

9  
21



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

HIPOTENSION POR FARMACOS.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN:

ALFARO YESCAS JUAN MANUEL.  
CRISTERNA MONTUFAR YURIDIA.

M.C. JIMENEZ VAZQUEZ PORFIRIO.

Asesor

10 ldo.

21 Mayo 1977.

México, D.F. 1997..



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A Dios:**

***Gracias señor por el camino que pusistes en nuestras vidas, y por la fuerza que en nosotros depositaste para recorrerlo, hoy sabemos que el camino es largo, pero que igualmente tu señor nos iluminaras con tu sabiduria.***

**A nuestros Maestros:**

***No hay mejor arte que el de compartir los conocimientos, ni mejor sentimiento que el de ser parte de la formación de cada individuo agradecemos de manera especial a cada uno de los doctores que formo parte en nuestra formación profesional.***

***A nuestros amigos y compañeros:***

***Gracias por habernos brindado su apoyo durante todo este tiempo, siempre es necesario sentir un estímulo para no caer en los momentos difíciles.***

***Dr. Porfirio Jiménez Vazquez.***

***De manera muy formal queremos agradecer sus consejos y apoyo brindados, que nos sirvieron para la elaboración de este trabajo.***

***Yuri y Juan Manuel.***

***A mis padres:***

***Gracias por haberme concebido ;  
por su apoyo y confianza para concluir  
mi formación profesional, se que no existira  
forma de agradecer una vida de lucha y  
esfuerzo, solo quiero que sepan que el logro  
alcanzado también es suyo.***

***Los quiere Yuri.***

***A mis hermanos:***

***Por su invaluable ayuda en todos  
los aspectos; mi esfuerzo fue inspirado  
en todos ustedes, que son mi mejor  
ejemplo.***

***Cariñosamente Yuri.***

***Un especial agradecimiento a:***

***Perla, Aurelio, Lupita y Roberto.***

***A mi novio:***

***Gracias por tu optimismo, comprensión,  
ayuda y amor, formamos un gran equipo.***

***Te quiere Yuri.***

***A mi tía Ma. Eugenia Montúfar:***

***Por el apoyo incondicional,  
que ayudo a lograr el mayor de  
mis propositos.***

***Yuri.***

**A mi mamá :**

*La fuerza que me diste para salir adelante la aprendí de ti, hoy te agradezco infinitamente, el haberme apoyado toda mi vida, y el haber sacrificado tanto, para mi formación profesional y personal. Recuerda que este logro es tan tuyo como mío.*

*Te quiere y admira Juan Manuel.*

**A mi novia:**

*Por haber estado siempre a mi lado, por ser mi mejor amiga, por los consejos y aportaciones que lograron el buen trabajo como equipo.*

*Te quiere Juan Manuel.*

***A mis hermanos Wendy y Alfredo:***

***Por estar presentes en todas mis metas, y formar parte de ellas, quiero que sepan que siempre están presentes en mí.***

***Juan Manuel.***

***A mi familia:***

***A todos en especial a mi abuelita por tenerme confianza y por cada uno de los consejos, que en algún momento me sirvieron de apoyo en los momentos difíciles***

***Juan Manuel.***

## **INDICE.**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introducción.....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>Objetivo.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1.Generalidades de hipotensión e hipertensión.....</b>                                 | <b>4</b>  |
| <b>1.1.Hipotensión.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1.2.Hipotensión ortostática.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1.3.Hipotensión postural.....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>2.Características principales de los agentes antihipertensivos más utilizados.....</b> | <b>10</b> |
| <b>3.Diuréticos.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>3.1.Mecanismos de acción de los diuréticos.....</b>                                    | <b>13</b> |
| <b>3.2.Interacciones medicamentosas con diuréticos.....</b>                               | <b>17</b> |
| <b>4.Bloqueadores betadrenérgicos.....</b>  | <b>21</b> |
| <b>4.1.Mecanismos de acción de los betadrenérgicos.....</b>                               | <b>22</b> |
| <b>4.2.Asociaciones farmacológicas con bloqueadores betadrenérgico.....</b>               | <b>23</b> |
| <b>5.Inhibidores de la ECA.....</b>   | <b>29</b> |
| <b>5.1.Mecanismos de acción de los Inhibidores de la ECA.....</b>                         | <b>29</b> |
| <b>5.2. Interacciones medicamentosas con inhibidores ECA.....</b>                         | <b>31</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>6. Antagonistas del calcio.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>6.1. Mecanismos de acción de los antagonistas del calcio.....</b>                               | <b>35</b> |
| <b>6.2. Interacciones con bloqueadores del canal del calcio.....</b>                               | <b>35</b> |
| <b>7. Bloqueadores adrenérgicos alfa.....</b>  | <b>40</b> |
| <b>7.1. Mecanismos de acción de los adrenérgicos alfa.....</b>                                     | <b>41</b> |
| <b>7.2. Bloqueadores alfa adrenérgicos y labetalol.....</b>  | <b>41</b> |
| <b>8. Agentes con acción central.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>8.1. Mecanismos de acción.....</b>  | <b>47</b> |
| <b>9. Vasodilatador de acción directa.....</b>   | <b>48</b> |
| <b>9.1. Mecanismo de acción de los vasodilatadores.....</b>  | <b>48</b> |
| <b>10. Nitroglicerina.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>10.1. Mecanismo de acción de la nitroglicerina.....</b>   | <b>50</b> |
| <b>11. Prevención y tratamiento del paciente que desarrolla hipotensión en el consultorio.....</b> | <b>52</b> |
| <b>Conclusiones.....</b>   | <b>56</b> |
| <b>Bibliografía.....</b>   | <b>57</b> |

## **Introducción.**

Las emergencias médicas son de gran importancia, ya que en la medida del conocimiento que se tenga de cada una de ellas, así como las causas que las provocan, es como podemos evitarlas.

Para ello es necesario estudiar los factores que ponen en peligro la vida del paciente, en este trabajo mencionaremos fármacos que provocan hipotensión.

La hipotensión e hipertensión son síntomas que se presentan en la mayor parte de emergencias, mencionaremos algunos aspectos generales de ambas, enfocandonos con mayor precisión a hipotensión.

Debemos aclarar que los fármacos que vamos a estudiar, son propiamente la causa de la emergencia, así como lo es en algunos casos el mal manejo de los mismos.

Teniendo en cuenta que la lista de fármacos es muy extensa trataremos de mencionarlos en forma general, procurando tomar los aspectos más importantes que nos podrían poner en peligro la salud del paciente, por lo cual, tendremos que hacer énfasis en los más utilizados en la práctica médica.

## **Objetivo.**

**Identificar cuales son los fármacos que por su mecanismo de acción provocan una disminución en la tensión arterial, mencionando las características de los fármacos más empleados.**

### **1. Generalidades de hipotensión e hipertensión.**

La hipotensión e hipertensión arterial son padecimientos de etiologías múltiples, caracterizadas por la disminución o aumento respectivamente de la tensión arterial.

La tensión arterial es pulsátil, por que expulsa una pequeña cantidad de sangre a la aorta en cada latido cardiaco, la presión se incrementa en condiciones normales a 120torr. después de una contracción cardiaca, a lo cual se le conoce como presión sistólica. Después, hay una disminución de la presión a 80torr., debido a que la sangre sigue circulando por las grandes arterias entre uno y otro latido cardiaco, a esto se le conoce como presión diastólica.

La presión normal de un individuo adulto es de 120-80 mmHg, pero hay alteraciones en la presión que las podemos establecer dentro de la normalidad, la sistólica la podemos encontrar

entre 100-140 mmHg y la diastólica entre 60-90 mmHg, estos son los valores límite de la presión arterial que podemos encontrar en individuos con buen estado de salud.

Las alteraciones de estos valores en aumento o disminución, afecta de manera importante al organismo, poniendo en serio peligro la vida del paciente.

### 1.1. Hipotensión.

Se considera hipotensión arterial cuando las cifras tensionales sistólicas de un sujeto adulto son inferiores a 100 mmHg. puede ser aguda o crónica. La forma aguda según su magnitud puede acompañarse de datos de estimulación adrenérgica (pálidez, sudoración, taquicardia, etc.) o de estado de choque en el que hay una reducción severa y generalizada de la perfusión tisular que origina una alteración grave de la función celular.

