouse, B.L. y Garvey, H.L.: Interaction of catapres and beta-adrenergic blocking drugs in experimental hypertension. *Fed Proceed* 32: 750 Abs 1973.
 56. Gent, A.E. y Bacon, A.P.C.: Debrisoquine. A hypotensive drug with minimal side-effects. *Practitioner* 198: 673-679, 1967.
 57. Kitchin, A.H. y Turner, R.W.D.: Studies on debrisoquine sulphate. *Brit Med J* 2: 728-731, 1966.
 58. Bryant, J.M., Fletcher, L. Jr., Schuartz, N., Fertig, H. y Quan, R.B.F.: The role of postganglionic sympathetic blockade in antihypertensive therapy. *JAMA* 193: 1021-1026, 1965.
 59. Fairbairn, J.F.: Drug management of hypertensive emergencies. In *Cardiovascular drug therapy*. New York Grune & Stratton, 1965, p. 68.
 60. Bhatia, S.K. y Frohlich, E.D.: Hemodynamic comparison of agents useful in hypertensive emergencies. *Am Heart J* 85: 367-373, 1973.
 61. Mani, M.K.: Nitropusside revisited. *Brit Med J* 3: 407-408, 1971.
 62. Moser, M.: Treatment of "hypertensive encephalopathy" Part II. *Am Heart J* 77: 704-706, 1962.
 63. Finnerty, F.A.: Hypertensive encephalopathy. *Am J Med* 52: 672-678, 1972.