

- Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento.
- Ampliación de la financiación selectiva de medicamentos en el S.N.S.
- Nuevos principios activos.
- Informaciones de interés.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 22–N.º 4– 1998

Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento

*Reverte Cejudo, D. **
*Moreno Palomares, JJ. **
*Ferreira Pasos, EM. **

RESUMEN

■ Se revisa el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) con especial atención a los fármacos de reciente aparición. Inicialmente se hace un repaso a la aproximación diagnóstica y factores de riesgo para HTA que implican un manejo distinto. Posteriormente se indican las medidas no farmacológicas para el tratamiento de la HTA. A continuación se revisan los fármacos que se pueden considerar como clásicos, y posteriormente los de más reciente aparición, algunos ya comercializados como el carvedilol y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, otros pendiente de comercialización como el mibefradil, un antagonista de los canales T del calcio, y otros en fase experimental como el bosentan, un antagonista de las endotelinas. Finalmente se discute el tratamiento de la HTA en poblaciones y situaciones especiales y para terminar se repasan las crisis hipertensivas, cuyo conocimiento es esencial para resolver la urgencia vital que pueden representar.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión, tratamiento, actualización.

Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 22: 81-94.

1. INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA) supone un importante problema de salud por la repercusión que puede tener en los distintos órganos diana (corazón, sistema nervioso central-SNC, riñón), con la consiguiente morbimortalidad y costes para el sistema sanitario.

Además la HTA es una enfermedad muy frecuente en la población, de forma que en España se calcula que del 20 al 30 % de la población adulta es hipertensa (1).

ABSTRACT

■ The management of hypertension is reviewed. A special attention is paid to several drugs that appeared recently. We first review the diagnostic approach and some risk factor for hypertension that lead to a different management. The non-pharmacological measures are also considered. The so called classical drugs are then analysed. A section is aimed to review drugs that have been recently introduced; some of them such carvedilol and the angiotensin II receptor antagonist are already marketed. Others, such as mibefradil, a T-calcium channel blocker, and bosentan, an endothelin antagonist, have not yet been released. The management of hypertension in some special populations and circumstances is also considered. The treatment of hypertensive emergencies and urgencies, sometimes habitual problems, is discussed at last.

KEY WORDS: Hypertension, management, update.

En nuestro medio se tiene conciencia de ello y son numerosas las publicaciones hechas sobre este tema.

El tratamiento de la HTA ha contribuido a una reducción de la morbimortalidad atribuida a ella, pero sin embargo en los últimos años en Estados Unidos se ha visto una estabilización o incluso un leve aumento de la tasa de enfermedades cerebrales isquémicas y cardiovasculares, que continúan siendo la primera causa de muerte, con un alto coste socioeconómico (2, 3). Por tanto, el control de la HTA debe seguir siendo uno de los caballos de batalla de todos los sanitarios.

(*) Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Segovia.

Las autoridades sanitarias del mundo occidental son conscientes de todo ello, y en este sentido y de forma periódica se realiza en Estados Unidos una *revisión* sobre el tema, siendo la última de *noviembre de 1997*, la «VI revisión del Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA (VI JNC)» (2). En ella se analiza con sentido crítico y siguiendo la corriente de la medicina basada en la evidencia, la literatura escrita en lengua inglesa sobre HTA publicada a partir de 1992, fecha de publicación de la V revisión del JNC. De igual manera, en este artículo pretendemos revisar los aspectos fundamentales de la HTA, con especial atención a las novedades aparecidas desde que publicamos un trabajo similar en esta revista en 1994 (4) hasta la fecha de redacción de este trabajo.

2. CONCEPTO DE HTA Y EVALUACION CLINICA

La tensión arterial (TA) es una variable que oscila entre determinados valores y se ve modificada por factores endógenos y exógenos al propio individuo. Por ello, antes de catalogar a un sujeto como hipertenso debemos tener la certeza de que la medida de la tensión arterial es adecuada. Para que esto sea así se debe realizar en dos o más lecturas tomadas en dos o más visitas después de un rastreo inicial, con el sujeto en reposo y no agudamente enfermo, y sin tomar ninguna medicación que pueda influir en la TA. Así, en el adulto mayor de 18 años y según el VI JNC (2) se definen los siguientes valores:

	TAS	TAD
- Optimo	< 120	< 80
- Normal	< 130	< 85
- Alto-normal	130-139	85-89
- HTA grado 1	140-159	90-99
- HTA » 2	160-179	100-109
- HTA » 3	>/180	>/110
- HTA sistólica	>/140 con TAD <90	

Si la tensión arterial sistólica (TAS) y la tensión arterial diastólica (TAD) caen en distintas categorías se toma siempre la más alta. Respecto al V JNC (5) se ha eliminado el grado 4, por su rareza y por tener las mismas implicaciones que el 3.

La medición ideal de la TA debe hacerse por un técnico de salud en el sitio destinado a ello (consulta de medicina o enfermería). Sin embargo cada vez es más frecuente que estas mediciones se hagan en la farmacia o en el propio domicilio del paciente con

aparatos que podríamos catalogar como «domésticos». Esta actitud aporta beneficios importantes como es la disminución de las llamadas HTA de «bata blanca», la posibilidad de monitorización de un tratamiento y el mejor cumplimiento del mismo, al verse el paciente directamente implicado en el control. Mención especial merece la disminución que puede suponer en los costes y la posibilidad de mejorar la calidad asistencial al no dedicar tiempo al acto rutinario de medir la tensión. Por tanto, y siempre que se usen aparatos de medida electrónicos o aneroides correctamente calibrados esta forma de medición de la TA es adecuada. No lo son, sin embargo, aquellos instrumentos que realizan la toma de presión en el dedo; si se emplean estos métodos se debe considerar HTA a partir de 135/85.

En este sentido son especialmente útiles los aparatos de registro continuo de la TA (Holter), que detectan los momentos en que ésta es más elevada, permitiendo la monitorización de un tratamiento.

Una vez establecido el diagnóstico de HTA se deben descartar las secundarias, que suponen sólo un 4 a 6 % del total (6), y pueden implicar un abordaje diferente. Deben sospecharse y descartarse en pacientes jóvenes, pacientes de difícil control o presencia de manifestaciones rápidamente progresivas o con otra sintomatología acompañante. Así, debemos considerar la HTA secundaria a ingesta de estrógenos o corticoides, HTA vascularrenal, HTA asociada a enfermedades endocrinas como hiperaldosteronismo primario, feocromocitoma y síndrome de Cushing, y la HTA asociada a enfermedades cardiovasculares como coartación aórtica.