La hipotensión arterial crónica puede ser primaria o secundaria. La primaria es cuando no se logra identificar la etiología, predomina en el sexo femenino, se manifiesta por astenia, vértigo, fenómenos vasomotores, (enrojecimiento y palidez súbitos), palpitaciones, cefalea. Los síntomas se deben probablemente a la disminución de la perfusión cerebral, cardíaca y en músculo esquelético.

**La secundaria puede ser temporal o permanente. La hipotensión crónica puede exacerbarse en ortostatismo.**

**Si baja la presión arterial sistémica, se dificulta la circulación tisular, pero el nivel de presión en el cual el riego sanguíneo empieza a mostrar una disminución crítica varía en función de la amplitud y rapidez de la disminución de presión, de las condiciones locales de los vasos, y también de la intervención de mecanismos compensadores.**

**Una cifra baja de presión arterial no constituye en sí un dato patológico, de hecho, la -hipotensión- crónica en ausencia de enfermedades acompañantes y de signos y síntomas, puede incluso considerarse una situación favorable, porque reduce el trabajo de la esfera cardiovascular. Hipotensión patológica será la que signifique trastorno del riego de órganos vitales (encéfalo, corazón, riñones).**

**Los efectos de la hipotensión pueden dividirse en: 1). los que se deben directamente a la perfusión defectuosa de los órganos, por ejemplo el desmayo por isquemia cerebral, y 2). los que se deben a la activación de mecanismos compensadores, por ejemplo sudación y taquicardia por estimulación simpática como respuesta a una disminución de la actividad de los barorreceptores.**

## **1.2. Hipotensión ortostática.**

Es la disminución de la TA que se origina cuando el sujeto adopta la posición de pie. Es debida a un estancamiento del volúmen sanguíneo en las partes declives del organismo, que puede ser secundaria a: 1). defecto de los mecanismos de vasoconstricción, 2). excesivo volúmen sanguíneo en las partes declives y 3). hipovolemia idiopática, caracterizada por taquicardia y otros síntomas adrenérgicos aún en el reposo y marcadas fluctuaciones de la TA.

Se caracteriza por una disminución de 20torr. cuando menos de las presiones tanto sistólica como diastólica, en los casos graves el paciente no puede estar parado, incluso puede presentarse grave hipotensión en posiciones diferentes de la erecta, hacia el final del embarazo una mujer puede desmayarse con sólo acostarse boca arriba. Es la variedad más común de hipotensión postural; la presión arterial puede ser baja, normal o incluso alta cuando el sujeto está acostado. El paciente puede sentirse bien y tener buen aspecto en decúbito, aunque a veces también puede mostrar alteraciones circulatorias, como pulso rápido y presión arterial baja.

Sin embargo, cualquiera que sea la causa de la caída de presión, en el momento en que el sujeto toma la posición de pie

**el cuadro clínico es común en todas las variedades. El paciente se siente mareado, débil y se desmaya; hay ataxia, visión borrosa, y en ocasiones cierta disartria; salvo si se acuesta de inmediato, el paciente termina cayendo inconciente. Todas estas manifestaciones, incluyendo el síncope, desaparecen pronto en posición horizontal.**

**Con todo, la causa más frecuente de la hipotensión ortostática es la inhibición de los reflejos simpáticos por medicamentos que alteran la transmisión ganglionar o la secreción de noradrenalina en terminaciones nerviosas, o por otros fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, inhibidores de la ECA, vasodilatadores de acción directa y combinaciones de medicamentos.**

### **1.3. Hipotensión postural.**

**Se caracteriza por un descenso importante de la presión arterial, con sensación de mareo y a veces síncope al adoptar la posición de pie; pero cuando el sujeto se encuentra acostado, la circulación y la presión son satisfactorias. Puede ocurrir cuando un sujeto está acostado, existiendo en general un factor desencadenante externo (alteración emocional observar una herida sangrante dolor, agua caliente) y manifestándose signos de actividad vagal (pulso lento,**

náuseas). A pesar de que todos los síntomas y signos que acompañan a la hipotensión postural desaparecen pronto, en cuanto el paciente se acuesta o se cae el trastorno vasovagal tarda mucho más en desaparecer.

La hipotensión postural es más común en los pacientes con anomalías vasculares cerebrales, una causa de esta situación podría ser una alteración central del reflejo barorreceptor; no es raro que la respuesta presora a la maniobra de Valsalva vaya disminuyendo hasta desaparecer en ancianos con aterosclerosis cerebral, enfermedad de las grandes arterias, que se caracteriza por depósitos de lípidos, llamados placas ateromatosas, por debajo de la íntima. La hipercolesterolemia suele tener relación especialmente estrecha con la aterosclerosis.

Los pacientes pueden desmayarse fácilmente al toser o al realizar esfuerzos para defecar, o durante la micción, tal vez a consecuencia de la falta de vasoconstricción refleja en caso de disminución del retorno venoso, más que por reflejos laríngeos o vesicales. Sin embargo, los obstáculos anatómicos al arco barorreceptor tal vez no sean el único factor.

## **2. Características principales de los agentes antihipertensivos más utilizados.**

Los médicos que desean tratar pacientes con productos antihipertensivos cuentan con un buen número de medicamentos nuevos entre los que elegir. Cabe destacar que existe cierto número de productos nuevos con menos efectos adversos y mejores índices terapéuticos.

Los pacientes hipertensos pueden contar con una variedad interesante de fármacos. Los productos de acción central (por ejemplo metildopa, clonidina) se utilizan desde hace años, actúan para inhibir el tono simpático central y su perfil de efectos adversos incluye trastornos en el sentido del gusto, boca seca y la necesidad de dosis frecuentes (excepto para la forma transdérmica de la clonidina), lo que contribuye a disminuir su popularidad; puesto que el cumplimiento es un punto básico, esta reducción es muy probable que continúe, en especial con la introducción de clases nuevas de medicamentos con vidas medias prolongadas.

Durante años, los medicamentos más utilizados en el tratamiento primario de hipertensión fueron los diuréticos de tiazida pero sus efectos adversos como hipocalcemia y un impacto negativo sobre los lípidos tiende a desalentar su uso.

Los betabloqueadores se han utilizado como antihipertensivos de primera línea. La formulación original, propranolol, fue francamente liposoluble y no es betaselectiva. En estudios anteriores, los betabloqueadores se implicaron como una causa probable de depresión respiratoria neonatal e hipoglucemia. Fármacos nuevos como atenolol son más hidrosolubles y algunos son más selectivos de beta 1 con menos efectos adversos.

Dichos medicamentos están contraindicados en pacientes con asma y miocardiopatías, excepto cuando se utilizan para controlar taquiarritmias o junto con hidralacina, dichos fármacos parecen no tener ventaja alguna, en cuanto a eficacia sobre metildopa.

Labetalol, un fármaco único con características bloqueadoras tanto adrenérgico alfa como beta, suele considerarse del grupo de betabloqueadores. Tiene menos probabilidad de causar bradicardia, un efecto adverso común de los betabloqueadores y, por lo mismo, puede incrementar el cumplimiento.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se han convertido rápidamente en fármacos de primera línea del tratamiento antihipertensivo, excepto en embarazo donde se les relaciona con embriopatía e insuficiencia renal neonatal. El mecanismo de acción es la relajación directa del

músculo liso de la pared arterial, los efectos adversos principales incluyen taquicardia, cefaleas, retención de sodio y líquido; en pocos casos, la presión arterial podría aumentar, en forma paradójica, debido a la retención de sodio. Los efectos adversos pueden limitarse al agregar un betabloqueador sin comprometer el efecto antihipertensivo.

Al principio, los bloqueadores del canal de calcio se utilizaron para tratar angina, pero se encontró que eran eficaces en casos de hipertensión. Su acción principal es reducir la resistencia periférica al inhibir la contracción muscular dependiente del calcio en las paredes de los vasos, son eficaces tanto aguda como crónicamente y se obtienen en presentaciones de acción prolongada con dosis única diaria.

Los fármacos adrenérgico alfa1 (por ejemplo, prazosin) cobran popularidad debido a su relación única con los lípidos. Tienen a disminuir el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LBD) y a incrementar el colesterol de lipoproteína de alta densidad (LAD).

Su forma de acción es bloquear la vasoconstricción por norepinefrina en el músculo liso vascular periférico.

### **3. Diuréticos.**

Han sido ampliamente utilizados como terapéutica antihipertensiva inicial y su administración ha demostrado ser eficaz en la disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, especialmente en el evento vascular cerebral.

