

# Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Por los Doctores ROBERTO BEDOYA y JOSE MENDELZON

Antes de entrar en tema específicamente creemos conveniente aclarar el concepto de cuándo una cifra tensional elevada debe ser considerada como hipertensión arterial y por consiguiente pasible de tratamiento.

Cuáles son los valores normales de la tensión arterial? Las mayores discrepancias aparecen con respecto a la presión sistólica, por el conocido hecho de que la misma va aumentando con el curso de la edad. Este aumento, sin embargo, no debe ser considerado totalmente normal ya que diversos factores patológicos lo originan, fundamentalmente la arteriosclerosis. En términos prácticos podemos considerar como normal para la sistólica un valor de 100, más la edad del paciente.

Con la presión diastólica no existe este problema, y esto es muy importante porque ella expresa el real fenómeno patológico nocivo de la afección, que es el aumento de la resistencia arteriolar periférica. Los límites máximos normales son de 7 mmHg hasta los 14 años, 8 mmHg hasta los 25 años y 9 mmHg por encima de esta edad.

Debe tratarse entonces como hipertenso todo paciente que tenga sus cifras tensionales por encima de estos valores que dimos como normales? De ninguna manera, y éste es un concepto que queremos recalcar. Solamente la presión diastólica refleja el aumento de la resistencia periférica, y sólo el aumento de la misma debe considerarse como expresión de hipertensión arterial. El aumento aislado de la tensión sistólica que no se acompaña de aumento de la presión diastólica, puede deberse a una serie de factores (arteriosclerosis, tensión emocional, insuficiencia aórtica, fístulas arterio-venosas, tirotoxicosis, etc.) que nada tienen que ver con la hipertensión arterial y de ninguna manera debe ser considerado ni tratado como tal. Solamente el aumento

de la tensión diastólica, acompañado o no de aumento de la sistólica, constituye la verdadera hipertensión arterial, y hoy en día hipertensión diastólica e hipertensión arterial son denominaciones sinónimas.

Otro elemento a tener en cuenta es que la tensión emocional influye tanto sobre la diastólica como sobre la sistólica, por lo cual no debe administrarse medicación antihipertensiva en la primera consulta en que aparezca un aumento de la diastólica; solamente si luego de dos o tres consultas en días separados la hipertensión diastólica persiste, el paciente puede ser considerado como hipertenso y tratado en consecuencia. La tensión arterial debe medirse siempre en posición acostada y de pie, para detectar la existencia o no de efecto ortostático.

Aclarados estos conceptos que, repetimos, son fundamentales en el tratamiento de la hipertensión arterial, vamos a analizar por separado cada una de las drogas antihipertensivas de que disponemos en este momento. Ellas son: los diuréticos, la *Rawolfia* y sus derivados, la hidrazinoftalazina (*Apresolina*), el alfa metil dopa (*Aldomet*), un derivado imidazolínico (*Catapresan*), y la guanetidina (*Ismelin*).

En un comentario final analizaremos en qué casos y en qué forma deben ser utilizados.

**Diuréticos:** Cuando a fines de la década del 50 aparece el primer derivado tiazídico de activo efecto diurético por vía oral, la clorotiazida, pronto se comprueba que es también un eficaz agente antihipertensor. Esta eficacia y la comodidad de su empleo por vía oral hacen que rápidamente se generalice su empleo y aparezca toda la serie de derivados tiazídicos que hoy conocemos: hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ciclotiazida, biclotiazida, politiazida, bencilhidroflu-

metiazida, triclormetiazida, etc., y dos compuestos sulfónicos, la clortalidona y la quinetazona, que tienen como característica que las diferencia de las anteriores, un efecto más prolongado (2 ó 3 días).

A pesar de las grandes diferencias que existen entre ellos referentes a intensidad de acción por miligramo de droga, **en dosis equivalentes sus efectos mínimos y máximos son totalmente similares.** Para no extendernos en detalles sobre las equivalencias en miligramos de cada una de ellas, digamos simplemente que todos los diuréticos que se expenden comercialmente en plaza tienen en cada comprimido los miligramos necesarios para un efecto similar, con la sola excepción de la clortalidona que apareció con una dosificación doble, 100 mg, aunque últimamente ha aparecido también con sólo 50 mg en cada comprimido, lo que la nivela con las demás.

El efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos comienza a manifestarse a los dos o tres días de comenzada su administración, para alcanzar su acción máxima a las dos o tres semanas.

No aparece muy claro el mecanismo de acción de este efecto, ya que la hipovolemia inicial que aparece con su uso, es rápidamente compensada por el organismo sin que por ello se modifique su actividad.

Actualmente se piensa que la diuresis, natriuresis, kaluresis y cloruresis que ellos provocan, originan cambios en el contenido de agua y electrolitos de las paredes arteriolas produciendo efecto vasodilatador, así como también disminución de la respuesta vasoconstrictora a los estímulos de las aminas simpaticomiméticas.

Esta interpretación también es criticable, ya que los dos diuréticos y natriuréticos más potentes que existen actualmente, el ácido etacrínico y la furseimida, poseen sin embargo un efecto antihipertensivo menor que los derivados tiazídicos.

En un estudio comparativo que realizamos con la hidroclorotiazida, el ácido etacrínico y la furseimida, encontramos que los dos últimos a pesar de ser más diuréticos y natriuréticos que la primera, mostraban sin embargo, un efecto antihipertensivo menor. Por ello, cuando de-

seamos utilizar los diuréticos como antihipertensivos, preferimos los derivados tiazídicos al ácido etacrínico o la furseimida.

La utilidad de los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión arterial no radica solamente en el efecto propio que poseen, sino también y fundamentalmente, en que asociados a otras drogas hipotensoras potencian su efecto, permitiendo utilizarlas en dosis menores, con la consiguiente disminución de los efectos colaterales, al mismo tiempo que se logra un mejor efecto antihipertensivo.

Los efectos colaterales de los diuréticos tiazídicos no son muy importantes, pero debe tenerse en cuenta que pueden provocar alcalosis metabólica con hipokalemia por su acción kalurética. Esto se corrige ya sea suministrando en forma complementaria potasio por vía oral (gluconato de K, bicarbonato de K o cloruro de K), o bien asociándolos con drogas antikaluréticas que impiden la pérdida de potasio: espironolactona, triamtirene y amilorida, ésta última de reciente aparición. No tienen acción diurética pero sí natriurética, lo cual puede explicar el moderado efecto antihipertensivo "per se" que poseen, ventaja que se agrega a su acción antikalurética.

Los estudios que efectuamos con el clorhidrato de amiloride mostraron que su efecto antikalurético es neto y constante, apareciendo ya en las primeras 24 horas de su administración, siendo suficientes 5 mg diarios para corregir la kaluresis de una dosis normal de tiazida. Por ello lo preferimos al triamtirene, reservando la espironolactona para aquellos casos en que hay un hiperaldosteronismo secundario, habitualmente en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

Entre los efectos colaterales metabólicos podemos mencionar la hiperglucemia, hiperuricemia y uremia, por lo cual los diuréticos tiazídicos deben suministrarse cuidadosamente a los pacientes diabéticos, gotosos o con insuficiencia renal, indicando dosis menores a las habituales e incluso contraindicándolos cuando la intensidad del síndrome no permite su uso, utilizando en estos casos otras drogas hipotensoras.

**Rawolfia serpentina:** Raíz de una planta india usada durante muchos años úni-

camente por sus propiedades sedantes, hasta que se descubrió su acción antihipertensiva.

Numerosos compuestos de *Rawolfia* pueden ser utilizados, ya sea el polvo de raíz total, el extracto total de sus alcaloides, o cada uno de éstos por separado: *reserpina*, *rescinamina* y *deserpidi-na*; existe incluso un alcaloide sintético, la *sirosingopina*.

Su acción se ejerce a través de un doble mecanismo; centralmente, además del efecto sedante ya mencionado, interfiere con la liberación de las catecolaminas y la serotonina en los centros vasomotores centrales, con un efecto tipo antiserotonínico responsable del síndrome depresivo que comentaremos más adelante. Periféricamente interfiere también en la liberación de los impulsos simpáticos post-ganglionares.