De forma global, ante un diagnóstico reciente de HTA se debe realizar una historia clínica detallada y una exploración rigurosa, incluyendo fondo de ojo, palpación de todos los pulsos y auscultación abdominal. Así mismo se debe hacer de forma rutinaria una analítica básica que incluya hemograma, creatinina, glucemia, lípidos, sodio, potasio, bicarbonato, pH sanguíneo, orina elemental y sedimento, electrocardiograma y RX de torax. Sólo en caso de sospechar HTA secundaria se deben realizar otras pruebas más específicas.

Un aspecto importante tras el diagnóstico de HTA y que debe modificar nuestra actitud ante un paciente hipertenso es la estratificación del riesgo individual que supone la HTA para ese paciente. En esta línea, se debe valorar la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, edad > 60 años,

obesidad, sedentarismo, historia familiar...) y la repercusión sobre órganos diana (corazón, SNC, retina, riñón o arterias periféricas). En este sentido y como se ve en la tabla I, el VI JNC propone una estratificación del riesgo que conlleva distintas actitudes terapéuticas (2).

Las recomendaciones sobre el seguimiento genérico de la HTA son las siguientes, modificables, según la existencia de lesión en órganos diana o factores de riesgo cardiovascular (2):

Sistólica	Diastólica	
- < 130	< 85	Controles cada 2 años.
- 130-139	85-89	Controles anuales.
- 140-159	90-99	Cada 2 meses, y modificaciones estilo vida.
- 160-179	100-109	Evaluar o remitir a estudio en un mes.
- > 180	> 110	Evaluar o remitir en una semana a lo sumo.

3. PREVENCIÓN PRIMARIA Y TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (2, 3, 6)

El objetivo del control de la HTA debe ser la reducción de la morbimortalidad a través de los métodos menos agresivos para mantener cifras menores de 140/90.

Las *medidas no farmacológicas* son aplicables a la población general, como prevención primaria, y a población hipertensa como parte inicial y fundamental del tratamiento. Estas incluyen:

- Mantener un índice de masa corporal (IMC) < 27. (IMC = peso en Kg / talla en m., al cuadrado).
- Limitar la ingesta de alcohol a < 30 g/día en el varón y < 15 en la mujer.
- Moderar el consumo de sal en la dieta, especialmente en ancianos y diabéticos.

TABLA I

ESTRATIFICACION DEL RIESGO Y TRATAMIENTO

<p>Factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo - Dislipemia - Diabetes mellitus (DM) - Edad > 60 años - Sexo (varón y mujer postmenopáusicas) - Historia familiar de cardiopatía: mujer < 65 años y varón < 55 años <p>Lesión órgano diana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corazón: Hipertrofia ventricular izq., cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca - Accidente cerebro vascular - Nefropatía - Enfermedad arterial periférica - Retinopatía 			
	GRUPO A: Sin factores de riesgo ni lesión en un órgano diana	GRUPO B: Al menos un factor de riesgo, no DM, sin lesión en órgano diana	GRUPO C: Lesión en órgano diana y/o DM con/sin factores de riesgo
<i>Normal-alta</i>	Modificaciones estilo de vida	Modificaciones estilo de vida	Medicamentos
<i>Tipo 1</i>	Modificaciones estilo de vida, 12 meses	Modificación estilo de vida 6 meses. Si varios factores riesgo: ¿medicamentos?	Medicamentos
<i>Tipos 2 y 3</i>	<i>Medicamentos</i>	<i>Medicamentos</i>	<i>Medicamentos</i>

- Alto consumo de fruta y verduras frescas, de alto contenido en potasio.
- Mantener ingesta adecuada de magnesio y calcio.
- Control de las dislipemias.
- Suprimir el tabaco.
- Control del estrés.

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA HTA (2, 3, 6)

En este apartado se hace inicialmente un repaso de los hipotensores clásicos, sin pretender ser exhaustivo, y luego se revisarán las últimas novedades terapéuticas.

Hay que señalar que desde el V JNC y la revisión que realizamos (4), los fármacos disponibles para el tratamiento de la HTA se han ampliado a un total de 56 agentes individuales, con 29 combinaciones diferentes de fármacos, considerándose adecuado el

uso de estas combinaciones que permiten con frecuencia un mejor control de la TA con dosis más bajas y menos efectos secundarios. Así, se admiten como *tratamiento inicial* de la HTA el *uso combinado de betabloqueantes y diuréticos, y de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) y diuréticos*. Otras combinaciones usadas son antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) y diuréticos, antagonistas del calcio e IECAs, dos diuréticos e inhibidores adrenérgicos centrales o periféricos con diuréticos (Tabla II).

Diuréticos y betabloqueantes siguen siendo los agentes de primera elección por la amplia experiencia en su uso y el margen de seguridad que ofrecen, que se traduce en términos de capacidad de disminuir la morbimortalidad provocada por la HTA, objetivo final del tratamiento de ésta. Sin embargo cada vez existe mayor flexibilidad a la hora de elegir un fármaco. Como veremos más adelante, se debe tener en cuenta siempre la existencia de otros factores o enfermedades asociadas que nos hagan preferir un agente terapéutico sobre otro.

TABLA II

ASOCIACIONES DE FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

FÁRMACOS	DOSIS (mg/d) (Tomas día)	PRECIO-DIA (ptas)
DIURETICOS:		
- Hidroclorotiazida + Amilorida	50 + 5 (1-2)	14
- Furosemida + Triamtereno	77.6 + 25 (1-4)	17
INH. ADRENERGICO + DIURETICO:		
- Reserpina + Clortalidona	0.25 + 50 (1)	11
BETABLOQUEANTE + DIURETICO:		
- Atenolol + Clortalidona	100 + 25 (1)	58
- Bisoprolol + Hidroclorotiazida	10 + 25 (1)	60
- Metoprolol + Hidroclorotiazida	100 + 12.5 (1)	20
IECA + DIURETICO:		
- Captopril + Hidroclorotiazida	50 + 25 (1-2)	102-204
- Enalapril + Hidroclorotiazida	20 + 12.5 (1)	116
ARA II + DIURETICO:		
- Losartán + Hidroclorotiazida	50 + 25 (1)	167
BETABLOQUEANTE + ANTAGONISTA CALCIO:		
- Metoprolol + Felodipino	50 + 5 (1)	119
ANTAGONISTA CALCIO + IECA:		
- Verapamil + Trandolapril	180 + 2 (1)	156