Sin embargo, a dosis altas, los diuréticos pueden causar una serie de efectos metabólicos indeseables como hipokalemia, hiperuricemia, aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, disminución en la tolerancia a la glucosa y aumento en la resistencia a la insulina, así como extrasístoles ventriculares e impotencia; estos efectos pueden reducirse si la dosis se mantiene tan baja como sea posible.

A dosis bajas, los diuréticos mantienen su efectividad no sólo como antihipertensivos sino en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular cuando se complementa con una dieta adecuada baja en sodio.

#### **3.1. Mecanismos de acción de los diuréticos.**

Los diuréticos actúan por medio de la estimulación de la excreción renal de sodio hasta el punto en que la excreción excede a la ingesta y el líquido del edema es movilizado.

**Actúan por medio de la inhibición de la reabsorción tubular renal de solutos en diferentes sitios de la nefrona. El líquido sigue los solutos y se produce diuresis.**

**Ciertos agentes farmacológicos son capaces de aumentar el flujo plasmático renal y el índice de filtración glomerular, incrementando así la carga filtrada de sodio que lleva a la mayor excreción de sodio.**

**La dopamina reduce la resistencia vascular renal y así incrementa el flujo sanguíneo renal. La dobutamina aumenta la contractilidad cardíaca y el volumen minuto, y los glucósidos digitálicos actúan en forma similar, con el resultante aumento de la perfusión renal.**

**Sin embargo, en general estos agentes no se utilizan como diuréticos no sólo por que sus efectos natriurético/diurético tienden a ser incompatibles, sino también por que el trastorno que se está tratando se asocia con la reabsorción aumentada a la altura del túbulo.**

**Los diuréticos más efectivos actualmente en uso son los aniones orgánicos, estos agentes se unen en forma estrecha a las proteínas plasmáticas y son filtrados en el glomérulo sólo con cantidades insignificantes.**

Son movilizados a través de la célula tubular desde la sangre capilar peritubular posglomerular hacia la luz por el sistema de transporte activo de los ácidos orgánicos hacia el segmento recto del túbulo proximal. Los primeros diuréticos de aca fueron los mercuriales orgánicos, estos agentes actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y, por este motivo, son los diuréticos más efectivos. El diurético de asa más comúnmente utilizado es la furosemida.

Todos los diuréticos de asa son capaces de producir una diuresis que es el 25% de la carga filtrada. Se denominan de asa por que actúan en un sitio inmediatamente distal al asa de Henle y se denominan de techo alto por que producen el mayor efecto diurético, inhiben la reabsorción del cloruro de sodio en el sitio de alta capacidad en la rama ascendente del asa de Henle.

Reducen la depuración positiva y negativa de agua libre por medio de la inhibición de la remoción del cloruro de sodio de la luz, lo cual deja a la luz menos diluida, y por el mismo paso (la inhibición del cotransporte de un sodio, dos cloros y un potasio) que impide el agregado de cloruro de sodio al intersticio, lo cual reduce la fuerza osmótica del intersticio.

La inhibición de la reabsorción del cloruro de sodio en la rama ascendente permite el aporte de una mayor cantidad de sal a la

parte inicial del túbulo distal y reduce la dilución de la orina y así por consiguiente, la depuración positiva de agua libre.

El primer diurético tiazídico activo por vía oral y clínicamente útil fue la clorotiazida, inhiben la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal, al cual llegan después de la secreción por el sistema de transporte de ácidos orgánicos en el túbulo proximal.

Su potencia clorurética sugiere la interferencia específica con la reabsorción del cloruro en la parte inicial del túbulo contorneado distal, donde la orina es hipotónica.

La espironolactona es un análogo esteroide de la hormona natural aldosterona, esta clase de diuréticos ahorradores de potasio se divide en dos tipos, y la división se basa en su efectividad en la presencia de aldosterona.

Parte del intercambio de sodio y potasio en el túbulo distal está controlado por la aldosterona y los inhibidores competitivos de esta hormona, (de los cuales la espironolactona es el principal), que interfieren en esta acción.

Los agentes que bloquean directamente la captación de sodio hacia la célula tubular interfieren en el intercambio de sodio y

potasio independiente de la aldosterona. Los dos fármacos principales de esta categoría son el triamtereno y amilorida, (estos fármacos pueden provocar hipercalemia).

### 3.2. Interacciones medicamentosas con diuréticos.

Se considera que las interacciones medicamentosas en las que participan diuréticos se basan en sus propiedades. Los productos ahorradores de potasio tienden a mostrar interacciones importantes con los complementos de potasio, mientras que los diuréticos de asa más potentes presentan una mayor eficacia para interactuar y compartir un gran número de interacciones similares.

La categoría diuréticos de tiazida incluye otros medicamentos con actividad farmacológica similar como clortalidona, metolazona e indapamida.

Cabe mencionar que varias de las interacciones que se describen a continuación no ocurren con frecuencia; sin embargo, no debe descuidarse la necesidad de vigilar a los pacientes en tratamiento.

**Furosemida - antibióticos aminoglucósidos:** se informó de un riesgo aumentado de ototoxicidad y nefrotoxicidad con el uso combinado de furosemida y algún aminoglucosido. Aun cuando la combinación de estos fármacos aminoglucosidos no necesita evitarse, durante el tratamiento concomitante los pacientes deben vigilarse para ototoxicidad y nefrotoxicidad.

**Furosemida - anticoagulantes orales:** los datos disponibles sugieren que furosemida no afecta la respuesta hipoprotrombinémica a la warfina

**Furosemida - corticosteroides:** la combinación de furosemida y corticosteroides podría causar hipokalemia. Los pacientes con concentraciones basales bajas de potasio y los tratados con corticosteroides con efectos mineralocorticoides (por ejemplo, hidrocortisona) están en mayor riesgo. En los casos tratados con la combinación debe vigilarse la concentración sérica de potasio.

**Furosemida - AINE :** los AINE pueden reducir el efecto diurético e hipotensor de furosemida. De hecho, existen más posibilidades de que esta interacción ocurra en pacientes con tratamiento crónico de AINE; su administración ocasional tiene un efecto mínimo sobre la eficacia de furosemida. Los pacientes con tratamiento crónico de AINE deben vigilarse para la pérdida de respuesta diurética o hipotensora.

**Espironolactona - potasio:** el uso combinado de diuréticos ahorradores de potasio y de complementos del mismo o sustitutos de sal, puede producir hiperkalemia. Los pacientes con disfunción renal, edad avanzada o tratados en forma concomitante con inhibidores de la ECA tienen mayor riesgo de presentar esta interacción, por lo que se recomienda evitar la combinación excepto cuando el potasio sérico se encuentra bajo vigilancia.

**Diuréticos de tiazida - antiácidos:** los diuréticos de tiazida y dosis importantes de antiácidos con calcio o complemento de calcio pueden provocar el síndrome de leche-alcalino. A los pacientes tratados con diuréticos de tiazida debe recomendarse que eviten el consumo excesivo de calcio (5 gramos). Cuando los fármacos se administran en forma concomitante es necesario vigilar las concentraciones séricas de calcio, y se recomienda ingerir muchos líquidos.

**Diuréticos de tiazida - anticoagulantes orales:** al parecer los diuréticos de tiazida no tienen efecto sobre la respuesta hipoprotrombinémica a la warfina. No es necesario hacer cambios en el tratamiento y es probable que los pacientes tratados con warfina y tiazidas no requieran vigilancia adicional.

**Triamterene - AINE:** la reducción de las prostaglandinas renales inducida por AINE puede predisponer a los pacientes a nefrotoxicidad inducida por triamterene.

Se observó esta interacción con indometacina, diclofenaco e ibuprofén. Aun cuando la interacción ocurre rara vez, los pacientes tratados con triamterene y a quienes se les prescribe AINE deben vigilarse para disfunción renal. No se tiene información de que otros diuréticos produzcan esta respuesta con la administración de AINE.

**Triamterene - Inhibidores de la ECA:** un efecto hipotensor agregado durante la administración concomitante podría causar la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con volúmen disminuido por el diurético previo a la administración del inhibidor de la ECA. Los pacientes tratados inicialmente con un inhibidor de la ECA y después con triamterene tienen menos probabilidad de presentar reacciones hipotensoras excesivas.

