

## DISPENSACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS II

Emma Zardain Tamargo.  
CIM

### ANTAGONISTAS DEL CALCIO Y BETABLOQUEANTES PARA LA HIPERTENSIÓN<sup>1-3</sup>

Los *antagonistas del calcio* empleados en hipertensión (HTA) son dihidropiridinas (amlodipino, barnidipino, felodipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino) y verapamilo y diltiazem, que tienen efecto sobre la conducción cardiaca.

Para la HTA se usan las *dihidropiridinas de acción larga* o en formas de liberación sostenida. Las formulaciones de nifedipino de acción corta se desaconsejan en la angina de pecho así como en el tratamiento prolongado de la HTA. *Verapamilo* y *el diltiazem* deben evitarse en la *insuficiencia cardiaca*. Las condiciones que aconsejan el uso de antagonistas del calcio como antihipertensivos son aterosclerosis asintomática, arteriopatía periférica, embarazo, ancianos, síndrome metabólico, raza negra. Pueden asociarse con IECA, ARAII o tiazidas. Debe evitarse la asociación de *verapamilo* y *diltiazem* con beta bloqueantes.

Los *betabloqueantes cardioselectivos* son acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol. *No selectivos*, carteolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol. Carvedilol y labetalol tienen *acción alfa y beta bloqueante*. El *sotalol* tiene propiedades antiarrítmicas específicas y no está indicado para HTA. Las situaciones que aconsejan el uso de *beta bloqueantes* en hipertensión son presencia de infarto de miocardio (IM) previo, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular permanente, taquiarritmias, glaucoma o embarazo. Pueden asociarse con tiazidas o con antagonistas del calcio dihidropiridínicos. No deben utilizarse, especialmente combinados con tiazidas, en pacientes con síndrome metabólico o diabetes de nueva aparición.

### POSOLOGÍA<sup>4</sup>

Como norma general, las formas de liberación prolongada deben tomarse enteras, sin partir o masticar.

*Antagonistas del calcio*: Preferibles formas de liberación prolongada. Inicio con dosis bajas especialmente en ancianos y pacientes debilitados, y pacientes con insuficiencia renal.

*Betabloqueantes*: Inicio con dosis bajas, con incrementos cada dos semanas, hasta alcanzar dosis eficaz o máxima. No interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica: retirada gradual en 1-2 semanas.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2-5</sup>

*Dihidropiridinas*: Rubor facial y cefaleas (por vasodilatación periférica) habitualmente mejoran con uso continuado. Edema perimaleolar (tobillos) que puede no mejorar con el uso. Otros: mareo, cansancio, palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural, erupción dérmica, aumento de peso. Molestias digestivas, reflujo gastroesofágico, hiperplasia gingival.

*Verapamilo y diltiazem*: Bradicardia, trastornos de la conducción cardiaca, insuficiencia cardiaca, estreñimiento (con verapamilo, recomendar dieta rica en fibra, ingesta líquida adecuada, evitar cafeína que empeora el estreñimiento). Efectos vasodilatadores (rubor facial, hipotensión postural y edema de tobillos) menos frecuentes que con dihidropiridinas.

*Beta bloqueantes*: Extremidades frías, parestesias, entumecimiento (más común en pacientes con enfermedad vascular periférica). Cefalea, depresión, confusión; trastornos del sueño y pesadillas (menos común con betabloqueantes hidrosolubles como atenolol, que cruzan peor la barrera hematoencefálica). Cansancio. Disfunción sexual (impotencia, pérdida de libido). Broncospasmo, molestias digestivas (diarrea). La interrupción brusca puede precipitar angor, paro cardiaco.