A. FÁRMACOS CLÁSICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA (Tabla III)

I. Diuréticos: En ausencia de otra enfermedad concomitante, y *junto con los betabloqueantes son los agentes de primera elección*, siendo especialmente útiles en la HTA volumen-dependiente con niveles

bajos de renina. En general son bien tolerados y su efecto hipotensor se produce con dosis bajas, evitando con ello la aparición de efectos secundarios. De los diuréticos señalados en la tabla III, la torasemida (7) es el de más reciente aparición, actuando a nivel del asa produciendo un efecto diurético más potente y prolongado que la furosemida con menos alteraciones

TABLA III
FARMACOS CLASICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

FARMACO	DOSIS (mg/d) (Nº Tomas día)	DOSIS MEDIA (mg) PRECIO-DIA (ptas)	EFECTOS SECUNDARIOS
1. DIURÉTICOS			
1a) Tiazidas:			
- Clortalidona	12.5-50 (1)	50 / 14	Hiperglucemia, hiperlipemia, hipopotasemia, hiperuricemia, hipercalcemia, pancreatitis
- Hidroclorotiazida	12.5-50 (1)	50 / 11	
- Indapamida	2.5-5 (1)	2.5 / 15	
1b) Diuréticos de asa:			
- Bumetanida	0.5-5 (1-3)	1 / 20	Ototoxicidad, hipopotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia Hiperlipemias, hiperglucemia
- Furosemida	40-320 (1-3)	40 / 17	
- Torasemida	5-100 (1-2)	5 / 57	
1c) Ahorradores de K⁺:			
- Amilorida	5-10 (1-2)	Ver asociaciones	Hiperpotasemia, impotencia, ginecomastia
- Espironolactona	25-100 (1-3)	100 / 58	
- Triamtereno	50-150 (1-2)	Ver asociaciones	
2. INHIBIDORES ADRENÉRGICOS			
2a) I. Periféricos:			
- Reserpina	0.05-0.25 (1)	Ver asociaciones	Hipotensión ortostática, diarrea, braquicardia, sedación
2b) I. Centrales:			
- Clonidina	0.1-1.2 (2-3)	0.15 / 18	Sedación, braquicardia, sequedad oral, alteración hepática, síndrome lúpico, aplasia medular
- Metildopa	250-2000 (2)	250 / 16	
- Moxonidina	0.2-0.4 (1)	0.4 / 144	
2c) Alfabloqueantes:			
- Doxazosina	1-16 (1)	2 / 94	Hipotensión postural, palpitaciones, cefalea, somnolencia
- Prazosina	1-20 (2-3)	5 / 33	
- Fenoxibenzamina (*)	40-200 (2)	Mto. extranjero	
2d) Alfa/beta-bloqueantes:			
- Labetalol	200-1200 (2)	200 / 28	Fiebre y hepatotoxicidad Efectos como beta-bloqueantes
2e) Beta-bloqueantes:			
- Atenolol	25-100 (1)	100 / 27-60	Broncoespasmo, braquicardia, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca, hiperlipemia enmascaramiento clínico de hipoglucemia, fatigabilidad (menos ISA)
- Metoprolol	50-200 (2)	100 / 21	
- Propranolol	40-240 (1-2)	160 / 141	
- Acebutolol (ISA)	200-1200 (1-2)	400 / 42	
3. VASODILADORES			
- Hidralazina	50-300 (2-4)	150 / 65	Retención de líquidos, cefalea, taquicardia.
- Minoxidil	2.5-80 (1-2)	10 / 40	

(*) = No comercializado en España.

TABLA III
FARMACOS CLASICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION
ARTERIAL COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA
(Continuación)

FARMACO	DOSIS (mg/d) (Nº Tomas día)	DOSIS MEDIA (mg) PRECIO-DIA (ptas)	EFFECTOS SECUNDARIOS
4. ANTAGONISTAS DEL CALCIO			
4a) Hidropiridinas:			
- Nifedipino	30-120 (1-3)	60 / 60-90	Cefalea, edemas, MMII, Hipertrofia encías <i>Dihidrop:</i> taquicardia inicial
- Amlodipino	2.5-10 (1)	5 / 106	
- Nicardipino	60-120 (1-3)	60 / 103	
4b) No hidropiridinas:			
- Diltiazem	90-360 (1-3)	120 / 121	<i>No dihidrop:</i> braquicardia, disminución de contractilidad.
- Verapamilo	80-480 (1-3)	120 / 23	
5. IECAS:			
- Captopril	12.5-150 (2-3)	100 / 200	Tos, rash, disgeusia, angioedema, leucopenia, hiperpotasemia, deplección de volumen
- Enalapril	2.5-40 (1-2)	20 / 128	
- Lisinopril	5-40 (1-2)	20 / 105	
- Quinapril	5-80 (1-2)	20 / 132	

metabólicas, y una tolerancia, en general, buena. En pacientes con insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y ascitis cirrótica ha demostrado una eficacia similar a la furosemida, siendo igualmente útil en el manejo de la HTA moderada, insuficiencia cardíaca y estados edematosos.

2. Inhibidores adrenérgicos:

– *Inhibidores adrenérgicos periféricos.* Actualmente su uso está muy limitado por sus efectos secundarios, que pueden ser graves.

– *Inhibidores adrenérgicos centrales.* Salvo en el embarazo, situación en la que la metildopa puede ser de elección, son también fármacos de segunda línea. Recientemente se ha comercializado un nuevo fármaco de este grupo: la moxonidina (8, 9) que parece ser eficaz en la reducción de la presión arterial y de la hipertrofia ventricular izquierda con menos efectos secundarios.

– *Alfabloqueantes.* Se consideran fármacos de segunda línea por sus reacciones adversas a excepción de fenoxibenzamina y fentolamina en el tratamiento médico del feocromocitoma, que son los de elección. Dentro de este grupo de fármacos la doxazosina y la terazosina son mejor toleradas y presentan menos alteraciones metabólicas pudiendo producir incluso

una disminución de triglicéridos y aumento de HDL-colesterol.

– *Alfa/betabloqueantes.* Por su combinación de efectos alfa y beta producen una rápida disminución de la TA, y pueden ser útiles en las crisis hipertensivas. Los efectos del carvedilol se comentarán más adelante en el apartado de nuevos fármacos.

