

**Palabras clave**

Vasodilatación, pseudotolerancia, taquicardia.

**Abreviaturas utilizadas**

**ATP:** adenosin trifosfato  
**EV:** endovenosa  
**GMPc:** guanosin monofosfato cíclico  
**HTA:** hipertensión arterial  
**IC:** insuficiencia cardíaca  
**RP:** resistencia periférica  
**SRA:** sistema renina-angiotensina

**Síntesis Inicial**

Son fármacos que actúan relajando en forma directa el músculo liso arteriolar, reduciendo la resistencia periférica y la presión arterial.

Pueden provocar fenómeno de pseudotolerancia por hiperactividad simpática y del sistema renina angiotensina secundarias al descenso de la resistencia periférica.

Ambas circunstancias reducen la eficacia antihipertensiva de estos fármacos cuando se los utiliza como monodrogas.

La taquicardia refleja por hiperactividad simpática puede ser peligrosa en pacientes coronarios. El uso junto a bloqueantes adrenergicos y diuréticos compensa la pseudotolerancia.<sup>1-2-3</sup>

**HIDRALAZINA**

Fue uno de los primeros antihipertensivos introducidos en el arsenal terapéutico, constituyendo el ejemplo de los habitualmente denominados vasodilatadores de *acción directa*. Se utiliza poco en la actualidad, principalmente por sus efectos adversos circulatorios (taquiarritmias, retención hidrosalina). Suele indicarse asociada a betabloqueantes y diuréticos para minimizar los efectos descriptos. Es un derivado ftalazínico que produce relajación del músculo arteriolar y presenta escasa actividad sobre el territorio venoso. Incrementa la frecuencia cardíaca y el gasto por activación simpática y del SRA.

El mecanismo de acción de la hidralazina no se conoce con certeza. Se sabe que interfiere con la acción del segundo mensajero celular inositol trifosfato limitando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo liso arterial obteniendo como resultado relajación arterial y arteriolar.

Recientemente se le ha asociado con la producción de óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador. También

se ha sugerido como mecanismo de acción la activación de factores inducidos por hipoxia, como el factor de transcripción HIF-1.

La biodisponibilidad oral es aproximadamente del 40%, y circula unida a las proteínas plasmáticas casi en el 90%. Si bien sufre una importante acetilación hepática con repercusión en los niveles plasmáticos, dependiendo del fenotipo acetilador lento o rápido, en la práctica otras vías metabólicas también deben ser importantes para la eliminación, ya que el aclaramiento plasmático no difiere notablemente entre ambos grupos de pacientes.

Las reacciones adversas más características son cefalea y taquicardia, las cuales pueden obviarse iniciando el tratamiento con dosis pequeñas, e incrementando gradualmente hasta el nivel deseado. También puede producir síndrome reumatoide agudo similar a un lupus eritematoso sistémico, generalmente sin afectación renal. Este efecto grave es más probable con dosis elevadas, y a veces tiene una expresión menor, que no requiere la suspensión del fármaco. Puede producir neuropatía, que se corrige con administración de

piridoxina. Asimismo se han descrito hepatopatías y discrasias hemáticas.

Administrada por vía oral a dosis iniciales de 50 y 100 mg, distribuidas en dos tomas, se puede considerar como medicación de tercera línea para el tratamiento de la HTA crónica. No produce sedación y, en raras ocasiones, hipotensión ortostática, por lo que se puede utilizar a dosis moderadas en el paciente anciano o como segunda opción, tras un fracaso de medicamentos antiadrenérgicos.

Por vía parenteral se considera útil para el tratamiento de las urgencias hipertensivas y, particularmente, en la preeclampsia y en las glomerulonefritis agudas. El efecto se inicia a los 15 min de la administración intravenosa, su biodisponibilidad es de 25-50%, y perdura durante un intervalo de 2 a 4 horas. La excreción es renal.