Los beta bloqueantes no selectivos pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia como temblor y taquicardia. Evitar su uso en pacientes con hipoglucemias frecuentes.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2-5</sup>

*Dihidropiridinas*: En general, están contraindicadas en insuficiencia cardiaca no controlada (precaución con amlodipino en insuficiencia cardiaca estable), obstrucción del flujo cardiaco (estenosis aórtica significativa, miocardiopatía hipertrófica obstructiva), porque la vasodilatación producida puede empeorar

el gasto cardiaco. Barnidipino, felodipino, lercanidipino, manidipino están contraindicados en insuficiencia hepática grave. Las formas de liberación retardada de nifedipino no se recomiendan en pacientes con insuficiencia hepática ya que la duración del efecto se prolonga considerablemente. Existe alergia cruzada entre las dihidropiridinas. Para las contraindicaciones específicas, ver fichas técnicas de la especialidad correspondiente.

**Verapamilo y diltiazem:** No se recomiendan en insuficiencia cardiaca, por su efecto inotrópico negativo. Mucha precaución en miocardiopatía hipertrófica u obstrucción del flujo cardiaco. Están contraindicados en bloqueo auriculo-ventricular de alto grado y en disfunción sinusal. Verapamilo esta contraindicado en hipotensión y en algunas arritmias auriculares. Diltiazem en bradicardia severa.

**Beta bloqueantes:** Están contraindicados en pacientes con asma o EPOC con componente asmático, pacientes con insuficiencia cardiaca no controlada (pueden producir bradicardia y depresión miocárdica, reduciendo aún más el gasto cardiaco), pacientes con bradicardia intensa, síndrome sinusal, bloqueo auriculoventricular (pueden producir bloqueo y bradicardia grave e hipotensión), angina de Prinzmetal. Enfermedad arterial periférica, síndrome metabólico (debido al posible riesgo de diabetes).

No interrumpir el tratamiento bruscamente. El uso de betabloqueantes puede dar positivo en controles antidopaje.

#### **EMBARAZO<sup>1,4,6</sup>**

**Calcio antagonistas:** La Guía para el manejo de la Hipertensión 2007 los considera de elección para la hipertensión en embarazo. *Amlodipino, isradipino, felodipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo, diltiazem*, producen daños fetales en animales pero no hay estudios en embarazadas, valorar riesgo/beneficio (categoría C de la FDA<sup>a</sup>). *Barnidipino* no produce efectos nocivos en animales pero no hay datos en embarazadas. No hay datos de *nitrendipino*. La ficha técnica de *diltiazem* lo considera contraindicado en embarazo.

**Beta bloqueantes:** El uso en el último trimestre y cerca del parto puede producir bradicardia y otros trastornos en el neonato. Los no cardioselectivos se consideran categoría C de la FDA. *Bisoprolol, metoprolol, nebivolol* son categoría C, el *atenolol*, categoría D<sup>b</sup>, *celiprolol* no tiene asignada categoría FDA, la seguridad en embarazadas no ha sido establecida. *Carvedilol* y *labetalol* están en la categoría C. La Guía para el manejo de la Hipertensión 2007 considera el *labetalol* entre los tratamientos de la hipertensión leve o moderada en embarazo y la ficha técnica recoge esta indicación.

#### **LACTANCIA<sup>4,6</sup>**

**Calcio antagonistas.** *Nifedipino* y *verapamilo* se

excretan en leche pero se suelen considerar compatibles con la lactancia. *Nitrendipino* se excreta en leche pero en proporción que no parece de riesgo. No hay datos de excreción en leche materna de *amlodipino, barnidipino, felodipino, isradipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nisoldipino* y se recomienda precaución. *Diltiazem* se excreta en leche, la ficha técnica lo considera contraindicado en lactancia y en otros referencias se recomienda precaución.

**Betabloqueantes:** Algunos se excretan en leche materna y pueden producir bloqueo betaadrenérgico en el bebé (*atenolol*). No se dispone de datos de excreción en leche materna de *bisoprolol, carvedilol, celiprolol, nebivolol* pero debido al riesgo potencial de efectos adversos se recomienda precaución o no utilizar en lactancia. *Carteolol* se excreta en baja proporción en leche materna pero los datos son escasos, precaución. *Labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, propranolol*, se excretan en leche pero no se ha notificado problemas en lactantes por lo que hay autores que los consideran compatibles con lactancia y otros recomiendan precaución.

