

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

NUEVAS DROGAS HIPOTENSORAS

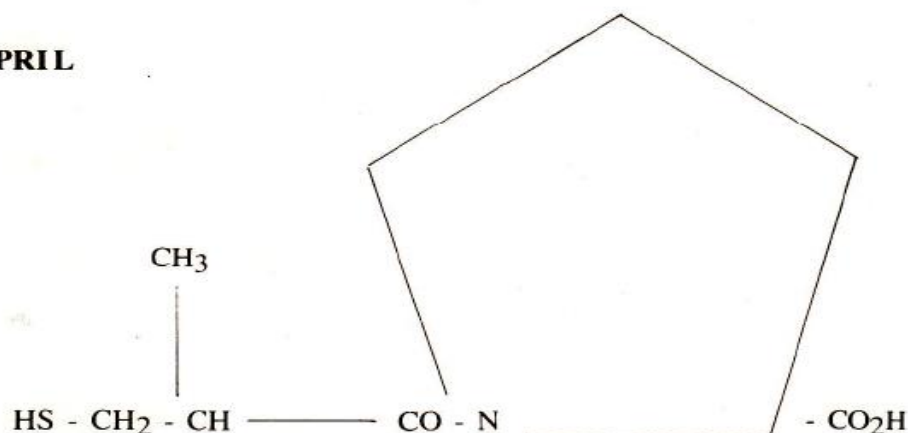
*Dra. Gloria Valdés S.

Continuamente vemos aparecer en la literatura médica comunicaciones sobre nuevas drogas antihipertensivas, y uno se pregunta cuántas de éstas constituyen un avance sobre los medicamentos con los cuales nos hemos familiarizado. Actualmente se destacan distintamente dos líneas que contribuirán sin duda a un trata-

miento cada vez más específico de la hipertensión arterial; por un lado los inhibidores de enzima convertidora (IEC), representados en este momento por el captopril (Capoten^R), y por otro los antagonistas del Ca^{++} , entre los cuales se destaca la nifedipina (Adalat^R) por su mayor efecto hipotensor.