De forma similar a lo que acontece con la mayoría de los vasodilatadores, produce retención hidrosalina, por lo que se justifica la conveniencia de asociarla a diuréticos. Dado que acelera la velocidad de eyección ventricular izquierda, está contraindicada en pacientes con aneurisma disecante de la aorta. Asimismo, puede desencadenar episodios isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria. En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca severa demostró disminuir la mortalidad asociada a dinitrato de isosorbide. Actúa en forma menor a otros antihipertensivos para lograr regresión de hipertrofia ventricular izquierda, y ello limita actualmente su indicación en hipertensos hipertróficos.<sup>4</sup>

## NITROPRUSIATO DE SODIO

Droga de uso EV en emergencias hipertensivas o IC aguda. Aunque se conoce desde mediados del siglo XIX; no fue hasta la segunda mitad de este siglo cuando comenzó a desarrollarse su utilidad en urgencias hipertensivas.

Actúa relajando intensamente la fibra muscular de los vasos tanto de resistencia como de capacitancia (pre y poscarga). En la propia célula genera óxido nítrico cuyo papel vasodilatador está mediado por GMPc.

El nitroprusiato desencadena taquicardia refleja, no muy intensa y sin incremento del gasto cardíaco, ya que la propia venodilatación disminuye el retorno. A nivel coronario, además de los vasos epicárdicos, dilata los vasos pequeños de resistencia, por lo que puede dar lugar a robo coronario. No obstante, es útil en casos de insuficiencia cardíaca secundaria a infarto agudo de miocardio con HTA. Se utiliza en infusión, siendo el fármaco más rápido y efectivo en el tratamiento de las urgencias hipertensivas, independientemente de la causa. Permite ajustar los niveles tensionales en función de los requerimientos, por ejemplo, en los casos de hemorragias intracraneales. Tiene una vida media muy breve y no genera fenómeno de tolerancia. En los eritrocitos se transforma en ion cianuro, el cual, por acción de la rodanasa hepática, se transforma en tiocianato, este último tiene una vida media de entre 3 y 7 días. La acumulación de éste, en infusiones prolongadas, provoca un síndrome psicoorgánico.

Sus reacciones adversas más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, cefalea, nerviosismo y fasciculaciones.

Los efectos adversos del cianuro son: cianometahemoglobinemia, y acidosis láctica. En caso de cianometahemoglobinemia, se puede administrar vitamina B12, que formará cianocobalamina en vez de tiocianato. Cuando el nitroprusiato se administra más de 24 a 48 horas, y sobre todo en presencia de alteraciones de la función renal, puede aparecer toxicidad por acumulación de tiocianato: anorexia, náuseas, fatiga, desorientación, psicosis tóxica. El tiocianato se elimina por hemodiálisis en la insuficiencia renal. Durante la administración prolongada, debe vigilarse cuidadosamente la concentración plasmática de tiocianato, evitando que la misma exceda 0,1 mg/ml.

La administración es siempre en infusión EV lenta continua, recomendándose al igual que ocurre con los otros vasodilatadores directos, la asociación con diuréticos a fin de prevenir la sobrecarga de fluidos y asegurar de ese modo la continuidad de la respuesta hipotensora. Se trata de un medicamento para empleo en unidades de cuidados intensivos. El inicio de la acción ocurre a los 30 segundos y el pico máximo hipotensivo a los 2 minutos. Al suspender la infusión, el efecto desaparece antes de los 3 minutos. La velocidad de infusión media es de 0,5 a 10 µg/kg/min en solución de dextrosa al 5%, y protegida de la luz.<sup>5</sup>

Indicaciones: emergencia hipertensiva, disección aórtica, insuficiencia cardíaca aguda.

## MINOXIDIL

Vasodilatador muy potente que oportunamente se utilizó para el tratamiento de pacientes con HTA severa y falla renal. Su utilización actual es infrecuente dada la aparición de drogas más potentes y que inducen menos efectos adversos.

La aparición del minoxidil representó a finales de los años sesenta un avance, por presentar una potente acción hipotensora, eficaz en formas graves o resistentes a los medicamentos entonces disponibles.