#### **4. Bloqueadores betadrénergicos.**

También utilizados como tratamiento inicial de la hipertensión leve. Existe una amplia gama de betabloqueadores; unos con propiedades cardiosselectivas, otros con actividad agonista parcial y otros más con efecto bloqueador alfa o acción vasodilatadora.

Aunque los betabloqueadores han sido eficaces en prevenir eventos coronarios mortales y no mortales en pacientes con infarto del miocardio previo, no han demostrado mayor utilidad que los diuréticos en la prevención primaria del infarto de miocardio.

Estos medicamentos son particularmente útiles en hipertensos con angina de esfuerzo, taquiarritmias o infarto del miocardio previo. Deben evitarse en pacientes con enfermedad respiratoria obstructiva, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica, usarse con precaución en sujetos con dislipidemia, intolerancia a la glucosa y en individuos físicamente activos, atletas o en ancianos.

Los fármacos adrenérgicos se utilizan fundamentalmente para tratar diversas condiciones cardíacas, alteraciones de la presión arterial y el asma. Los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica también pueden ejercer efecto en el

sistema nervioso central (SNC). Además, el sistema nervioso simpático inerva una variedad de otros órganos, como los músculos esqueléticos, el intestino, el hígado, el páncreas y los ojos.

Los receptores beta 2 son los receptores beta inhibitorios que median la relajación del músculo liso en diversos sitios. 1). Las arteriolas en el músculo esquelético y el hígado (y, hasta cierto punto, en otros sitios diversos). 2). Muchas venas en todo el cuerpo. 3). El músculo bronquial y el útero.

Los receptores beta 1 constituyen una muy importante excepción a la generalización de que la activación mediada por los receptores beta es inhibitoria en los órganos blancos, la activación de estos receptores da como resultado el aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo) y el aumento de la fuerza de contracción de corazón (efecto inotrópico positivo).

#### **4.1. Mecanismo de acción de los betadrenérgicos.**

Los mecanismos sugeridos responsables de la reducción de la presión arterial producida por los antagonistas beta incluyen:

1. La disminución del volumen minuto: este efecto se observa muy pronto, después de la administración de un

**betabloqueante, pero la reducción de la presión arterial ocurre lentamente a posteriori.**

**2. Un efecto en el SNC que reduce el flujo simpático central.**

**3. La inhibición de los receptores beta presinápticos: un efecto análogo al efecto autoinhibidor de los receptores alfa presinápticos, se ha propuesto receptores beta presinápticos, cuya activación aumentaría la liberación de noradrenalina. Un antagonista beta bloquearía a estos receptores, reduciendo la liberación de noradrenalina.**

**4. La inhibición de la liberación de renina: la renina es liberada por la activación de los receptores beta 1 en el aparato yuxtglomerular, este efecto puede ser bloqueado por un antagonista beta 1. Los betabloqueantes casi siempre resultan efectivos para reducir la hipertensión con renina alta.**

#### **4.2. Asociaciones farmacológicas con bloqueadores betadrenérgicos.**

Los bloqueadores betadrenérgicos poseen diversas propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas que podrían predisponerlos a interacciones con otros medicamentos. De hecho, la mayor parte de estas

interacciones representan las consecuencias fisiológicas de antagonizar los betadrenorreceptores, además de estimular o inhibir otros receptores en diversos órganos y tejidos para causar interacción farmacodinámica o farmacocinética. Dentro de la clase de betabloqueadores (acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol), tres propiedades farmacodinámicas los diferencian en cierto grado: son cardioselectivos, de actividad simpatomimética intrínseca y ejercen una acción estabilizadora de membrana sobre las células cardíacas también conocida como "efecto tipo quinidina." Un dato importante acerca de las diferencias farmacocinéticas entre los betabloqueadores es que pueden encontrarse en el metabolismo del primer paso, las vidas medias séricas, grado de lipofilia y vía de eliminación. Con respecto a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas se sabe que influyen sus interacciones medicamentosas potenciales con otros medicamentos.

El propranolol, además de ser no selectivo para los receptores beta 1 y beta 2, presenta un grado notable de variación de la biodisponibilidad, entre individuos y en el mismo individuo (posiblemente debido a amplias diferencias de la unión a las proteínas plasmáticas y el metabolismo).

El metoprolol y el atenolol presentan una acción prolongada y sus niveles plasmáticos terapéuticos son más predecibles que con el propranolol. También tienen la ventaja de ser más beta1-selectivos, por lo cual son más seguros en los pacientes con antecedentes de asma o bronquitis. El atenolol es el menos liposoluble de los betabloqueantes, en consecuencia, no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene menos efectos colaterales en el SNC que los otros agentes.

Propranolol más acetaminofén: se ha informado que el propranolol podría inhibir las vías de oxidación y de glucuronidación responsables del metabolismo del acetaminofén, y por ende ser causa de una reducción en la depuración y aumento de la vida media de eliminación del acetaminofén.

En otros estudios se demostró que el propranolol no tiene efectos importantes sobre el acetaminofén cuando se administra en dosis única o en forma crónica, razón por la cual se necesitan más estudios que determinen la importancia clínica de esta interacción.

Propranolol más extractos alérgicos: se especuló que el bloqueo del receptor beta podría potenciar las reacciones anafilácticas al disminuir el monofosfato de adenosín cíclico

Intracelular (cAMP) y así reducir el umbral de la liberación mediadora de células cebadas.

En dos informes los pacientes experimentaron hipertensión importante e hipotensión más bradicardia. Puede presentarse anafilaxia cuando se utiliza el extracto alergeno solo, los pacientes inmunodeficientes tratados con algún betabloqueador podrían experimentar una reacción anafiláctica exagerada que requiera un tratamiento intensivo, pero se necesita ampliar la información respecto a la magnitud de esta interacción.

Propranolol más aminoglutetimida: se informó de un caso de eritema cutáneo, letargo e hipotensión en un paciente con cáncer metastásico tratado con propranolol después de administrar aminoglutetimida. A este respecto cabe señalar que no se conoce el mecanismo exacto de esta interacción. La aminoglutetimida podría ejercer un efecto antitiroideo como los productos betabloqueadores y el propranolol aumentar el efecto además de causar vasodilatación e hipotensión.

Atenolol más ampicilina: los parámetros farmacocinéticos (biodisponibilidad, niveles plasmáticos máximos, área bajo la curva (ABC) y niveles en estado estable) del atenolol disminuyen de manera importante después de una sola dosis oral de ampicilina.

**Labetalol más cimetidina:** en estudios farmacocinéticos con estos productos se demostró que cimetidina reduce el metabolismo del labetalol lo cual es causa de una disminución en la depuración, de un aumento importante en el ABC (entre 66 y 79%) y de una respuesta hipotensora en la mayoría de los pacientes, sin alcanzar importancia estadística. También se informó de hipotensión en un paciente posquirúrgico en tratamiento concomitante. Por lo anterior al iniciar el tratamiento combinado debe vigilarse la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

**Propranolol más diatrizoato:** en un caso se sugirió que los productos de contraste yodados (diatrizoato) provocan la liberación de histamina y la aparición de hipotensión y reacción anafiláctide, lo cual podría potenciar la capacidad de los betabloqueadores para reducir el cAMP (monofosfato de adenosín cíclico Intracelular) y por lo mismo disminuir el umbral de la liberación mediadora de células cebadas (mastocitos).

**Propranolol más epinefrina:** la administración de propranolol y epinefrina bloquea la actividad agonista beta (vasodilatación) de epinefrina sin oposición para los efectos alfadrenérgicos (vasoconstricción). Se produce un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica además de una notable reducción de la frecuencia cardíaca. La bradicardia ocurre debido al bloqueo de receptor beta 1 y aumento del tono vagal mediado

por los barorreceptores. Los fármacos simpatomiméticos deben evitarse o utilizarse con especial cuidado en los pacientes tratados con antagonistas betabloqueadores no selectivos.

Propranolol más hidralacina: la administración oral concurrente de estos productos podría aumentar la disponibilidad sistémica del propranolol por la alteración de la depuración del primer paso, prolongando así los efectos antihipertensivos, pero el mecanismo de este efecto se desconoce y no aparece cuando el propranolol se utiliza en fórmula de liberación constante.