De todos los compuestos disponibles el más usado es el alcaloide *reserpina*, que en dosis adecuadas puede producir importantes descensos tensionales; en una serie de 50 pacientes hipertensos estudiados por nosotros obtuvimos un descenso de más del 60 % del exceso de presión. Actualmente no pretendemos descensos tan importantes con la *reserpina* usada aisladamente, porque las dosis necesarias para ello producen efectos secundarios que pueden ser banales, como la congestión nasal, el aumento de peso, etc., pero también muy serios, y nos referimos al síndrome depresivo que esta droga ocasiona y que puede llegar a necesitar tratamiento psiquiátrico y en no pocos casos ha llevado al suicidio. El alcaloide sintético *sirosingopina* no tiene aparentemente este efecto depresor, pero no tenemos experiencia personal con el mismo.

Por ello es preferible usarla asociada a los diuréticos tiazídicos ya que así es posible administrar dosis menores.

Un esquema de dosificación puede comenzarse con 1 mg diario como dosis de ataque pero que nunca debe mantenerse como dosis de mantenimiento, la cual habitualmente oscila sólo entre los 0,25 y 0,50 mg diarios de *reserpina*, que en forma ocasional podrá llegar a los 0,75 mg/d.

Es una droga de acción lenta y acumulativa que empieza a actuar recién al

5º ó 6º día de su administración, y que alcanza pleno efecto a las dos semanas aproximadamente. Suspendida la droga, su efecto desaparece recién después de dos o tres semanas, hecho que debe tenerse en cuenta cuando aparecen efectos secundarios.

**Hidrazinoftalazina** (*Apresolina*): Es un medicamento cuya acción antihipertensiva se olvida frecuentemente, y que sin embargo puede ser muy útil en ciertos casos.

Ejerce su acción en forma periférica relajando la musculatura lisa de la pared arteriolar, con la consiguiente disminución de la resistencia vascular periférica. Al mismo tiempo aumenta la frecuencia cardíaca y el volumen minuto, con una redistribución del flujo sanguíneo periférico orientada especialmente hacia el área esplácnica y renal, por lo cual puede ser una droga de elección en los casos en que exista insuficiencia renal. Debe tenerse en cuenta que el aumento de la frecuencia cardíaca y el volumen minuto incrementan el trabajo cardíaco, lo cual puede llevar a un empeoramiento de la claudicación ventricular o de la angina de pecho preexistente, o a su aparición en aquellos casos en que existían en forma sub-clínica o latente.

También ha sido descrito lo que se ha dado en llamar "síndrome hidralazínico", que comienza con escalofríos, fiebre, dolores reumáticos, y termina en un lupus eritematoso. Es poco frecuente y la interrupción de la medicación subyuga el cuadro. Los demás efectos secundarios, cefalea, palpitaciones, náuseas, anorexia, etcétera, son poco importantes y tienden a desaparecer con el uso de la droga.

La dosificación de la hidrazinoftalazina tiene características especiales y debe ser hecha en cuatro tomas diarias, comenzando con 1/4 del comprimido de 50 mg, y aumentando semanalmente en un 1/4 de comprimido dos de las cuatro dosis diarias (la primera y la cuarta, y la segunda y la tercera, intermitentemente); o sea que se comienza con 50 mg/d y se aumentan semanalmente 25 mg/d hasta conseguir el efecto deseado.

Teniendo en cuenta todos estos factores que hemos mencionado se pueden conseguir resultados muy buenos, y en una serie de 43 pacientes hipertensos estudiados por nosotros obtuvimos un des-

censo del 50 % del exceso de la presión sistólica y un 70 % del exceso de la diastólica.

Aquí también, al igual que con la *rawolfia serpentina*, no hace falta utilizar dosis altas de la droga pura para obtener estos resultados, ya que su asociación con los diuréticos tiazídicos permite usar dosis menores, con iguales resultados y menores efectos colaterales.