#### **INTERACCIONES<sup>4,5,7</sup>**

Calcioantagonistas y betabloqueantes tienen efectos aditivos con otros antihipertensivos. Como con cualquier antihipertensivo, los *AINE* pueden interferir el efecto antihipertensivo, así como también los *corticoides* y los *simpaticomiméticos*. El *alcohol*, los *hipnóticos* y *ansiolíticos* aumentan el efecto y el riesgo de hipotensión postural. A pesar de las numerosas interacciones (algunas clínicamente muy importantes) esto no significa que no puedan asociarse, siempre que la interacción esté contemplada y el paciente bajo control médico cuidadoso. Dada la variabilidad de los sistemas de valoración de la importancia clínica de las interacciones, se recomienda consultar cada caso particular, considerando especialmente los pacientes con inicio o modificación de tratamiento.

#### **Calcioantagonistas.**

En general, son intensamente metabolizados y son sensibles a los inductores enzimáticos (*antiepilépticos, rifampicina, antirretrovirales, hipérico, etc*) que pueden disminuir su efectividad, por lo que se recomienda vigilar la respuesta clínica e incrementar las dosis si es necesario. Las fichas técnicas de algunos calcioantagonistas incluyen en las contraindicaciones el uso conjunto con algunos inductores enzimáticos.

La situación inversa sucede con los inhibidores enzimáticos (*antifúngicos azólicos, cimetidina, macrólidos, antirretrovirales, diltiazem, verapamilo, zumo de pomelo*) que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y el efecto hipotensor de los calcioantagonistas.

#### **Dihidropiridinas:**

*Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína* (inductores

<sup>a</sup> Categoría C: Estudios en animales han mostrado efecto adverso y no hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, o bien no se han realizado estudios en animales y no hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. Valorar riesgo beneficio.

<sup>b</sup> Categoría D: Estudios adecuados bien controlados u observacionales en embarazadas han mostrado riesgo para el feto. Sin embargo, los beneficios del tratamiento pueden sobrepasar el riesgo potencial.

enzimáticos) pueden disminuir la efectividad de felodipino, nisoldipino, vigilar y ajustar dosis. Fenobarbital puede disminuir la efectividad de nifedipino; con fenitoína, efecto alterado de ambos medicamentos: vigilar y ajustar dosis.

*Rifampicina* (inductor enzimático) puede disminuir la efectividad de nifedipino, nisoldipino, vigilar y ajustar dosis. En las fichas técnicas de nifedipino y nisoldipino está contraindicado el uso con rifampicina, debido a esta interferencia.

Los inhibidores enzimáticos del CYP3A4 (*macrólidos, antifúngicos azólicos, cimetidina, algunos antirretrovirales*) aumentan los niveles de nifedipino, felodipino, lercanidipino. Lercanidipino y nicardipino aumentan la concentración plasmática de *ciclosporina*.

Nifedipino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de *digoxina* (vigilar los niveles de digoxina y ajustar dosis), y de *tacrolimus* (vigilar).

El *zumo de pomelo* inhibe el metabolismo de las dihidropiridinas (excepto amlodipino) aumentando sus efectos: evitar.

#### Verapamilo y diltiazem:

Evitar asociar con betabloqueantes (suma de efecto bradicardizante, riesgo de gasto cardiaco reducido e insuficiencia cardiaca o asístole), siendo especialmente peligrosa la asociación con verapamilo. Hay suma de efectos con medicamentos que producen bradicardia o enlentecimiento de la conducción cardiaca (*antiarrítmicos, betabloqueantes, litio, digitálicos, mefloquina, etc*). Con *litio* también puede haber efectos adversos neuropsiquiátricos.

Los inhibidores enzimáticos del CYP3A4 también disminuyen el metabolismo de diltiazem y verapamilo, aumentando sus niveles: vigilar y ajustar dosis en consecuencia. Macrólidos (*eritromicina, claritromicina*) aumentan los niveles de verapamilo y su toxicidad, evitar la asociación o si no es posible, controlar función cardiaca y ajustar dosis. *Evitar el zumo de pomelo* (aumento de niveles).