Labetalol más anestésicos inhalados (enflurane, halotane, isoflurane): se demostró que el uso concomitante de dichos fármacos es causa de una depresión de la conducción miocárdica, de reducción de la presión arterial, del gasto cardíaco, de la resistencia periférica y la frecuencia cardíaca y un incremento de la presión venosa central. El mecanismo de la interacción es la depresión miocárdica sinérgica además del bloqueo del receptor alfa y beta. Los pacientes deben vigilarse para una hipotensión excesiva y con base a ello ajustar la concentración del anestésico.

## **5. Inhibidores de la ECA.**

Son eficaces en la disminución de la tensión arterial. En general son bien tolerados y no tienen efectos indeseables sobre los lípidos séricos ni sobre la homeostasis de la glucosa. Los efectos adversos incluyen tos, hiperkalemia y, en raras ocasiones, eritema y edema angioneurótico. Se ha informado de deterioro en la función renal en enfermos con padecimiento renovascular. Contraindicados en el embarazo, ya que pueden aumentar la muerte fetal y neonatal, además de producir trastornos del gusto. Por lo demás, son medicamentos bastante seguros, en la actualidad son fármacos de primera elección.

### **5.1. Mecanismo de acción de los inhibidores de la ECA.**

Fueron desarrollados para producir el bloqueo específico del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, la renina es una proteasa secretada por las células yuxtaglomerulares granulosas en la pared de las arteriolas aferentes de los glomérulos renales. Esta glucoproteína cataliza la generación del decapeptido angiotensina I, que es ampliamente vasoactiva, es convertida a un octapéptido, la angiotensina II, en presencia de ECA unida a tejido pulmonar y no pulmonar. La

angiotensina II aumenta la presión arterial principalmente por vasoconstricción arteriolar, por una acción directa de reducción de la excreción renal de agua y sodio, por estimulación del SNC y por estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.

Los inhibidores de la ECA reducen la presión arterial por medio de diversos mecanismos, se cree que los efectos principales se deben a la reducción de la angiotensina II. Esto da como resultado la dilatación arteriolar con reducción de la resistencia periférica total, el aumento de la excreción urinaria de agua y sodio a través de una acción directa sobre la parte eferente de los glomérulos y la reducción de la secreción de aldosterona y la disminución del flujo simpático central. La presión sistólica puede disminuir como resultado del aumento de la distensibilidad de las grandes arterias.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los inhibidores de la enzima de conversión reducen la resistencia vascular pulmonar, la presión de enclavamiento capilar pulmonar y las presiones auricular derecha y arterial medias, además disminuyen el volumen y la presión de llenado del ventrículo izquierdo, con el aumento del volumen minuto, el índice cardíaco, el trabajo sistólico y el volumen sistólico. La frecuencia cardíaca no se modifica o disminuye.

## **5.2. Interacciones medicamentosas con inhibidores de la ECA.**

Los inhibidores de la ECA bloquean la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, la cual es un poderoso vasoconstrictor que estimula la secreción de aldosterona. De igual manera dichos inhibidores bloquean la degradación de la bradicinina y estimulan la síntesis de la prostaglandina E2 y prostaciclina. Es importante señalar que la mayor parte de las interacciones medicamentosas documentadas para los inhibidores de la ECA (benacepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, spirapril), provienen de los efectos farmacodinámicos de esta clase de productos.

**Captopril más clorpromacina:** se informó de síncope postural e hipotensión grave con el tratamiento concomitante de estos productos. La presión arterial de los pacientes tratados en forma concurrente con estos fármacos debe vigilarse con cuidado, en caso de síncope o de hipotensión, se sugiere discontinuar cualquiera de los dos fármacos.

**Captopril más furosemida:** el segundo fármaco podría inducir hipotensión postural grave en pacientes tratados con captopril. La respuesta hipotensora inicial al captopril es su capacidad

para suprimir al sistema renina-angiotensina-aldosterona, al inhibir la ECA causal de la formación de angiotensina II. Esto reduce los niveles de aldosterona con la disminución subsecuente de sodio y agua, además, furosemida podría exagerar la respuesta hipotensora al causar una pérdida adicional de sodio y agua.

También se observó que mitiga el aumento de la depuración de creatinina consecutiva a la administración de furosemida, esta reducción en la velocidad de filtración glomerular produjo disminución en la carga filtrada de sodio y por tanto redujo el efecto natriurético y diurético potencial de una concentración tubular determinada de furosemida, esto es más probable que se deba a la elevación de la velocidad de filtración glomerular consecutiva a la administración de furosemida, que depende de la estimulación de la secreción de angiotensina II para aumentar el tono arteriolar eferente glomerular. Sin este efecto compensatorio de la angiotensina II, el riego sanguíneo renal y la filtración glomerular podrían convertirse en dependientes de la presión. Aún cuando la mayoría de los pacientes podría no tener un cambio importante en el equilibrio de sodio y agua, algunos podrían presentar edema aumentado, en especial los casos graves ya tratados con las dosis máximas de diuréticos e inhibidores de la ECA.

**Captopril más AINE: los efectos hipotensores del captopril podrían inhibirse con la administración concomitante de los AINE. De hecho captopril reduce la presión arterial porque inhibe la conversión de angiotensina I a angiotensina II, además, su administración potencia la liberación de bradicinina con sus efectos concomitantes sobre la vasodilatación renal. Por su parte los AINE son inhibidores conocidos de la síntesis de prostaglandina, razón por la cual interfieren con la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras, incrementada por el tratamiento prolongado con captopril.**

**Captopril y diuréticos ahorradores del potasio: el tratamiento de captopril y espironolactona eleva los niveles de potasio y causa bloqueo cardíaco, por ejemplo, se informó de niveles elevados de potasio en pacientes aun cuando con excepción de uno de ellos no se observaron síntomas clínicos de hipercalemia. Por otra parte se demostró que captopril reduce los niveles circulantes de aldosterona y causa retención de potasio. Con base en lo anterior es posible que el tratamiento concomitante con un diurético ahorrador de potasio interactúe y cause un efecto aditivo sobre la retención de potasio.**

**Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son compuestos de elevada especificidad, causan dilatación arteriolar sistémica, mejoran la distensibilidad de las grandes arterias, al asociar algún diurético con los inhibidores de la**

ECA, se hace fundamental la vigilancia en el equilibrio de sodio y agua.

## 6. Antagonistas del calcio.

Existen tres clases principales con diferentes características farmacológicas: las fenilalkilaminas (verapamil), las dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, nifedipina, nicardipina) y las benzodiazepinas (diltiazem), pero todas son efectivas para disminuir la tensión arterial.

Los efectos indeseables incluyen taquicardia inicial, cefalea, bochornos, adema periférico, exacerbación de angina (dihidropiridinas) y constipación (fenilalkilaminas). Con pocas excepciones no tienen efectos metabólicos adversos y, han demostrado seguridad. Sin embargo, aún no se ha demostrado si el empleo de estas dihidropiridinas implica riesgos en las etapas tempranas del embarazo, tampoco han demostrado tener capacidad para disminuir que ocurran eventos cardiovasculares en los hipertensos, en la actualidad son fármacos de primera elección.

## **6.1. Mecanismo de acción de los antagonistas del calcio.**

Los antagonistas del calcio son antianginosos muy eficaces, su acción se atribuye a la reducción del requerimiento miocárdico de oxígeno. Disminuyen la precarga y poscarga a través de su propiedad de obstruir la entrada de calcio a la célula miocárdica, deprimen de forma directa la contractilidad del corazón.

El verapamil produce relajación del músculo liso y antagonismo simpático inespecífico, retarda la conducción en los nódulos sinusal y AV, reduciendo la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Es un vasodilatador significativamente menos potente que el diltiazem o las dihidropiridinas.

El diltiazem tiene propiedades similares, pero se diferencia un poco por que es algo más potente como vasodilatador arteriolar y tiene menor acción sobre el músculo liso intestinal.

## **6.2. Interacciones con bloqueadores del canal del calcio.**

Los bloqueadores del canal de calcio (amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil), poseen una

serie de propiedades que los predisponen a tener interacciones con otros fármacos, de hecho se ha demostrado que varios bloqueadores sufren un extenso metabolismo hepático de primer paso y quizá también en el intestino. Asimismo, el hígado es el órgano principal involucrado en la eliminación sistémica de los bloqueadores del canal de calcio. Dichos procesos tienden a ser susceptibles a los inhibidores y a los inductores del metabolismo de fármacos. Más aún, algunos bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo diltiazem y verapamil) suelen actuar como inhibidores del metabolismo farmacológico en el hígado y así aumentar las concentraciones séricas de otros medicamentos.