– *Betabloqueantes.* Junto con los diuréticos, se consideran fármacos de primera elección para el tratamiento de la HTA. Algunos de ellos a dosis bajas son más cardioselectivos; otros poseen mayor actividad simpática intrínseca (ISA), por lo que producen una menor disminución de la frecuencia cardíaca con una mejor tolerancia al esfuerzo, que puede ser útil en pacientes con una marcada actividad física. Son especialmente útiles en pacientes con cardiopatía isquémica.

3. *Vasodilatadores directos:* Son también fármacos de segunda elección por sus efectos secundarios, y se reservan para el fallo terapéutico con otros agentes.

4. *Antagonistas del calcio:* Ampliamente usados, con un buen perfil de eficacia/tolerancia, y que pueden ser de primera elección en determinadas situaciones como la coexistencia de cardiopatía isquémica, hiperlipemias (por su ausencia de efectos en el metabolismo lipídico), diabetes, insuficiencia

renal o arteriopatía periférica. Recientes publicaciones apuntan la posibilidad de que el amlodipino mejore la supervivencia en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (10). Existe un nuevo grupo, los bloqueantes selectivos de los canales T del calcio, del que se hablará más adelante.

5. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs): Como el grupo anterior, son fármacos bien tolerados y muy efectivos, y pueden ser de primera elección en situaciones como HTA vasculorrenal (descartada estenosis bilateral de arterias renales, o unilateral sobre riñón único), diabetes mellitus o disfunción ventricular izquierda asociada (11, 12).

Deben evitarse en el embarazo y en mujeres jóvenes con posibilidad de gestación por su potencial efecto nocivo para el feto.

El principal efecto secundario que puede limitar su uso es la tos. Un nuevo grupo de fármacos relacionados con éstos, los bloqueantes del receptor de la angiotensina II, que se tratarán más adelante, no presentan este efecto secundario.

B. NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA (Tabla IV)

1. Alfa-Betabloqueante: CARVEDILOL

El carvedilol es un alfa-beta-bloqueante con actividad vasodilatadora, que actúa bloqueando los receptores beta-1, beta-2 y alfa; esta última acción es la responsable de su actividad vasodilatadora (13).

Se ha mostrado eficaz como antihipertensivo, al menos en la hipertensión leve y moderada tanto como los otros beta-bloqueantes, alfa-beta-bloqueantes,

antagonistas del calcio, diuréticos tiazídicos e inhibidores de la ECA. Posteriormente se ha demostrado su utilidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, disminuyendo el riesgo de muerte y hospitalización por eventos cardiovasculares (14, 15).

Existen estudios en marcha para confirmar su utilidad en fracaso cardiaco agudo tras infarto agudo de miocardio (IAM) y en el tratamiento de la angina estable e inestable.

CARVEDILOL: Dosis inicial 6,25-12,5 mg/d
Dosis mantenimiento 25 - 50 mg/d

Efectos secundarios: El carvedilol no parece afectar el metabolismo de la glucosa aunque puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia al igual que el resto de beta-bloqueantes. No afecta adversamente los perfiles lipídicos ni la función renal. Los efectos adversos están relacionados principalmente con la actividad beta-bloqueante (broncoespasmo, bradicardia, fatiga y astenia) y su actividad vasodilatadora (mareo, cefalea e hipotensión ortostática, sobre todo en ancianos). Ocasionalmente alteraciones digestivas y reacciones cutáneas. Dichos efectos adversos son más frecuentes al principio del tratamiento y de modo proporcional a la dosis.

La incidencia de frialdad en extremidades en comparación con otros betabloqueantes es baja debido a su actividad vasodilatadora.

Está contraindicado en los pacientes con alteraciones de la conducción cardiaca consistentes en bloqueo de segundo y tercer grado, bradicardia, hipotensión, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia hepática.

TABLA IV

FARMACOS NUEVOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

FARMACO	DOSIS (mg/d) (Nº Tomas día)	DOSIS MEDIA (mg) PRECIO-DIA (ptas)	EFECTOS SECUNDARIOS
Alfa/beta-bloqueante: - Carvedilol	6.25-50 (1-2)	25 / 106	Similar a beta-bloqueantes. Mareo, cefalea
ARA II: - Losartán	25-100 (1-2)	50 / 174	- Mareo, hipotensión ortostática, exantemas - Cefalea, IVRS (*), dolor de espalda
- Valsartán	80-320 (1)	80 / 167	
- Irbesartán	150-300 (1)	150 / 167	
- Candesartán	4- 16 (1)	8 / 167	

(*) IVRS = Infección vías respiratorias superiores.

2. *Antagonistas de los canales T del calcio:* **MIBEFRADIL (16-19)**

Desde el año 1991 se está investigando sobre un nuevo grupo de antagonistas del calcio, los bloqueadores selectivos de los canales T del calcio, siendo el mibefradil su prototipo. Este nuevo fármaco puede ofrecer interesantes ventajas sobre otros de su grupo.

En las células musculares cardíacas y lisas vasculares existen dos tipos de canales del calcio, L y T. En condiciones normales los canales tipo T, a diferencia de los L, aparecen en escasa concentración en las células musculares del ventrículo y son más abundantes en las células del tejido de conducción. Además parece que en situaciones patológicas como la hipertrofia miocárdica aumenta la expresión de canales T.

A dosis de 50 a 100 mg/día produce una potente acción vasodilatadora arteriovenosa disminuyendo las resistencias periféricas y la tensión arterial. Este efecto se consigue de forma gradual a lo largo de una a dos semanas y se mantiene sin aparecer tolerancia. Además, en modelos animales produce disminución de la hipertrofia miocárdica. Estos efectos se acompañan de una leve reducción de la frecuencia cardíaca por la presencia de canales T en el tejido de conducción. Sin embargo, al ser estos muy escasos en el tejido muscular ventricular, no producen disminución de la contractilidad cardíaca. Su capacidad de disminuir la TA parece superior a la de diltiazem y verapamilo y similar a las formulaciones de liberación controlada (GITS) de nifedipino, amlodipino y enalapril. Presenta una mayor selectividad para producir vasodilatación coronaria que sistémica, al igual que otros antagonistas del calcio, con la gran ventaja de no deprimir la contractilidad, lo que puede ser muy útil para el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Su efectividad antianginosa parece similar a la del diltiazem y el amlodipino. Está en marcha un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego frente a placebo para evaluar su seguridad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

MIBEFRADIL: 50-100 mg/día (1 toma)

Propiedades farmacocinéticas: El mibefradil, bloqueante selectivo de los canales T del calcio, presenta una alta biodisponibilidad vía oral y una semivida prolongada, lo que permite su uso en una sola dosis al día.