I. INHIBIDOR DE ENZIMA CONVERTIDORA (CAPTOPRIL) (Fig. 1)

CAPTOPRIL

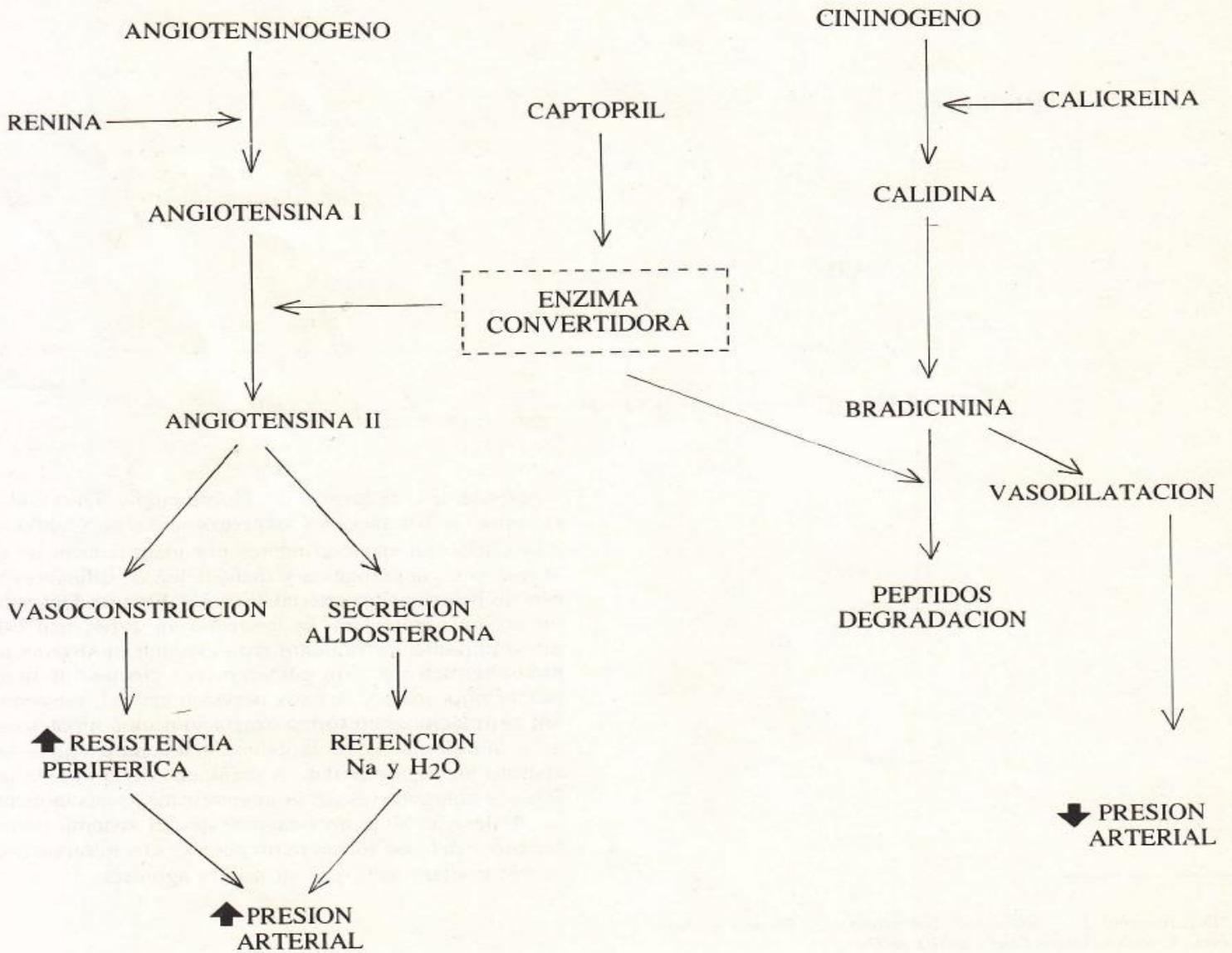


Desde los hallazgos de Goormatigh, Tigerstad y Bergman y los modelos experimentales de Goldblatt, ha existido un especial interés por identificar el rol de la renina en la patogenia y mantención de diferentes tipos de hipertensión arterial. Los betabloqueadores, cuya acción hipotensora se describió en 1964, han sido un importante instrumento para estudiar el sistema renina-angiotensina. Sin embargo, sus efectos múltiples (sobre miocardio y sistema nervioso central) no permiten correlacionar en forma exacta su acción hipotensora a la inhibición sobre la estimulación adrenérgica del aparato yuxtglomerular. A mediados de la década del 70, los antagonistas de la angiotensina, especialmente la saralasin, hicieron imaginar que el sistema podría ser bloqueado en forma pura; pero su efecto hipotensor se vió contaminado por su acción agonista.

*Departamento de Enfermedades Nefrourológicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El nuevo paso fue realizar un extraordinario esfuerzo bioquímico y sintetizar una molécula capaz de bloquear los sitios activos de la enzima convertidora (inhibidor de enzima convertidora IEC), deteniendo así la cascada que lleva a la formación del compuesto vasoactivo, la angiotensina II (Fig. 2).

FIGURA N° 2



La droga actualmente en uso es el captopril o S-14225, sobre cuyos efectos poseemos ya una gran cantidad de información. La investigación continua en esta área producirá sin duda una serie de compuestos en esta línea.

Mecanismo de acción

Las primeras experiencias con captopril han demostrado que su efecto hipotensor es directamente proporcional al nivel de actividad de renina circulante, demostrándose aún un efecto hipotensor en hipertensiones con niveles de actividad de renina plasmática (ARP) considerados normales (1). La explicación a esto podría ser que este nivel de ARP considerado como normal es inapropiadamente alto; una segunda interpretación es atribuir importancia a la acción de los IEC sobre el sistema vasodilatador calicreína-cinina, como se analizará más adelante.

Llama la atención que los IEC tienen por un lado un efecto agudo, que posee alta correlación con el nivel de ARP y luego al emplearlos a largo plazo su efecto se potencia progresivamente, a diferencia de otras drogas hipotensoras, que disminuyen su efectividad a lo largo del tiempo. Sin duda que en esta sensibilización al IEC juega un rol importante la supresión del hiperaldosteronismo secundario, lo que causa una depleción de sodio y agua, contribuyendo a disminuir la resistencia periférica y en algunos casos a reducir el volumen circulante. Es así como se ha demostrado una correlación directa entre la disminución de la presión arterial y la variación en aldosterona (2).