Finalmente, cabe mencionar que sus efectos farmacodinámicos pueden ser causa de interacciones con otros fármacos cardiovasculares.

Amlodipina más fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE): estos últimos tienden a inhibir el efecto antihipertensivo de la mayoría de los fármacos hipotensores, pero en general el efecto es leve y tarda hasta dos semanas en aparecer. De cualquier manera, se deben vigilar las alteraciones de la presión arterial, si se utiliza amlodipina para tratar hipertensión, al iniciar, discontinuar o cambiar la dosis de algún AINE, (los mismos efectos ocurren con bepridil).

**Diltiazem más barbitúricos:** las concentraciones séricas de diltiazem tienden a ser bajas en pacientes tratados con inductores de enzimas, en particular cuando el medicamento se administra por vía oral. Aún cuando la evidencia clínica de una interacción entre estos fármacos es escasa, existe cierta probabilidad de que ocurra.

**Diltiazem más bloqueadores betadrenérgicos:** diltiazem inhibe el metabolismo del propranolol y metoprolol y puede incrementar sus concentraciones séricas. También, se ha informado que no afecta el metabolismo del atenolol. Un dato importante es que diltiazem y los bloqueadores adrenérgicos podrían tener efectos farmacodinámicos agregados y causar reducciones importantes en la frecuencia cardíaca y presión arterial.

Cabe mencionar que los factores que en un momento determinado aumentan el riesgo de esta interacción incluyen: pacientes con función ventricular izquierda deficiente, con anomalías en la conducción cardíaca y dosis grandes de uno o ambos fármacos. Por su parte, en pacientes seleccionados diltiazem y los bloqueadores betadrenérgicos pueden utilizarse en forma concomitante, pero quizá se requiera vigilar la respuesta. Nifedipina (y quizás otras dihidropiridinas) tienen menor probabilidad de presentar interacción farmacocinética con los bloqueadores del canal de

**calcio y menos posibilidades de que retarde la conducción cardíaca cuando se combina con bloqueadores del calcio**

**Diltiazem más fenobarbital (barbiturato):** es probable que el fenobarbital incremente el metabolismo hepático de primer paso del diltiazem y así reduzca su biodisponibilidad. También es de esperar que la interacción sea más importante cuando diltiazem se administra por vía oral. Cabe mencionar la probabilidad que existe de que fenobarbital afecte de manera similar a otros bloqueadores de el canal de calcio.

**Nifedipina más amoxicilina:** nifedipina podría aumentar la absorción de amoxicilina lo cual es probable que no tenga importancia clínica ya que este último fármaco tiene un amplio margen de seguridad. En realidad, la interacción aumentaría el efecto antibacteriano de amoxicilina contra las infecciones.

**Nifedipina más barbitúricos:** es probable que los barbitúricos incrementen el metabolismo hepático de primer paso de nifedipina y así reduzcan su biodisponibilidad. De igual manera, es de esperar que esta interacción tenga mayor importancia si nifedipina se administra por vía oral. Podría necesitarse ajustar la dosis de nifedipina si se inicia, descontinúa o cambia la dosis del barbitúrico, debido a que este último afecta de manera similar a otros bloqueadores del canal de calcio.

**Nifedipina más jugo de toronja:** este último aumenta el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo de nifedipina quizá por inhibir el metabolismo hepático de primer paso. Por lo anterior, podría necesitarse ajustar la dosis del fármaco cuando se ingiere junto con jugo de toronja.

**Verapamil más bloqueadores betadrenérgicos:** podrían también tener efectos farmacodinámicos agregados y causar notables reducciones en la frecuencia cardíaca y presión sanguínea. Los factores que podrían aumentar el riesgo de esta interacción incluyen: pacientes con función ventricular izquierda deficiente, con anormalidades en la conducción cardíaca y dosis grandes de uno o ambos fármacos.

La mayoría de los bloqueadores de los canales de calcio que han sido aprobados para su uso clínico disminuyen la resistencia vascular coronaria y aumentan el riego sanguíneo coronario. Se consideran valiosos en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con diabetes, en particular cuando la insuficiencia renal limita el uso de inhibidores de la ECA.

## **7. Bloqueadores adrenérgicos alfa 1.**

Son útiles en la reducción de la tensión arterial, aunque no se recomiendan como monoterapia inicial por sus efectos colaterales y taquiflaxia. La dosis debe ser cuidadosamente prescrita a fin de evitar hipotensión postural, una complicación particularmente indeseable en el paciente con cardiopatía isquémica, con hipovolemia y en el anciano. Estos medicamentos tienen un efecto benéfico potencial en la homeostasis de los lípidos y de la glucosa. No se ha demostrado disminución en la morbilidad y mortalidad de los enfermos hipertensos tratados con estos fármacos.

Los receptores alfa 1, son los receptores excitatorios definidos originalmente, que median la constricción y la contracción del músculo liso en ciertos sitios, que comprenden: 1.- las arteriolas en la piel, las mucosas, las vísceras y los riñones. Estas arteriolas son numerosas y pequeñas, y por tanto responsables de una gran proporción en la resistencia periférica. 2.- las venas en todo el organismo. 3.- el útero, el vaso, los órganos sexuales masculinos y el músculo radial del iris.

Los receptores alfa 2, constituyen un subtipo más recientemente descrito de receptores alfa que se ubican fundamentalmente en las membranas presinápticas donde

serven para regular la liberación de la NA. La activación de estos receptores presinápticos inhibe la mayor liberación del transmisor. También pueden hallarse en forma postsináptica en el SNC y en algunos sitios periféricos, son responsables de la relajación del músculo liso GI.

### **7.1. Mecanismo de acción de los adrenérgicos alfa.**

Los alfa-bloqueantes antagonizan los efectos vasoconstrictores de la estimulación alfa neurogénica y también de las catecolaminas circulantes y por tanto reducen la presión arterial por medio de la disminución de la resistencia periférica total. De los alfa-bloqueantes periféricos, la fentolamina bloquea a los receptores alfa 1 y alfa 2, mientras que el prazosin, terazosin, doxazosin y la fenoxibenzamina son bloqueantes más selectivos de los receptores alfa 1 postsinápticos.

### **7.2. Bloqueadores alfa adrenérgicos y labetalol.**

Con frecuencia las interacciones medicamentosas observadas con los bloqueadores alfa adrenérgicos (doxazosin, prazosin, terazosin), son una extensión de sus efectos farmacodinámicos. De igual manera, labetalol posee propiedades bloqueadoras alfa y beta y en consecuencia

suelen ocurrir interacciones medicamentosas con fármacos, cuya actividad es similar. Cabe señalar que los productos que por lo general interactúan con este grupo de fármacos son otros medicamentos cardiovasculares.

**Alfabloqueadores más betabloqueadores:** en estudios controlados se demostró una notable reducción de la presión arterial de pie en posición supina, con el tratamiento concomitante de prazosin y propranolol. De hecho este último fármaco atenuó de manera importante la respuesta de la frecuencia cardíaca a la hipotensión producida por los dos fármacos, y se postuló que este efecto mitigante sobre el aumento compensador de la frecuencia cardíaca es el mecanismo de la interacción. Con base en lo anterior, se sugiere informar a los pacientes sobre la posibilidad aumentada de una hipotensión ortostática temprana durante el tratamiento combinado. Por otra parte, debido a una similitud farmacológica otros betabloqueadores utilizados en forma concurrente con prazosin o los otros alfabloqueadores doxazosin o terazosin, es probable que se produzca el mismo efecto.

**Prazosin más indometacina:** el uso concurrente de estos fármacos podría reducir el efecto hipotensor del primero, por ejemplo, en un estudio con nueve pacientes, cuatro mostraron una atenuación de la hipotensión con indometacina y prazosin

en comparación con prazosín solo. Tres de los cuatro pacientes no presentaron hipotensión postural con el tratamiento combinado, al contrario de lo ocurrido con el prazosín solo. El mecanismo continúa sin conocerse, pero se piensa que consiste en la inhibición de prostaglandinas, razón por la cual otros antiinflamatorios no esteroideos podrían interactuar con prazosín u otros alfabloqueadores.

Prazosín más verapamil: verapamil produjo un importante incremento en la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva (ABC) del prazosín cuando al tratamiento con éste se agregó verapamil. En un estudio cruzado al azar con 12 pacientes, la adición del prazosín a verapamil no alteró los parámetros farmacológicos de este último ni cambió la frecuencia de la hipotensión ortostática sintomática.