Efectos secundarios: en general es un fármaco bien tolerado, y sus reacciones adversas más

frecuentes son enrojecimiento facial, cefaleas, edemas en miembros inferiores y fatigabilidad. La depresión de la frecuencia cardíaca y conducción AV es dosis dependiente y aparece en un 3'6 a 8'4 %, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con bradicardias o bloqueos cardíacos, ni en aquellos enfermos que estén tomando medicaciones que puedan afectar a la conducción sinoauricular o auriculoventricular, como betabloqueantes, digoxina y otros antagonistas del calcio. Otro efecto secundario a tener en cuenta son las numerosas interacciones que presenta sobre todo con fármacos que disminuyen el gasto cardíaco y las estatinas, que pueden llegar a producir importantes efectos secundarios a nivel sobre todo cardiovascular. Se han descrito casos de rabdomiolisis en pacientes que usaban mibefradil y diversas estatinas, por lo que su uso concomitante está contraindicado por el momento (20).

Por tanto el mibefradil, que al principio fue un fármaco prometedor en el tratamiento de la HTA y cardiopatía isquémica, en la actualidad debido a sus importantes interacciones y efectos secundarios en muchos países ha sido retirado y en España no ha llegado ni a comercializarse.

3. *Antagonistas de los receptores de la angiotensina II* **(ARA II)**

La conversión de angiotensina I en angiotensina II es el paso bloqueado por los IECAs, pero puede seguirse formando angiotensina II por otras vías enzimáticas. Todos los efectos cardiovasculares conocidos de la angiotensina II en el hombre (vasoconstricción, liberación de aldosterona, proliferación de músculo liso,...) están mediados por el receptor AT1 de la angiotensina II. Este nuevo grupo de fármacos bloquea selectiva y específicamente los receptores AT1 y carece de propiedades agonistas intrínsecas y de acción sobre la degradación de la bradiquinina.

Se ha demostrado ampliamente que este nuevo grupo es al menos tan potente en el control de la hipertensión arterial como el resto de fármacos antihipertensivos (21). Estudios recientes confirman el efecto beneficioso como protectores y reductores de nefropatía y proteinuria especialmente en los enfermos con diabetes mellitus (al igual que los IECAs) (22), así como su acción sobre la disminución de morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (23). Otra característica por determinar con mayores estudios es el efecto antiarrítmico que se ha atribuido a este nuevo grupo.

El efecto máximo antihipertensivo se alcanza a las 3 - 6 semanas de tratamiento.

En el momento actual y por los estudios concluidos hasta el momento su principal ventaja respecto a los IECAs es la menor producción de efectos secundarios, fundamentalmente la tos que puede limitar el uso de estos últimos (24, 25).

El *losartán* parece además bloquear específicamente los receptores de tromboxano A2 disminuyendo la vasoconstricción coronaria y la agregación plaquetaria que éste produce, pero hacen falta más estudios que confirmen estos efectos.

La dosificación es:

Losartán	25 - 100 mg/d	(1 ó 2 tomas)
Valsartán	80 - 320 mg/d	(1 toma)
Irbesartán	150 - 300 mg/d	(1 toma)
Candesartán	4 - 16 mg/d	(1 toma)

Propiedades farmacocinéticas: la absorción por vía oral es buena independientemente de su administración con o sin alimento. Sufre un metabolismo de primer paso hepático formándose sus metabolitos activos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas (el valsartán es activo sin requerir metabolismo hepático). Debido a su semivida prolongada permite su administración en una única dosis diaria. Su excreción se produce por medio de la bilis y la orina, y no pueden eliminarse por hemodiálisis.

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes ancianos ni con insuficiencia renal leve, recomendándose iniciar con una dosis más baja en las personas mayores de 75 años, en insuficiencias renales moderadas y severas (aclaramiento de creatinina 20ml/mn) o en pacientes sometidos a diálisis.

Dado que su metabolismo es fundamentalmente hepático, se aconseja usar dosis más reducidas en los pacientes afectados de una hepatopatía crónica.

No interfiere con fármacos como digital, fenitoina o dicumarínicos.

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina, la respuesta es menor en los pacientes de raza negra.

Efectos secundarios: Destaca la buena tolerancia de este nuevo grupo de fármacos siendo sus reacciones adversas en los estudios realizados, similares al placebo. Además no aumentan los niveles de bradiquinina y sustancia P que se acumulan y son responsables de efectos adversos como la tos. En algunos casos se han

presentado mareos e hipotensión ortostática en relación con la dosis utilizada. Excepcionalmente se han comunicado exantemas y angioedema por hipersensibilidad.

Contraindicados durante el embarazo y la lactancia debido a su potencial fetotoxicidad.

4. **Antagonistas de los receptores de las endotelinas: BOSENTAN (16, 26)**

Las endotelinas son un grupo de péptidos descubiertos en 1988, producidas por las células endoteliales (ET-1) y que son las sustancias vasoconstrictoras más potentes conocidas. Las acciones de las endotelinas ET-1 en los seres humanos están mediadas a través de los receptores ETa (presentes en células musculares lisas de los vasos) y ETb (presentes en células endoteliales). Las endotelinas se han implicado en distintas enfermedades cardiovasculares como la HTA y la insuficiencia cardíaca. Los receptores ETa son los responsables de la vasoconstricción.

En base a este papel de las endotelinas se han hecho numerosos estudios preclínicos en animales con antagonistas de los receptores ETa y con antagonistas mixtos ETa/ETb, demostrando una disminución de la TA en los mismos.

Su uso en seres humanos está aún en fase experimental. El bosentán, un antagonista mixto ETa/ETb, se ha usado en ensayos clínicos para el tratamiento de la HTA e insuficiencia cardíaca, resultando eficaz en ambas situaciones y con una tolerancia en general aceptable. Sus efectos secundarios más frecuentes son la cefalea, enrojecimiento facial y edemas en miembros inferiores, así como alteraciones de la bioquímica hepática. Dado lo limitado de estos estudios, el papel de estos fármacos está aún por determinar.