*Rifampicina* (inductor enzimático) puede disminuir la efectividad de diltiazem y verapamilo, vigilar y ajustar dosis. *Fenobarbital* y *fenitoína* (inductores enzimáticos) pueden disminuir la efectividad de verapamilo, vigilar y ajustar dosis. Evitar el uso conjunto de verapamilo con *hipérico* (disminución de niveles).

Verapamilo y diltiazem son a su vez inhibidores enzimáticos y pueden aumentar los niveles y efectos de *antiarrítmicos, carbamazepina, antineoplásicos, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), algunas estatinas, antirretrovirales*, entre otros. Se recomienda vigilancia o evitar la asociación. Verapamilo aumenta niveles plasmáticos de *digoxina* en dos semanas hasta un 80%: ajustar dosis de digoxina y vigilar digoxinemia. Diltiazem puede incrementar la digoxinemia y necesitar ajuste de dosis, si bien hay datos contradictorios. También puede aumentar los efectos de *fenitoína*: vigilar.

#### Betabloqueantes

Los betabloqueantes tienen múltiples

interacciones, en general, tienen más riesgo los no cardioselectivos. Se producen interacciones farmacodinámicas por suma de efectos con fármacos que causan bradicardia, alteración del ritmo cardiaco (antiarrítmicos, diltiazem y verapamilo, medicamentos que producen torsade de pointes, etc), y hay riesgo de hipotensión con anestésicos. Los betabloqueantes de metabolización hepática (bisoprolol, carvedilol, celiprolol, metoprolol, nebivolol, propranolol) son sensibles a inductores enzimáticos (*fenobarbital, rifampicina*) que pueden disminuir sus efectos y a inhibidores enzimáticos (*amiodarona, cimetidina*), que pueden aumentarlos. Hay unas pocas interacciones graves con medicamentos cuya asociación se recomienda evitar, pero si fuera imprescindible, excepcionalmente podrían utilizarse bajo estricta vigilancia clínica y control cardiovascular.

Evitar la asociación con *verapamilo* o *diltiazem*. Evitar la asociación de betabloqueante + *clonidina*: Disminución del efecto antihipertensivo, crisis hipertensiva, el riesgo es mayor con los no selectivos.

Betabloqueantes no cardioselectivos (carteolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol y timolol) + *adrenalina*: Riesgo de crisis hipertensiva o bradicardia intensa. Evitar la asociación.

Propranolol + *clorpromazina*: Evitar el empleo conjunto, hay aumento de niveles de ambos medicamentos.

Betabloqueantes + *antiarrítmicos*: los betabloqueantes pueden producir bradicardia y depresión miocárdica, mucha precaución en el uso de betabloqueantes y vigilancia de la PA, pulso y posibles signos de insuficiencia cardiaca.

Betabloqueantes + *alfabloqueantes (alfuzosina, prazosina, terazosina, etc)*: Riesgo incrementado de hipotensión con la primera dosis, advertir al paciente y vigilar la PA.

Bisoprolol, carvedilol, celiprolol, metoprolol, nebivolol, propranolol + *fenobarbital, rifampicina*: posible disminución de efectos: vigilar la PA, ajustar las dosis.

Bisoprolol, carvedilol, celiprolol, metoprolol, nebivolol, oxprenolol, propranolol + *cimetidina*, posible aumento de efecto betabloqueante, vigilar la PA, ajustar las dosis.

Betabloqueante + *ergótico*: vigilar posible suma de efecto vasoconstrictor periférico.

Betabloqueante + *moxonidina*: Si es necesario interrumpir la moxonidina, dejar primero el betabloqueante y luego de unos días, la moxonidina.

*Digoxina*: La digoxina puede incrementar la bradicardia producida por los betabloqueantes. Carvedilol puede aumentar los efectos de la digoxina, vigilar niveles.

Atenolol + *ampicilina*: posible disminución de niveles y efecto de atenolol, vigilar. La ficha técnica de oxprenolol advierte de esta posible interacción, pero no hay más datos.