Por otra parte, durante un estudio al azar, controlado con placebo en 8 pacientes, el tratamiento combinado redujo de manera importante la presión arterial de pie y en posición supina en comparación con cualquiera de los medicamentos solos, la frecuencia de los síntomas ortostáticos aumentó con el uso concomitante de los fármacos. Un dato importante es el hecho de que el mecanismo de esta interacción podría deberse al efecto vasodilatador del verapamil, el cual quizá redujo el grado del metabolismo de primer paso del prazosín a través de un cambio en el riego sanguíneo esplácnico, causando un aumento en la concentración plasmática del prazosín. Además,

el verapamil tiene un efecto depresor sobre la conducción cardíaca y podría interrumpir el aumento de reflujo en la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco del prazosin lo que provoca que aumente el efecto hipotensor de dicho fármaco. Asimismo, los pacientes en tratamiento combinado deben vigilarse para una reducción rápida de la presión arterial y quizá sea necesario disminuir la dosis de prazosin.

**Terazosin más verapamil:** cabe señalar que los pacientes tratados con la combinación, experimentan una notable reducción de la presión arterial en comparación con placebo. Es así que el 25% de los casos presentó hipotensión ortostática sintomática con la primera dosis del tratamiento combinado, contra sólo 8% en los pacientes tratados con un solo fármaco. El mecanismo parece ser la combinación de efectos vasodilatadores y una reducción en el metabolismo del terazosin. Por otro lado, en el tratamiento combinado los pacientes deben iniciar con una dosis baja del segundo fármaco por la noche y titularla en forma gradual para minimizar el efecto.

**Doxazosin más nifedipina:** se demostró que utilizado en combinación se produce un efecto sinérgico sobre la reducción de la presión arterial. Además no se observó cambio en la farmacocinética en estado estable.

**Labetalol más cimetidina:** en estudios farmacocinéticos con estos dos productos se demostró que el segundo fármaco reduce el metabolismo de labetalol y causa reducción de la depuración, un aumento importante en el ABC entre 66 y 79% y una respuesta hipotensora en la mayoría de los pacientes. También se informó de hipotensión en un paciente posquirúrgico tratado con la combinación de fármacos. Al iniciar el tratamiento combinado debe vigilarse la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Es menos probable que otros antagonistas de la histamina H2 inhiban de manera importante el sistema citocromo P-450 en el hígado, por tanto, no es probable que ocurran interacciones medicamentosas entre el labetalol y dichos fármacos.

Al utilizar labetalol en el manejo de la hipertensión, se deberá registrar la presión arterial en posición de pie y decúbito dorsal.

## **8. Agentes de acción central (metildopa y clonidina).**

Aunque también son medicamentos antihipertensivos útiles, son menos potentes y ocasionan más efectos adversos que otros grupos farmacológicos. En asociación con diuréticos, disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares.

La metildopa es un agente antihipertensivo particularmente eficaz para el tratamiento de hipertensión de la mujer embarazada, aunque su uso no se recomienda como tratamiento antihipertensivo a largo plazo, por que reduce la resistencia periférica total, pero produce cambios mínimos del volúmen minuto y la frecuencia cardíaca, las presiones en posición supina y ortostática disminuyen, y a pesar de la significativa reducción de la presión se mantiene muy bien el flujo sanguíneo renal, cerebral y coronario. La actividad de la renina en el plasma comúnmente disminuye, si estaba elevada inicialmente.

Con la administración oral de clonidina la presión arterial disminuye junto con la resistencia periférica total, el volúmen minuto y la frecuencia cardíaca.

Los niveles normales o elevados de la actividad de la renina en el plasma también disminuyen, se reduce la presión arterial en posición supina y erecta con poca hipertensión ortostática.

## 8.1. Mecanismo de acción.

Inicialmente se creyó que la metildopa llevaba a la depleción de la NA de las terminaciones nerviosas periféricas por su acción de bloqueo de la descarboxilación de la dopa in vitro. Teorías posteriores sostuvieron que la metildopa era convertida en alfa-metil NA en las terminaciones nerviosas periféricas y era liberada como un falso neurotransmisor en lugar de la NA. En la actualidad, la mayoría de las evidencias avala la idea de que la alfa-metil NA formada en el cerebro es un potente agonista alfa 2-adrenérgico que reduce el flujo vasoconstrictor central.

La clonidina actúa como un agonista alfa 2 central parcial en el hipotálamo y el bulbo raquídeo, reduciendo el flujo simpático central, además, y a diferencia de la metildopa, la clonidina como un alfa-agonista parcial actúa en forma periférica en las terminaciones nerviosas presinápticas reduciendo la liberación de NA. El agonismo parcial también se expresa cuando la clonidina se administra por la vía IV; inicialmente hay un aumento de la presión seguido por una disminución más gradual.

## **9. vasodilatadores de acción directa.**

La hidralazina también es un eficaz antihipertensivo, pero no se recomienda su empleo como fármaco en monoterapia por sus marcados efectos indeseables (taquicardia, cefalea, retención de sodio y agua, etc). Los vasodilatadores de acción directa pueden usarse asociados a diuréticos y betabloqueadores. La hidralazina ha resultado particularmente útil en la hipertensión del embarazo.

### **9.1. Mecanismo de acción de los vasodilatadores.**

La hidralazina actúa en una forma directa sobre el músculo liso arteriolar induciendo la relajación con poco o ningún efecto sobre las venas. El mecanismo intracelular involucra la activación de la guanilato ciclasa y la acumulación de monofosfato de guanosina (GMP) cíclico intracelular. Los lechos vasculares regionales parecen reaccionar a la hidralazina con diferentes grados de sensibilidad, las arterias renales, esplánicas y coronarias se dilatan más que las de los músculos o la piel.

La frecuencia y la contractilidad cardíaca aumenta debido a la estimulación barorrefleja y a los efectos directos sobre el miocardio y el SNC. Sin embargo estas reacciones cardíacas

junto con la estimulación de la actividad de la renina en el plasma y la retención de agua y sodio tienden a revertir la acción antihipertensiva del fármaco. Como consecuencia, la hidralazina en general se usa en combinación con un bloqueante adrenérgico (comúnmente un beta- bloqueante) y un diurético.

## 10. Nitroglicerina.

Util en hipertensión complicada con infarto agudo del miocardio, angina y cualquier forma de falla ventricular izquierda. No es tan efectiva como el nitroprusiato para reducir la tensión arterial.

Los nitratos orgánicos producen vasodilatación al liberar óxido nítrico (ON), así pues, en algunos aspectos, simulan al ON endógeno derivado del endotelio. Entre ellos, la nitroglicerina (NTG) es, hoy día, uno de los fármacos antisquémicos más útiles. La eficacia antisquémica de la NTG depende de su espectro único de actividad in vivo.

De preferencia, la nitroglicerina, dilata las arterias grandes, vasos colaterales capacitantes, frecuentemente con escaso o ningún efecto sobre la resistencia vascular periférica y coronaria de los vasos. Este perfil hemodinámico benéfico evita la aparición de hipotensión sistémica y de estenosis coronaria

que suelen ocurrir con productos que conducen a una dilatación arteriolar intensa, como el nitroprusiato sódico.

La hipotensión debida a la NTG produce estimulación barorrefleja, que es causa de diversos ajustes neurohumorales como aumentos en los niveles de catecolaminas e índice de liberación, así como incrementos en la vasopresina plasmática y niveles de aldosterona. Dichos cambios no son propios de la NTG, pero podrían observarse durante el tratamiento con otros vasodilatadores. El grado de la estimulación neurohumoral depende de la concentración elegida de NTG.

#### **10.1. Mecanismo de acción de nitroglicerina.**

Se usan cuatro nitratos orgánicos en el tratamiento de la angina: la nitroglicerina (trinitrato de glicerido) el tetanitrato de pentaeritritol, el tetanitrato de eritritilo y el dinitrato de isosorbide.

Los nitratos orgánicos son sometidos a la activación metabólica que da como resultado intermediarios reactivos de corta vida que son responsables de su actividad biológica. Las células endoteliales secretan el mediador EDRF (factor relajador derivado del endotelio), que es ON (óxido nítrico) o un metabolito estrechamente relacionado, un nitrosolol. El EDRF se difunde desde las células endoteliales hacia las células del

músculo liso vascular y aquí activa a la enzima guanilato ciclasa.