5. **HTA EN SITUACIONES Y POBLACIONES ESPECIALES (2, 4)**

■ **ENFERMEDAD CARDIACA**

Uno de los objetivos más importantes de la terapia antihipertensiva es prevenir la cardiopatía hipertensiva con hipertrofia de ventrículo izquierdo y la cardiopatía isquémica que pueden conducir a insuficiencia cardíaca y arritmias.

En situaciones de hipertrofia de ventrículo izquierdo, los IECAs son los agentes más potentes para

revertirla, siendo también útiles los calcio-antagonistas, beta-bloqueantes y, en menor medida, los diuréticos.

Cuando existe clínica de insuficiencia cardiaca de cualquier etiología los IECAs mejoran la supervivencia de estos pacientes, siendo también útiles los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, los calcio-antagonistas amlodipino y felodipino y el alfa-beta-bloqueante carvedilol.

Cuando la HTA coexiste junto a cardiopatía isquémica, los calcio-antagonistas y los IECAs pueden aumentar la reserva de flujo coronario por circulación microvascular, siendo también útiles los beta-bloqueantes.

En el postinfarto agudo de miocardio, los beta-bloqueantes reducen la mortalidad a largo plazo, probablemente en relación con su poder antiarrítmico y antianginoso. Cuando el IAM se acompaña de fracaso cardiaco son especialmente útiles los IECAs que pueden además atenuar la dilatación y disfunción ventricular del postinfarto. En IAM no Q y postinfarto con buena función ventricular pueden usarse verapamilo o diltiazem si los beta-bloqueantes están contraindicados.

En pacientes que presentan HTA junto con taquicardias supraventriculares sería de elección el verapamilo (calcio-antagonista).

■ ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Aunque la enfermedad cerebrovascular es una indicación de tratamiento antihipertensivo, inmediatamente tras un ictus isquémico no debe instaurarse tratamiento hipotensor hasta que la situación se haya estabilizado, aunque las cifras de tensión arterial sean altas. Incluso cuando se instaure el tratamiento el objetivo será reducir las cifras gradualmente.

Los pacientes en los que se instaura tratamiento fibrinolítico tras un ictus isquémico necesitan monitorización cuidadosa de la tensión arterial.

■ INSUFICIENCIA RENAL

Cualquier clase de antihipertensivo es efectivo y muchas veces se precisan varios de ellos para controlar las cifras de presión arterial en estos pacientes.

Los IECAs son los fármacos de elección en los enfermos con HTA e insuficiencia renal, si no se objetiva ni se sospecha fundadamente estenosis de

arteria renal bilateral, o unilateral en riñón único funcionante, especialmente si la insuficiencia renal es de origen diabético, o presentan proteinuria.

Los antagonistas del calcio son una buena alternativa al aumentar, aunque en menor medida que los IECAs, el flujo renal y el filtrado glomerular.

Los diuréticos tiazídicos dejan de ser útiles en la insuficiencia renal avanzada.

■ ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y ASMA

En estos pacientes deben evitarse los beta-bloqueantes y los alfa-beta-bloqueantes por sus efectos secundarios a nivel bronquial produciendo broncoespasmo, en ocasiones severo.

El resto de los hipotensores pueden utilizarse, debiendo tener en cuenta el potencial efecto hipoxémico secundario a la vasodilatación del lecho pulmonar en relación con el tratamiento con antagonistas del calcio (muy infrecuente) y la tos que puede agravar el proceso respiratorio producida como efecto secundario de los IECAs y que puede ser solucionada cambiando el antihipertensivo por uno de los nuevos inhibidores de los receptores de la angiotensina.

Las xantinas, los beta-agonistas y los corticoides utilizados con frecuencia en el tratamiento de la patología respiratoria crónica pueden agravar la HTA.

■ HIPERLIPIDEMIAS

En esta situación se hará especial hincapié en la modificación de la conducta (peso, dieta...).

Los efectos en el metabolismo lipídico de los diuréticos y beta-bloqueantes deben tenerse en cuenta al tratar pacientes hipertensos con hiperlipemia, siendo excepcional la necesidad de suspender el tratamiento con estos fármacos en este grupo de enfermos. Pueden usarse sin problemas los IECAs, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, calcio-antagonistas y agonistas adrenérgicos centrales, cuyo efecto sobre los lípidos es neutro. Los alfa-bloqueantes pueden disminuir ligeramente el colesterol plasmático y aumentar los niveles de HDL.

■ HIPERURICEMIA Y GOTA

Todos los diuréticos pueden incrementar los niveles séricos de ácido úrico pero raramente desencadenan

episodios de gota. Dicha hiperuricemia no requiere tratamiento en ausencia de gota o litiasis renal por uratos. No obstante, los diuréticos deben evitarse en los pacientes con episodios previos de gota úrica.

■ ANCIANOS

Es importante tener en cuenta que en más de la mitad de los pacientes mayores de 65 años se pueden registrar cifras de presión arterial sistólica por encima de 160 mmHg, pudiendo reflejar la rigidez arterial por arterioesclerosis senil e incapacidad de comprimir la arteria calcificada con el manguito de la tensión. Deberá sospecharse esta falsa HTA si la arteria radial permanece palpable después de superar el supuesto valor de la presión sistólica con el manguito de presión (Signo de Osler).

En los pacientes ancianos el objetivo será disminuir la tensión arterial por debajo de 140/90 mmHg, haciendo hincapié en las medidas no farmacológicas. En caso de precisar tratamiento farmacológico se deberá empezar por dosis bajas con ajuste posterior hasta conseguir un control adecuado, siendo fundamental vigilar la función renal.

El tratamiento recomendado sigue siendo *diuréticos y betabloqueantes*, solos o en combinación, en pacientes mayores, habiéndose relacionado dicho tratamiento con una disminución del riesgo de ictus y de eventos coronarios y cardiovasculares en estos pacientes.

El uso de los beta-bloqueantes se ha limitado por su perfil hemodinámico, sobre todo por la reducción del gasto cardiaco, así como por su efecto deletéreo sobre procesos que frecuentemente presentan estos pacientes: insuficiencia cardiaca, EPOC, enfermedad vascular periférica, etc. No obstante, siguen teniendo su papel en pacientes hipertensos con angor o IAM en los que no estén contraindicados por las enfermedades asociadas.

En pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada el tratamiento de elección son los diuréticos porque disminuyen la morbi-mortalidad asociada.

La mayor susceptibilidad a la hipopotasemia inducida por las tiazidas, puede evitarse con la administración a dosis más bajas, conjuntamente con otros diuréticos ahorradores de potasio o en asociación con calcio-antagonistas o IECAs.