Desde el punto de vista hemodinámico (3) la variación más importante producida por el captopril es la disminución en resistencia periférica; el débito cardíaco y el volumen circulante tienen un amplio rango de cambios, correlacionándose estos dos parámetros entre sí. Además de su efecto sobre la corteza suprarrenal, la angiotensina posee un importante efecto modulador sobre el sistema adrenérgico, estimulando el centro vasomotor y la síntesis, liberación y actividad de la norepinefrina. La inhibición adrenérgica secundaria al uso de IEC se demuestra por la falta de una taquicardia compensadora al descenso de presión arterial, como se observa secundariamente al uso de otros vasodilatadores.

Debemos recordar que la enzima convertidora es compartida por el sistema renina-angiotensina-aldoste-

rona y el sistema vasodilatador calicreína-cinina (Fig. 2) y que su inhibición elevaría la bradicinina, péptido de importante acción vasodilatadora. La evidencia actual sobre el rol de los IEC sobre el sistema calicreína-cinina es aún contradictoria. Algunos autores no han podido demostrar una elevación de la cinina circulante (4), mientras que otros han encontrado un significativo aumento (5). Por otro lado, la aprotinina (Trasylo1^R), inhibidor de la calicreína, y la indometacina, reducen en forma importante la acción hipotensora del captopril, implicando en ella a los sistemas vasodilatadores, cininas y prostaglandinas, respectivamente (5, 6).

En resumen, la evidencia actual permite decir que la acción principal del captopril se ejerce a través del bloqueo de la formación de angiotensina II. Además, en este efecto interviene su inhibición del hiperaldosteronismo secundario, del sistema adrenérgico y probablemente su potenciación de los sistemas vasodilatadores.

Farmacocinética (7)

Después de su administración oral, es absorbido rápidamente, alcanzando una concentración sanguínea máxima entre 30 y 90 minutos.

El 75% de la droga se absorbe en ayunas; el alimento reduce su absorción en un 30 a 40%. Cerca del 30% del captopril circula unido a proteínas y se distribuye velozmente en los tejidos, salvo en el sistema nervioso central.

Se metaboliza rápidamente y su vida media es probablemente menor a dos horas.

La excreción renal de la droga es rápida: el 38% de ella se excreta como tal en las primeras 24 horas; los pacientes con insuficiencia renal alcanzan niveles plasmáticos mucho mayores que los habituales, por lo que en ellos la dosis debe reducirse.

Uso clínico (7)

Si bien, desde el punto de vista teórico, los IEC tienen un importante lugar en el tratamiento específico de la hipertensión arterial, la droga actualmente en uso, el captopril, posee un grupo SH que provoca reacción inmunológica. Por haber causado efectos colaterales importantes (agranulocitosis, neutropenia y proteinuria), su uso debe limitarse a pacientes portadores de hipertensiones hiperreninémicas: renovascu-

lar, maligna, hipertensión esencial hiperreninémica o en pacientes con diversos niveles de renina que han sido refractarios a tratamientos convencionales.

Además de su uso en la hipertensión arterial, se ha incorporado el captopril al tratamiento de la insuficiencia cardíaca mediante vasodilatación (8). En este caso la droga, además de reducir la postcarga del ventrículo izquierdo, frena en forma inmediata el hiperaldosteronismo secundario a la hiperreninemia, provocando depleción hidrosalina y normalización de los niveles de potasio plasmático.

La dosis inicial es de 25 mg c/8 horas; si no se logra un nivel satisfactorio de presión arterial en 1 a 2 semanas con esta dosis, puede aumentarse progresivamente hasta una dosis máxima de 450 mg/día, evaluándose el efecto de dosis sucesivas en períodos de 1 a 2 semanas. De no lograrse un control de presión arterial solamente con captopril, pueden agregarse diuréticos del tipo tiazida cuando la filtración glomerular es mayor a 50 ml/min, y furosemida cuando el compromiso de función renal es ^{menor} mayor a un 50%.

En pacientes previamente depletados de sal o bajo terapia antihipertensiva es recomendable controlar el efecto de la primera dosis con captopril, ya que puede en estos casos causar hipotensión. Es además conveniente poseer un control exacto del descenso tensional obtenido, pues éste refleja en forma indirecta el nivel de renina periférico.