**Alfa metil dopa** (Aldomet): En un principio se creyó que el mecanismo de acción de esta droga consistía en impedir la decarboxilación en el proceso de degradación de las catecolaminas. Esto nunca se probó, y actualmente se piensa que actúa interfiriendo en la liberación de la norepinefrina de los depósitos tisulares, transformándola en alfa-metil-norepinefrina, sustancia inerte que actúa como falso transmisor. Es probable que su acción se ejerza a través de ambos mecanismos.

Tiene la ventaja de que su efecto antihipertensivo aparece tanto en posición acostada como de pie (aunque algo mayor en esta última) por lo cual no produce ortostatismo. Su asociación con los diuréticos tiazídicos provoca una marcada potenciación de efectos. En un estudio efectuado por nosotros encontramos que la droga pura descendía la tensión sistólica y diastólica 30/9 mmHg acostado y 45/15 mmHg de pie. Cuando la asociamos a una tiazida los descensos fueron de 45/15 mmHg y 68/28 mmHg respectivamente.

La administración de la asociación en forma continuada durante seis meses no mostró taquifilaxia.

Los efectos colaterales más frecuentes son boca seca y sueño; generalmente son de poca importancia, no interfieren con el tratamiento, y tienden a desaparecer en el curso del mismo. En un pequeño porcentaje de casos puede aparecer una reacción de Coombs positiva, habitualmente sin hemólisis.

El problema práctico que presenta la droga es que viene dosificada en sólo 250 mg por comprimido; como la dosis diaria habitual de mantenimiento oscila entre 1 y 2 mg, hay que suministrar de 4 a 8 comprimidos diarios, con la consiguiente desventaja psicológica y económica que significa eso para el paciente.

**Guanetidina** (Ismelin): Es la única sobreviviente de las llamadas drogas bloqueadoras simpáticas o gangliopléjicas, aunque a diferencia de éstas que bloqueaban tanto los impulsos simpáticos como parasimpáticos, la guanetidina produce un bloqueo post-ganglionar selectivo sobre las fibras simpáticas únicamente, sin influir sobre las parasimpáticas.

Aunque en menor escala, mantiene sin embargo las desventajas de los gangliopléjicos, ya que es mucho más hipotensora de pie que acostado, con el consiguiente marcado ortostatismo, por lo cual el paciente debe ser controlado muy de cerca. La imposibilidad del organismo de poner en acción sus reflejos vasomotores lo imposibilita para impedir el aumento tensional que producen las "crisis emocionales", por lo cual éstas influyen en mayor grado que normalmente. Por este motivo no es infrecuente que la tensión arterial en el momento del examen médico sea mayor que la habitual en el resto del día, llevando a engaño sobre la efectividad de la droga, haciendo usar dosis mayores que las realmente necesarias, con mayor producción de efectos colaterales. Es frecuente la impotencia por falta de eyaculación, así como la eyaculación hemorrágica, y pueden ocurrir diarreas profusas e imprevistas por falta de contrabalanceo del sistema parasimpático.

Por el cuidado que requiere su manejo y por lo serio de sus efectos colaterales, reservamos su uso para las hipertensiones muy severas que no responden a otra medicación, y siempre que haya buena función renal.

Una sola dosis diaria es suficiente, ya que la droga tiene efecto acumulativo que llega a 5 ó 7 días; comenzar con dosis pequeñas, 10 mg/d, y aumentar 10 miligramos cada semana o más hasta conseguir el efecto deseado, pudiendo llegarse a 100 mg/d o más como dosis de mantenimiento. Cuando ocurre hipotensión ortostática marcada debe reducirse la dosis en un 30 % aproximadamente.

Su asociación con tiazidas aumenta su efecto permitiendo usar dosis menores y contrarrestando en parte la hipotensión postural. La asociación debe hacerse desde un comienzo, o agregar la guanetidina al diurético y no al revés, por el gran efecto potenciador que puede producirse.

**Derivado imidazolínico o St 155** (Catapresan): St 155 son las siglas experimentales de un derivado imidazolínico que constituye el último aporte positivo al arsenal terapéutico de la hipertensión arterial.