Deben usarse con cuidado los agentes que producen mayor hipotensión postural, tales como bloqueantes adrenérgicos periféricos, alfa-bloqueantes y los fármacos que pueden producir alteraciones cognitivas como alfa2-agonistas centrales.

■ MUJERES EMBARAZADAS (27)

Es necesario distinguir dos situaciones:

HTA crónica: si existen cifras altas de presión arterial observadas antes del embarazo o en las primeras 20 semanas de gestación. En estos casos se puede continuar su tratamiento habitual con cualquier antihipertensivo a excepción de los IECAs y los ARA II.

HTA gestacional: se diagnostica con cifras altas de presión arterial presentadas por primera vez durante el embarazo después de la 20 semana de gestación o en las 24 h siguientes al parto (TA mayor de 140/85 o un aumento de 30 mmHg de TAS o más de 15 mmHg de TAD con respecto a los valores medios al principio del embarazo). Deberá prestarse especial atención a la aparición temprana de datos que sugieran pre-eclampsia o eclampsia, tales como edema, proteinuria, alteraciones de la coagulación o de la función hepática, crisis convulsivas...

El tratamiento de la HTA no severa en el embarazo sigue teniendo a la metildopa como fármaco de primera línea, siendo opciones secundarias el labetalol, pindolol, oxprenolol y nifedipino. Los beta-bloqueantes son más eficaces que la metildopa en los estudios comparativos y son seguros en la última parte del embarazo, sin embargo en la primera parte del embarazo se asocian con crecimiento retardado del feto.

El verapamilo puede disminuir las contracciones uterinas y los IECAs y los ARA II se han asociado con problemas neonatales severos como fallo renal y muerte, por lo que deben evitarse durante el embarazo.

Los diuréticos pueden producir trombopenia, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono e hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

No se ha demostrado la eficacia del ácido acetil salicílico (AAS) a bajas dosis ni los suplementos de calcio para prevenir las situaciones de pre-eclampsia.

El sufrimiento fetal atribuido a la disminución del flujo sanguíneo uterino con hipoperfusión placentaria es raro y los efectos a largo plazo sobre el niño no se conocen adecuadamente.

■ MUJERES Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

La hipertensión arterial es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que están tomando anticonceptivos orales, especialmente si son obesas, fumadoras y mayores de 35 años.

Si se presenta HTA durante la toma de anticonceptivos orales es recomendable suspender su uso y recurrir a otros métodos. La TA se normalizará generalmente en pocos meses.

Si el riesgo derivado del embarazo es mayor que el subsiguiente a las cifras de presión alta y los otros métodos de control de natalidad disponibles no se pueden usar, se continuará con los anticonceptivos orales y se añadirá tratamiento antihipertensivo.

■ MUJERES MENOPÁUSICAS

La presencia de HTA no es una contraindicación para el empleo de terapia hormonal sustitutiva, y ésta puede tener efectos beneficiosos sobre otros factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, un pequeño grupo de mujeres experimenta un incremento de la TA debido a la terapia estrogénica, por ello es recomendable que, tras instaurar el tratamiento hormonal, se vigilen más estrechamente, en el período inicial, las cifras de presión arterial.

■ PACIENTES JÓVENES CON ACTIVIDAD FÍSICA IMPORTANTE

En estas situaciones debe evitarse el uso de los beta-bloqueantes, sobre todo los que no tienen actividad simpática intrínseca, ya que disminuyen el gasto cardíaco y limitan la tolerancia al esfuerzo.

■ NIÑOS Y ADOLESCENTES

Se definen como hipertensos a aquellos niños y adolescentes cuyos valores de presión arterial superen el percentil 95 en al menos 3 tomas realizadas en condiciones adecuadas y separadas 15 días. Existen para ello tablas que relacionan TA / edad y TA / talla en cm. Deben descartarse causas de HTA secundaria en el paciente joven.

En estos casos debe hacerse hincapié de un modo especial en cambios del estilo de vida (dieta, tabaco, ejercicio...) e instituir tratamiento farmacológico cuando, según las tablas, haya cifras altas de presión arterial o no respondan a los cambios en el estilo de vida. La elección del tratamiento farmacológico es

similar a la de los pacientes adultos, pero las dosis deben ajustarse al peso y la edad.

La HTA no complicada en niños asintomáticos no es razón para restringir la actividad física y el ejercicio que, por otra parte, puede contribuir a disminuir la presión arterial y prevenir la HTA.

6. CRISIS HIPERTENSIVAS (2, 28, 29)

Dentro de lo que conocemos como crisis hipertensivas podemos distinguir:

Urgencia hipertensiva: Supone una TAD > 120 mmHg o la existencia de HTA y posibilidad de lesión de un órgano diana como es la existencia de angina inestable, HTA perioperatoria, preeclampsia, trasplante renal. En este contexto, se postula que se debe bajar la TA en un plazo de 24 horas, aunque no existe evidencia de que eso sea mejor que bajarla en varios días o semanas.

Emergencia hipertensiva: Cuando existe lesión en un órgano diana en el seno de una TA elevada (encefalopatía hipertensiva, edema de pulmón, infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, eclampsia, hemorragia intracraneal, disección aórtica, insuficiencia renal). Dentro de este concepto se puede incluir la hipertensión maligna o acelerada, que refleja la lesión retiniana severa por HTA. El diagnóstico de emergencia hipertensiva supone la necesidad de bajar la TA en el plazo de una hora para evitar los daños irreversibles sobre los órganos afectados.

Las crisis hipertensivas aparecen en el 1 % de los pacientes hipertensos, y son más frecuentes en las HTA secundarias. La importancia de su detección radica en que su pronóstico mejora si se tratan adecuadamente.

Existen pocos estudios controlados sobre el tratamiento de las crisis hipertensivas y, en general, las recomendaciones hechas se basan más en opiniones de expertos que en ensayos clínicos.

• **TRATAMIENTO DE LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS** (tabla V): El agente más usado hasta ahora y del que mayor experiencia existe es el nifedipino sublingual, de forma que la mayoría de los autores lo recomiendan como tratamiento de elección. Sin embargo recientemente se han descrito serios efectos secundarios (30, 31) consecuencia de la imposibilidad de controlar el grado de caída de la TA, de forma que en el último informe del VI JNC se señala a este fármaco usado vía sublingual como «inaceptable». Probablemente lo mismo se pueda decir del captopril, aunque las bajadas de TA no

sean tan bruscas. Como alternativas, se pueden usar por vía oral estos fármacos y también clonidina y labetalol. No debemos olvidar que una urgencia hipertensiva no requiere una bajada inmediata de la TA, a diferencia de la emergencia.