Efectos secundarios (7)

- **Proteinuria:** un 1,2% de pacientes que han recibido captopril han presentado proteinurias mayores al gramo diario y en un 25% de estos pacientes se ha observado síndrome nefrótico. Por esta razón se recomienda evaluar la proteinuria antes de iniciar tratamiento, mensualmente durante los primeros 9 meses de tratamiento y en forma periódica posteriormente.
- **Neutropenia / Agranulocitosis:** se han observado recuentos de neutrófilos menores a $3.000 \times \text{cm}^3$, asociados a hipoplasia medular, en 0,3% de los pacientes tratados con la droga. La mayor parte de los pacientes que presentaban neutropenia tenían compromiso de función renal y un 50% de ellos eran portadores de lupus eritematoso diseminado u otra enfermedad del colágeno. Se recomienda efectuar recuento de blancos antes de iniciar tratamiento, quincenalmente por un período de 3 meses de

tratamiento y luego mensualmente o bimensualmente.

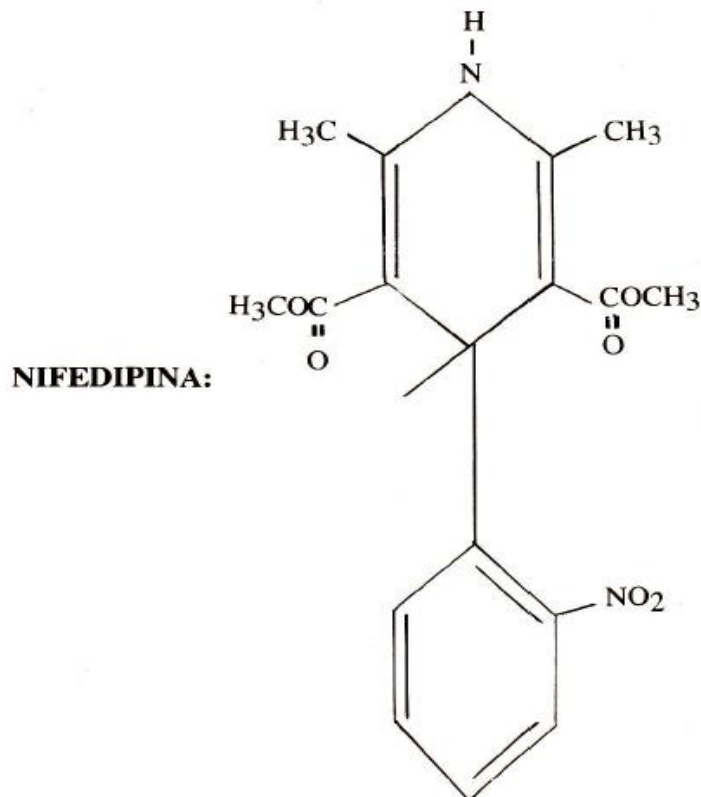
Otros efectos colaterales de menor cuantía son:

- **Rash urticarial:** acompañado de alza térmica en aproximadamente un 10% de los pacientes. Se ha visto regresar al disminuir la dosis.
- **Alteración del gusto:** observada en un 7% de pacientes.

II ANTAGONISTAS DEL Ca^{++} (Fig. 3)

En contrapunto con los esfuerzos dirigidos a sintetizar un inhibidor de la enzima convertidora contrasta el hallazgo casual del efecto hipotensor de los antagonistas del Ca^{++} , drogas usadas primariamente en el tratamiento de la enfermedad coronaria (9). Se ha producido así una situación semejante a la incorporación de los betabloqueadores al tratamiento hipotensor.

FIGURA N° 3



Mecanismo de acción

Para comprender el rol de los bloqueadores del Ca debemos recordar que la contracción muscular se produce por el acoplamiento entre actina y miosina, lo que acerca a los filamentos de actina y acorta a la fibra muscular. La señal que inicia este mecanismo es la liberación del Ca^{++} desde el retículo sarcoplasmático; el ión Ca^{++} se une a la troponina, modificando la posición de la tropomiosina, permitiendo el acoplamiento.

Los efectos hemodinámicos de la nifedipina, bloqueador de Ca^{++} de mayor efecto hipotensor, son los siguientes: una importante disminución de la presión arterial lograda a través de una reducción de la resistencia periférica; un aumento del débito cardíaco secundario a un aumento en la frecuencia cardíaca y de la fracción de eyección (10).