Su mecanismo de acción no es muy bien conocido, pero se sabe que actúa fundamentalmente a nivel de los centros vasomotores centrales.

Posee una eficaz acción antihipertensiva tanto en posición acostada como de pie, sin ningún efecto ortostático. Su acción es rápida, y administrado por vía oral comienza a actuar ya a la media hora, con efecto máximo a los dos horas que se mantiene unas seis horas, para entonces empezar a decrecer, persistiendo muy disminuido a las doce horas y desapareciendo totalmente a las 24 horas.

Esto debe ser tenido muy en cuenta cuando se usa el St 155 como única medicación, por cuanto debe ser administrado en dosis cada 8 horas para obtener una adecuada suma de efectos y un aprovechamiento integral de su acción antihipertensiva. En un grupo de 28 pacientes a quienes dimos 150  $\gamma$  cada 8 horas (450  $\gamma$ /d) la tensión arterial descendió 34/17 mmHg acostado y 35/17 mmHg de pie. La administración de esta dosis en forma continuada durante tres meses en 32 pacientes no mostró taquifilaxia.

La asociación del St 155 con un diurético tiazídico produce un doble efecto beneficioso, ya que por un lado posibilita usar dosis menores, y por el otro prolonga la duración del efecto de la droga permitiendo administrarla en dosis cada 12 horas, con iguales buenos resultados y la consiguiente ventaja práctica que eso significa. En un grupo de 25 pacientes que medicamos con una combinación de 150  $\gamma$  de St 155 y 2,5 mg de bi-ciclo-tiazida cada 12 horas (300  $\gamma$ /5 mg diarios) la tensión arterial descendió 44/19 mmHg acostado y 51/22 mmHg de pie. El pequeño efecto ortostático aparecido se debió al diurético tiazídico. Manteniendo esta dosis en forma ininterrumpida durante tres meses tampoco apareció efecto taquifiláctico.

Los efectos colaterales más frecuentes del St 155 son la somnolencia y la boca seca; la primera tiende a desaparecer con el uso de la droga, pero como al comien-

zo de la terapéutica puede llegar a ser molesta, aconsejamos empezar el tratamiento con medio comprimido (75  $\gamma$ ) cada 8 horas o cada 12 horas, según se lo administre como única medicación o asociado a un diurético tiazídico, y luego de 8 ó 10 días aumentar la dosis hasta conseguir el efecto deseado.

**Medidas complementarias:** Existen una serie de medidas complementarias que son útiles en el tratamiento del paciente hipertenso, como ser el régimen hiposódico, el uso de tranquilizantes, la psicoterapia (hecha por el mismo médico y no por un especialista), y el estudio del régimen de vida del paciente para adecuarlo a su afección. Estas medidas las mencionamos simplemente, ya que su aplicación adecuada depende directamente del médico tratante.

Como conclusión nos referiremos a los esquemas terapéuticos que utilizamos habitualmente en el tratamiento de la hipertensión arterial. Para ello dividiremos a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo al nivel de las cifras tensionales; esta división es necesariamente artificial ya que sabemos que la gravedad de la hipertensión no depende solamente del nivel tensional, sino también de las repercusiones viscerales existentes, pero va a servir a los fines prácticos. Aclaremos también que las drogas las usamos preferentemente en forma pura y no asociadas en un mismo comprimido, pues ello nos permite graduar las dosis de cada una de ellas adecuadamente a cada caso, sin depender de la forma en que vengán combinadas en la presentación comercial.

Los cuatro grupos son:

1º) Hipertensión Arterial Benigna, con cifras no mayores de 180/100.

2º) Hipertensión Arterial Moderada, con cifras hasta 200/115.

3º) Hipertensión Arterial Severa, con más de 200/115 y hasta 230/130.

4º) Hipertensión Arterial Maligna, con una tensión arterial mayor de 230/130.

En los esquemas terapéuticos que siguen, los elementos impresos con mayúsculas son de uso obligatorio, mientras