In vivo, la NTG libera ON a través de procesos enzimáticos dependientes de células y de no enzimáticos independientes de células. El ON activa la guanilil ciclasa citosólica lo que provoca que se eleve el monofosfato intracelular cíclico de guanosina y que ocurra una reducción subsecuente de la concentración de  $Ca^{++}$  citoplásmico y relajación del músculo vascular liso.

La nitroglicerina es captada por el músculo liso y reacciona con grupos sulfhidrilo intracelulares liberando nitrosotioles, así, simula los efectos del EDRF vasodilatador natural. Este mecanismo de acción es la causa de la marcada especificidad histórica de la nitroglicerina, relaja al músculo liso (vascular y no vascular), pero está esencialmente desprovista de actividad en otras estructuras, incluyendo al músculo cardíaco y esquelético.

Una consideración importante y destacada para la liberación de ON de la NTG se relaciona con su interacción con compuestos donadores de tioles. Puesto que la NTG requiere un proceso de reducción de tres electrones para liberar ON, en numerosas ocasiones se sugirió que los tioles intracelulares

(que sirven como un almacén importante de equivalentes reductores), participan en este proceso.

Uno de los aspectos fascinantes de la farmacología de la NTG son sus diferentes efectos sobre las venas, conductancia grande y la microcirculación periférica y coronaria. En concentraciones de importancia clínica la NTG dilata las arterias y venas coronarias grandes, al mismo tiempo que sólo tiene efectos subóptimos y transitorios sobre el riego sanguíneo coronario.

## **11. Prevención y tratamiento del paciente que desarrolla hipotensión en el consultorio.**

Muchos pueden ser los factores que provoquen una hipotensión en el consultorio, pero probablemente una de las causas más frecuentes de hipotensión postural es el empleo de distintos fármacos.

Si el médico tiene un amplio conocimiento de las causas que desencadenan la hipotensión, podrá prevenir una situación que comprometa la salud del paciente.

## **Prevención.**

La prevención se basa en tres factores: Historia clínica y examen físico para determinar si existen o no posibles problemas, y, si existen, se tomaran ciertas precauciones para evitar la pérdida de la conciencia.

La historia clínica bien elaborada es una valiosa fuente de información, de la cual nos tenemos que valer para no provocar una hipotensión, por ejemplo, tendríamos que investigar si el paciente, ha tomado fármacos en los últimos dos años , y si en la actualidad, esta bajo algún tratamiento médico. Los medicamentos que el paciente refiera, deben ser analizados y si se llegaran a desconocer, es preferible familiarisarse con el fármaco, antes de realizar cualquier tratamiento, recordemos que hay fármacos que provocan hipotensión pero también muchas interacciones pueden ser la causa. Hay ocasiones en que los pacientes no saben el nombre del medicamento que estan tomando, para lo cual sera necesario tener algún libro con fotografías de fármacos, por ejemplo el Vademécun, claro que este procedimiento no es confiable, por la gran cantidad de medicamentos que vienen en presentaciones similares, los cuales el paciente no podría diferenciar.

Antes de cualquier tratamiento es indispensable, un examen físico, y como parte de la evaluación, es llevar a cabo el registro de los signos vitales, tensión arterial, la frecuencia y el

ritmo (pulso) cardíacos, la frecuencia respiratoria y la temperatura. La hipotensión postural puede detectarse si se registra la tensión arterial y el pulso, con el paciente en posición supina e incorporada, hay que recordar que la hipotensión también se debe a cambios bruscos en la posición.

## **Tratamiento.**

**Paso 1, valorar la conciencia, el paciente muestra una falta de respuesta a la estimulación sensorial.**

**Paso 2, pedir ayuda, debemos tener capacitado al personal del consultorio para solicitar ayuda en los casos de urgencia.**

**Paso 3, colocar al paciente que presenta pérdida de la conciencia en posición supina, con los pies ligeramente elevados. Con ello la perfusión cerebral mejora inmediatamente y lo normal es que la mayoría de los pacientes con hipotensión postural recuperen el conocimiento en pocos segundos.**

**Cuando hemos realizado estos pasos y el paciente sigue sin recuperar la conciencia, lo cual es muy raro, sera necesario iniciar los siguientes pasos.**

**Paso 4, valorar y abrir la vía aérea, en el improbable caso de que el paciente con hipotensión postural no haya recuperado**

aún la conciencia, hay que establecer de inmediato una vía aérea permeable; la maniobra frente-mentón será la única necesaria para hacerlo.

Paso 5 y 6, valorar la permeabilidad de la vía aérea y la respiración, aplicando el VOS, y revisar si hay alguna obstrucción en la boca, si el paciente no respira, será necesario aplicar dos insuflaciones y continuar con el siguiente paso.

Paso 7, hay que valorar la circulación, palpando el pulso carotídeo para determinar si la circulación es adecuada, en caso de tener ausencia de circulación será necesario aplicar la reanimación cardio pulmonar (RCP). Este procedimiento se tendrá que realizar sin interrupción, hasta que tengamos el apoyo del equipo de urgencias, quienes manejarán al paciente con distintas técnicas adicionales, que son útiles para la recuperación. Los pacientes que desarrollen hipotensión, deberán permanecer en el consultorio hasta que se recuperen adecuadamente, de no recuperarse deben esperar hasta que algún familiar u otro acompañante lo lleven a su casa, también será necesaria la interconsulta para dar un tratamiento definitivo. El fármaco utilizado para el tratamiento es el oxígeno.

## **Conclusiones.**

Los avances en los conocimientos farmacológicos han logrado un gran desarrollo de los mismos, hay una lista de fármacos que son específicos para un padecimiento, pero cada uno tendrá sus efectos adversos, por ello, es vital tener un amplio conocimiento de la fisiopatología del padecimiento y del fármaco utilizado, así podemos evitar de alguna manera efectos negativos para el organismo de cada individuo.

El tratamiento inadecuado con los medicamentos da lugar a muchas complicaciones innecesarias, como el provocar hipotensión, que puede poner en peligro al paciente, recordemos que hay fármacos para controlar una hipertensión como los mencionados en este trabajo, pero en ocasiones una sobredosis o una interacción con otro medicamento nos llevaría a una hipotensión fatal. Por lo cual es necesario ampliar los conocimientos de nuevos fármacos que provoquen menos reacciones. De igual manera cuando se torne necesario medicar dos o más fármacos tendremos que examinar interacciones medicamentosas que podrían inhibir o potencializar los efectos. Es indispensable estar siempre actualizado, para tener la capacidad de manejar medicamentos de primera elección con la ventaja de que estos son más específicos y presentan menos efectos indeseables.

## **Bibliografía.**

**Guyton A. C. Fisiología Humana. México, D.F. Interamericana, 1887. 303.**

**Uribe E. M. Medicina Interna. México, D.F. Panamericana, 1988. 90, 91.**

**Sodeman W. A. Fisiopatología clínica de Sodeman. México, D.F. Interamericana, 1988. 262 a 268.**

**Smith M. D. Farmacología. Buenos Aires, Argentina, Panamericana. 1993. 571, 585, 589, 597, 598, 599.**

**Malamed S. F. Urgencias médicas en la consulta de odontología. España, Madrid. Diorki, 1994. 128 a 134.**

**Nolan T.E. Hipertensión Crónica en el embarazo. Mundo médico. 1995, vol. XXIII 260. 81, 82.**

**Munzel T. ¿Cuál es la causa de la tolerancia a la nitroglicerina?. Mundo médico. 1995, vol. XXIII 260: 125, 126, 129.**

**Hansten P. D. Interacciones con bloqueadores del canal de calcio. Mundo médico. 1996, vol. XXIII 269: 79 a 88.**

**Clifton D. G. Bloqueadores alfa adrenérgicos y labetalol. Mundo médico. 1996, vol XXIII 268: 85 a 90.**

**Horn J. R. Interacciones medicamentosas con diuréticos. Mundo médico. 1996, vol XXIII 268: 73 a 82.**

**Clifton D. G. Asociaciones farmacológicas con productos bloqueadores betadrenérgicos. Mundo médico. 1996, vol XXIII 268: 61 a 71.**

**Clifton D. G. Interacciones medicamentosas con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Mundo médico. 1996, vol XXIII 266: 99 a 105.**

**Villalpando G. J. I Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. Revista mexicana de cardiología. 1995, vol 6: 27 a 30.**