Un estudio realizado por nosotros en 7 pacientes hipertensos esenciales sometidos a 3 ingestas de sodio (10, 120 y 200 mEq Na/día) que recibieron en forma aguda 10 mg de nifedipina por vía oral en 19 oportunidades, demostró una significativa disminución de la presión arterial, máxima a los 30 minutos después de ingerida la droga, con un ascenso de pulso, que si bien fue significativo, fue menor al observado con otros vasodilatadores. Al analizar la cuantía del efecto hipotensor, éste fue significativamente mayor bajo ingesta normosódica. Al comparar la excreción urinaria de sodio el día antes y el día en que fue administrada la nifedipina pudimos observar que no hubo variación significativa, si bien durante las 3 primeras horas de administración del fármaco se produjo una excreción del 50% del sodio de 24 horas, sugiriendo un efecto natriurético precoz y transitorio. En todas las condiciones la actividad de renina plasmática se elevó durante el momento de máxima acción hipotensora, traducéndose en una estimulación de la aldosterona sólo bajo régimen hiposódico (11).

Resumiendo los mecanismos de acción de la nifedipina, podemos afirmar que su acción principal es la disminución del tono arteriolar por inhibición de la contractilidad del músculo liso. El aumento en frecuencia de pulso y en actividad de renina plasmática traduce la estimulación adrenérgica provocada por el descenso tensional. Al compararla con otros vasodilatadores contrasta un menor efecto taquicardizante y una posible acción natriurética. Esta última, tan paradójica para un vasodilatador, ha sido demostrada al perfundir con la droga riñones aislados (12).

Farmacocinética

La droga es rápidamente absorbida después de su administración oral. Ya a los 10 minutos se encuentra una concentración plasmática detectable, la que llega a niveles máximos a los 30 minutos. Si la vía de administración es sublingual, las concentraciones plasmáticas son muy variables durante la primera hora; esto podría reflejar una relativa incapacidad de absorción sublingual en ciertos pacientes. En plasma la droga se liga a las proteínas plasmáticas y sufre una degradación importante a metabolitos inactivos. El compuesto base y sus metabolitos se eliminan por vía renal en un 80%. La vida media es de aproximadamente 2 horas. No hay aún información sobre el efecto del deterioro de función renal o hepática sobre el metabolismo o excreción de la nifedipina.

Uso clínico

Los antagonistas del Ca^{++} constituyen una valiosa adición al tratamiento de la emergencia hipertensiva (13), teniendo sobre las drogas usadas convencionalmente en esta situación la gran ventaja de ser administrada por vía sublingual u oral, según sea la urgencia de lograr una acción antihipertensiva eficaz (aproximadamente 10 minutos por vía sublingual y 20 a 30 minutos por vía oral).

Si el paciente recibía previamente un esquema hipotensor que controlaba sus cifras tensionales y cuya suspensión causó la crisis hipertensiva, este tratamiento puede ser reiniciado una vez controlada la emergencia hipertensiva. Ante pacientes sin esquema hipotensor previo puede instalarse tratamiento crónico con nifedipina en dosis de 10 mg (1 cápsula) cada 8 horas, la que puede ser aumentada a 1 cápsula cada 6 horas. Dosis mayores tienen el inconveniente de un alto costo y sólo se justifican si el paciente debe recibirlas secundariamente a su cardiopatía coronaria concomitante.

El paciente ideal para tratamiento antihipertensivo con nifedipina es aquel que tiene patología coronaria y/o vascular periférica. Se ha comprobado que el efecto antihipertensivo del verapamil, otro antagonista del Ca^{++} , correlaciona directamente con la edad (14). Esta es una razón agregada para preferir este tipo de drogas a otros antihipertensivos que acarrear el riesgo de disminuir la perfusión tisular.

La nifedipina ha logrado controlar pacientes hipertensos refractarios a asociaciones de hipertensores con-

vencionales (13, 15), siendo ésta otra de sus indicaciones.

Otra indicación de nifedipina, similar a los IEC (16, 17), es la insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía hipertensiva o a valvulopatía. A pesar de que teóricamente la droga disminuiría la contractilidad miocárdica durante su empleo, se ha demostrado aumento del débito cardíaco y de la fracción de eyección (17) secundaria a reducciones de la postcarga de ventrículo izquierdo.

Efectos secundarios

El más corriente es una sensación de bochorno acompañada de enrojecimiento secundario a vasodila-

tación cutánea. Este efecto es breve y cede con las dosis sucesivas. El abombamiento o cefalea son francamente menores en intensidad y frecuencia que aquellos producidos por otros vasodilatadores. Algunos pacientes presentan edema periférico no necesariamente asociado a aumento de peso, que puede traducir un trastorno de la permeabilidad capilar secundario a la vasodilatación, tal como se ha descrito para el minoxidil (18). Se han observado taquicardia y extrasistolias autolimitadas, cercanas a la ingestión de la droga. En forma infrecuente pueden observarse molestias gastrointestinales, rashes alérgicos, decaimiento o fatigabilidad excesiva e irritación de la mucosa bucal ante el repetido uso sublingual.