- **TRATAMIENTO DE LA EMERGENCIA HIPERTENSIVA** (tabla VI): Para la mayoría de las emergencias hipertensivas el nitroprusiato sódico IV es una opción rápida y segura. Existen situaciones especiales en que puede estar más indicado otro fármaco.

1. Accidente cerebrovascular: Conviene no hacer una bajada demasiado brusca, y la mayoría de los neurólogos opinan que no se debe bajar la TA a menos que exista lesión sobre otro órgano diana o la TAD sea mayor de 130 mmHg.

2. Disección aórtica: Se debe asociar un betabloqueante para disminuir la contractilidad

miocárdica.

3. Infarto agudo de miocardio y edema de pulmón: La nitroglicerina IV puede controlar la TA y actuar además como vasodilatador coronario. En el infarto también es útil el uso de beta-bloqueantes. Se debe evitar la hidralazina porque puede empeorar la isquemia.

4. Embarazo: En caso de eclampsia, el sulfato de magnesio es el tratamiento de elección de las convulsiones. Para el control de la tensión arterial la hidralazina IV es el fármaco más adecuado. El labetalol también parece seguro y eficaz. Se deben evitar los IECAs.

5. Feocromocitoma: El tratamiento de elección es la fentolamina. Una vez que se ha conseguido un alfabloqueo adecuado se puede asociar un beta-bloqueante. También se puede usar labetalol y nitroprusiato.

TABLA V

FARMACOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA URGENCIA HIPERTENSIVA

FARMACO	DOSIS	INICIO ACCION	MAXIMO ACCION	DURACION ACCION
CLONIDINA	0.1-0.2 mg	30-60 mn	2 h	8-12 h
NIFEDIPINO	5-20 mg	5-15 mn	15-30 mn	3-6 h
CAPTOPRIL	6.25-50 mg	15 mn	45-60 mn	2-6 h
LABELALOL	200-400 mg	15-45 mn	60 mn	2-6 h

TABLA VI

FARMACOS PARENTERALES PARA LA EMERGENCIA HIPERTENSIVA

FARMACO	DOSIS	INICIO ACCION	MAXIMO ACCION	EFECTOS ADVERSOS
DIÁZÓXIDO	50-100 mg, bolo ó 15-30 mg/mn	1-5 mn	6-12 h	Hipotensión, taquicardia, isquemia miocárdica, vómitos
NITROPRUSIATO	0.3-10 mcg/kg/mn	Inmediata	2-3 mn	Vómitos, toxicidad tiocianatos
NITROGLICERINA	5-100 mcg/mn	1-2 mn	3-5 mn	Cefalea, vómitos, taquifilaxia
HIDRALAZINA	10-20 mg, bolo	5-15 mn	2-6 h	Cefalea, vómitos, taquicardia
LABELALOL	20-80 mg, bolo ó 2 mg/mn	5-10 mn	2-6 h	Bloqueos cardíacos, vómitos, broncoespasmo
FENTOLAMINA	5-10 mg, bolo	1-2 mn	15-60 mn	Hipertensión, taquicardia

BIBLIOGRAFIA

1. Tressera R, Pardell H. Prevalencia e importancia sanitaria de la HTA. *Ann Med Intern* 1990; 7 (supl 3): 1-6.

2. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2427.

3. Martínez M, Rodicio J. Tratado de nefrología. 2.ª Edición (1993). Ed. Norma: 435-477.

4. Reverte Cejudo D, Garcia Viejo MA, Moreno Palomares J. Hipertensión arterial. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994; 18: 57-70.
5. Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The fifth report. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
6. Kaplan NM. «Clinical hypertension». 6.ª Edición (1994). Ed. Williams and Wilkins.
7. Dunn C, Fitton A, Brogden R. Torasemide, an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 121-142.
8. Anon. Moxonidine for hypertension. *Drug Ther Bull* 1997; 35 (5): 33-36.
9. Prichard BN, Graham BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1997; 15 (1): 547-555.
10. The PRAISE group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
12. Conhn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 490-498.
13. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutics use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1997; 54 (1): 161-185.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
15. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD et al. Double-blind placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
16. Kobrin I, Charlton V, Bursztyn M. New developments in drug therapy of hypertension. *Med Clin North Amer* 1997; 6: 1359-1371.
17. Cases Amenós A, Calls Ginesta J, Esforzado Armengol N. Antagonistas de los canales del calcio tipo T. Una nueva familia de calcioantagonistas. *Hipertensión* 1998; 15: 79-87.
18. Braun S, Van der Wall E, Emanuelsson A. Effects of a new calcium antagonist, mibefradil (Ro 40-5967), on silent ischemic in patients with stable chronic angina pectoris: a multicenter placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 317-322.
19. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J et al. The antihypertensive efficacy of the novel calcium antagonist mibefradil in comparison with nifedipine GITS in moderate to severe hypertensives with ambulatory hypertension. *AJH* 1997; 10: 189-196.
20. FDA MED WATCH program. Two new warnings added to labeling for mibefradil. *JAMA* 1998; 279: 346.
21. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, and angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-795.
22. Chan JCN, Critchley JAJH, Tomlinson B, Chan TYK, Cockram CS. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1997; 17: 72-80.
23. Pitt B, Segal R, Martínez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. (Evaluation of Losartan in the Elderly Study. ELITE) *Lancet* 1997; 49: 747-752.
24. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, Ko JT, Lin TS, Lee YS. Double-blind comparison of losartan, lisinopril and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(3): 253-257.
25. Ransay LE, Yeo WW. ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and cough. The Losartan Cough Study Group. *J Hum Hypertens* 1995; 9 (Suppl. 5): S 51-S 54.
26. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, in blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 784-790.
27. Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157 (9):1245-1254.
28. Fegel RB, Coggin CH. Hypertensive crisis. En Quick consult manual of evidence-based medicine. Lippincott-Roven 1997: 414-427.
29. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990; 327: 1177-1183.
30. Grossman E, Messerli FH, Grodzick T, Kowey P. Should moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276: 1328-1331.
31. Gifford RW. Antihypertensive therapy. *Med Clin North Amer* 1997; 6: 1319-1333.