Actúa por medio de un metabolito activo (minoxidil-N-O-sulfato) sobre los canales de K<sup>+</sup> dependientes de ATP. Probablemente, este subtipo de canales sea responsable del mantenimiento del tono vascular durante los episodios de isquemia, así como en otros estados fisiopatológicos con concentración reducida de ATP intracelular. Constituyen un nexo entre el metabolismo energético celular y el tono contráctil. El minoxidil, al abrir estos canales, provoca una hiperpolarización con relajación de la fibra muscular lisa vascular. El efecto más destacado es la vasodilatación arterial y arteriolar, con acción nula sobre el sistema de capacitancia. Este efecto a nivel arteriolar conduce a una disminución franca de las resistencias periféricas, lo cual se traduce en hipotensión potente y duradera, y aumento del gasto cardíaco secundario al reflejo simpático, con aumento en la frecuencia cardíaca, y retención de líquido por activación del SRA.

Produce retención hídrica con edemas ocasionalmente refractarios, derrame pericárdico (3%), angor, anomalías electrocardiográficas, e hipertricosis sin anomalías endocrinológicas. La dosis media es de 10 a 40 mg/día, y en caso de utilizarse, debe ser asociado a diuréticos y/o betabloqueantes.

Tiene buena absorción por tubo digestivo, donde es metabolizado a minoxidil N-O sulfato. Su inicio de acción promedio es a la hora de administración, con una duración de acción de casi 24 horas. Se elimina por vía hepática en un 80%, y el resto libre por heces. Dado que produce hipertricosis, se lo ha utilizado en lociones capilares, y en esos casos se deberá cuidar la posibilidad de efectos tensionales si las dosis son elevadas y pueden absorberse causando efectos generales.<sup>6-7</sup>

## DIAZÓXIDO

Es una tiazida sin acción diurética, probablemente debido a la carencia de un grupo sulfonamídico. Descartada su utilización como antihipertensivo de uso crónico, se ha empleado, hasta la introducción del nitroprusiato, como fármaco de elección en las urgencias hipertensivas en administración EV.

El mecanismo de acción es similar al del minoxidil, con efectos exclusivamente arteriolares. Activa directamente los canales de potasio sensibles a ATP del músculo liso vascular, con dilatación del mismo. Como todos los vasodilatadores directos, también incrementa la frecuencia y el gasto cardíacos.

Del 50 al 80% se metaboliza en hígado, el resto se elimina por heces. La intensidad de la respuesta es difícilmente previsible y de duración muy variable, entre 4 y 20 horas. Se administra a dosis de 1 a 3 mg/kg, habitualmente hasta un máximo de 150 mg en administración única en bolo EV. Es recomendable la administración conjunta con furosemida para prevenir la sobrecarga hídrica, y evitar la expansión de volumen. La extravasación produce intenso dolor local.

Las reacciones adversas más características, independientes de su propio efecto hipotensor, son los trastornos gastrointestinales, cefalea, rubefacción, hiperglucemia, interrupción del trabajo del parto, así como reacciones de hipersensibilidad.<sup>8-9</sup>

## Bibliografía sugerida

1. Blumelfeld J, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis of treatment decisions. *Am J Hypertens* 2001; 14:1154-1167.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, y col. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
3. Vaughan C, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-417.
4. Spokas EG, Folco G, Quilley J, Chander P, McGiff JC. Endothelial mechanism in the vascular action of hydralazine. *Hypertension* 1983; 5: 1107-1111.
5. Page I, Corcoran AC, Dustan HP, Koppanyi T. Cardiovascular Actions of Sodium Nitroprusside in Animals and Hypertensive Patients. *Circulation* 1955;11:188-198.
6. Lowenthal DT, Affrime MB. Pharmacology and Pharmacokinetics of Minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2: S93-S106.
7. Larochelle P, Beroniade V, Hamet P, Kuchel O. Treatment of Refractory Hypertension with Minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2:S107-S113.
8. Rubin A, Roth F, Taylor R, Rosenkilde H. Pharmacology of diazoxide, an antihypertensive, nondiuretic benzothiadiazine. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 136: 344-352.
9. Graber AL, Porte D Jr, Williams RH. Clinical use of diazoxide and mechanism for its hyperglycemic effects. *Diabetes* 1966; 15(3):143-148.