REFERENCIAS

1. Laragh J.H.: The renin system in hypertension: a research journey. En: "Angiotensin converting enzyme inhibitors. Mechanisms of action and clinical implications". Ed Z.P. Horovitz, Urban and Schwarzenberg, p. 403, 1980
2. Case D.B., Atlas S.A., Laragh J.H., Sealey J.E., Sullivan P.A., Mc Kinstry D.N.: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14,225 captopril) in hypertensive patients. *Progress Cardiovasc. Dis.* 21: 195, 1978
3. Bravo E.L., Tarazi R.C., Fouad F.M.: Hemodynamic effects of long-term captopril therapy in hypertensive man. En: "Angiotensin converting enzyme inhibitors. Mechanisms of action and clinical implications". Ed. Z.P. Horovitz, Urban and Schwarzenberg, p 263, 1980
4. Johnston C.L., Yasuyima M., Clappison B.H.: The kalikrein-kinin system and angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. En: "Angiotensin converting enzyme inhibitors. Mechanisms of action and clinical implications". Ed. Z.P. Horovitz, Urban and Schwarzenberg, p. 123, 1980
5. Moore T.J., Crantz F.R., Hollenberg N.K., Koletsky R.J., Leboff M.S., Swartz S.L., Levine L., Podolsky S., Dlubny R.G., Williams G.H.: Contribution of prostaglandins to the antihypertensive action of captopril in essential hypertension. *Hypertension* 3: 168, 1981
6. Mimran A., Targhetta R., Laroche B.: The antihypertensive effect of captopril. Evidence for an influence of kinins. *Hypertension* 2: 732, 1980
7. Vidt D.G., Bravo E.L., Fouad F.M.: Captopril. *New England Journal of Medicine* 306:214, 1982
8. Ader R., Chatterjee K., Ports T., Brundage B., Hiramatsu B., Parmley W.: Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral angiotensin converting enzyme inhibitor. *Circulation* 61:931, 1980
9. Aoki K., Yoshida T., Kato S., Tamuzi K., Sato I., Takikawa K., Hotta K.: Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca antagonists (nifedipine) in hypertensive patients. *Japanese Heart Journal* 17: 479, 1976
10. Olivari M.T., Bartorelli C., Polese A., Fiorentini C., Moruzzi P., Guazzi M.D.: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation* 59 : 1056, 1979
11. Valdés G., Soto M.E., Croxatto H.R., Bellolio T., Corbalán R., Casanegra P.: Effects of nifedipine during low, normal and high intakes of sodium in patients with essential hypertension. *Clinical Sc.* 63, 1982 (en prensa)
12. Corvol P.: Comunicación personal.
13. Kuwajima I., Ueda K., Kamata C., Matsushita S., Kuramoto K., Murakami M., Hada Y.: A study of the effects of nifedipine in hypertensive crisis and severe hypertension. *Japanese Heart J.* 19: 455, 1978
14. Bühler F.R., Hulthen L., Bolli P., Kiowski W.: Verapamil's potent vasodilatory and antihypertensive effect particularly in the older and low renin essential hypertensive opens a new treatment concept. Abstract 312, IX Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Mexico City, 1982

CEFOTAXIMA, UNA NUEVA CEFALOSPORINA

15. Plaza de los Reyes M., Passalacqua W., Saffie A., Plaza de los Reyes X.: Nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial severa. *Rev. Med. Chile* 109: 125, 1981
16. Fioretti P., Benussi B., Scardi S., Klugmann S., Brower R.W., Camerini F.: Afterload reduction with nifedipine in aortic insufficiency. *Amer. J. Cardiol.* 49: 1728, 1982.
17. Polese A., Fiorentini C., Olivari M.T., Guazzi M.D.: Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonar edema. *Am. J. Med.* 66: 825, 1979
18. Valdés G., Thomsen P., Otipka N.: Minoxidil en hipertensión arterial moderada y severa. *Rev. Med. Chile* 109: 120, 1981

ESTRUCTURA QUÍMICA DE CEFOTAXIMA