Atenolol + *rifampicina*: posible disminución de niveles y efecto de atenolol, vigilar.

Carvedilol puede aumentar los niveles de *ciclosporina*.

Labetalol + *antidepresivos tricíclicos*: la ficha técnica advierte de posible aumento riesgo temblores.

Labetalol + *cimetidina*: la ficha técnica advierte de posible aumento de biodisponibilidad de labetalol. Vigilar la PA, ajustar las dosis.

Oxprenolol: la ficha técnica advierte de una posible interacción con *rifampicina* pero no hay más datos.

Los *antiácidos* y las *resinas hipolipemiantes* pueden alterar la biodisponibilidad de betabloqueantes, espaciar la administración 2-4 horas.

El zumo de pomelo y naranja pueden disminuir los niveles de celiprolol (mecanismo desconocido)<sup>7</sup>.

### MONITORIZACIÓN CLÍNICA<sup>1,8</sup>

**Dihidropiridinas.** Control de PA al inicio del tratamiento o si hay cambio de dosis o adición o retirada de medicamentos: en 1-2 semanas en HTA moderada o grave, en 4 semanas en leve. Reevaluación de respuesta como mínimo mensual. Vigilar aparición de edema periférico.

**Beta bloqueantes:** Control de PA al inicio del tratamiento o si hay cambio de dosis o adición o retirada de medicamentos: en 1-2 semanas en HTA moderada o grave. Evaluar efectividad cada 4 semanas, en hipertensos leves. En diabéticos, la glucemia puede elevarse ligeramente y los síntomas de hipoglucemia pueden no ser los habituales. Vigilar bradicardia. No interrumpir bruscamente el tratamiento, especialmente en pacientes con angina o

con antecedentes de infarto, reducir gradualmente en 1-2 semanas.

### INDICACIÓN FARMACÉUTICA: MEDICAMENTOS SIN RECETA<sup>8</sup>

Además de las precauciones generales descritas en la primera parte de esta revisión, y referidas al uso de medicamentos sin receta en pacientes tratados con antihipertensivos, se debe vigilar el posible uso o indicación de plantas que pueden afectar la metabolización hepática como *hipérico* o *hierba de S. Juan* y desaconsejar el consumo de zumo de pomelo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. En: <http://www.seh-lilha.org/pdf/ESHESC2007.pdf>. Acceso 14-5-08.
2. UK NHS Clinical Knowledge Summaries. Hypertension – Management. Medicines management. En: [http://cks.library.nhs.uk/hypertension/management/detailed\\_answers#-246319](http://cks.library.nhs.uk/hypertension/management/detailed_answers#-246319). Acceso 30-6-08.
3. Jensen B, Régier L. Oral antihypertensives. Summary/Guidelines comparison chart. En: <http://www.rxfiles.ca/acrobat/cht-HTN-1page%20summary.pdf>. Acceso 14-5-08.
4. Medicamentos autorizados en España (uso humano). Fichas técnicas y prospectos. En <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Acceso 30-6-08.
5. Intéractions médicamenteuses. Patients hypertendus. Rev Prescr 2007; 27(supl 290): 30-40.
6. CADIME. Medicamentos y lactancia. Monografías BTA. 2001 (19). En: <http://www.easp.es/web/documentos/MBTA/00001189documento.pdf>. Acceso 30-6-08.
7. Baxter K. Stockley Interacciones farmacológicas. 2ª edición. Barcelona: Pharma Editores; 2007.
8. Arroyo L, Eyaralar T, López I, Zardain E. Dispensación de antihipertensivos I. Farmas (Oviedo) 2008; 17(2): 1-4.

## Centro de Información de Medicamentos

COLEGIO OFICIAL DE FARMACEUTICOS DE ASTURIAS C/ Campomanes, 24 - 1º OVIEDO 33008

Telf. 985 21 21 76 - FAX 985 22 76 76 • e mail: [cimo@redfarma.org](mailto:cimo@redfarma.org)

• Consultas: Lunes a Viernes de 8h. a 14h. y de 16h. a 18h.