

## 5.9 Inhibidores de la ECA y otros antihipertensivos

**Jaime Fernando La Rota Hernández**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia*

*Médico Toxicólogo Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá*

*Docente programa de postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá*

**Laura Manuela Jaramillo Builes**

*Médica Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario*

*Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –*

### Generalidades

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común y contribuye de manera importante a la mortalidad de origen cardiovascular. Los antihipertensivos actuales se utilizan ampliamente y son de fácil acceso. Dentro de estos medicamentos se encuentran los de acción central, los simpaticolíticos, los vasodilatadores y los diuréticos. Su toxicidad es principalmente debida a los efectos de la hipotensión que producen, con algunas manifestaciones adicionales particulares de algunos de estos medicamentos<sup>1,2</sup>. En este capítulo no se incluyen betabloqueadores y calcioantagonistas que son tratados en capítulos aparte.

De acuerdo al "Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report", año 2014, en Estados Unidos los medicamentos cardiovasculares se encuentran en el séptimo lugar dentro de las sustancias más frecuentemente involucradas en las intoxicaciones humanas y el quinto lugar en cuanto a medicamentos, con un porcentaje de 3.96% de todas las sustancias involucradas. En la población pediátrica (menores de 5 años), los medicamentos cardiovasculares ocupan el puesto 14 en orden de frecuencia, siendo la sexta causa de muerte de origen tóxico, lo que indica la posible severidad de este tipo de intoxicaciones. En cuanto a fatalidades en general, los medicamentos cardiovasculares ocupan el segundo puesto, siendo el 13.3% del número total de sustancias que fueron reportadas en exposiciones mortales. Los medicamentos antihipertensivos relacionados con dichas muertes incluyen lisinopril, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida, clonidina, terazosina, enalapril, losartán, olmesartán y candesartán<sup>3</sup>.

En Colombia durante todo el año 2015, según datos de la línea Nacional de Emergencias Toxicológicas del Ministerio de Salud, se reportaron 2669 casos de intoxicaciones con medicamentos, en 143 de estos (5,4%) estuvieron involucrados antihipertensivos. La mayoría de estos (83,2%), corresponden a ingesta voluntaria en intento suicida, el 70.7% correspondió a mujeres y el 29.3% a hombres, el 6.1% presentaron intoxicación severa pero no se reportó ninguna muerte<sup>4</sup>.

## Farmacología

### Inhibidores de la ECA

Estos medicamentos bloquean la enzima convertidora de angiotensina (ECA) disminuyendo la conversión de angiotensina I hacia angiotensina II inhibiendo así el eje renina angiotensina aldosterona, adicionalmente se produce un incremento de bradicinina, y aumento de la secreción de prostanoïdes, todos estos efectos producen descenso en la presión arterial por dilatación arteriolar y disminución de la resistencia vascular periférica.

Las indicaciones mas frecuentes de su uso son hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía diabética y prevención secundaria luego de infarto agudo al miocardio o falla cardiaca, con un impacto positivo en la reducción de la mortalidad<sup>5,7</sup>.

Los medicamentos disponibles en Colombia son: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, benazepril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril<sup>6</sup>.

### Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), bloquean dicho receptor, previniendo la generación de efectos fisiológicos producidos por esta sustancia, disminuyendo la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Sus indicaciones son hipertensión arterial, falla cardíaca y nefropatía diabética<sup>5</sup>.

Los medicamentos disponibles en Colombia son: losartán, irbesartán, telmisartán, valsartán, olmesartán, candesartán<sup>6</sup>.

### Clonidina y alfametildopa

Son antihipertensivos de acción central, presentan agonismo del receptor alfa<sub>2</sub> adrenérgico a nivel del sistema nervioso central, disminuyendo las descargas del sistema noradrenérgico, llevando a disminución de presión arterial, frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco. La alfametildopa tiene menor efecto sobre el gasto cardíaco y actualmente se usa poco.

En hipertensión arterial generalmente son tercera línea de tratamiento<sup>5</sup>. Otros usos de la clonidina son: tratamiento de la diarrea en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, el síndrome de abstinencia a opioides y alcohol, para disminuir el consumo de cigarrillo el flushing en la menopausia<sup>7</sup>.

## Antagonistas adrenérgicos alfa 1

Estos medicamentos generan un bloqueo reversible de los receptores adrenérgicos alfa 1 en arteriolas y vénulas, esto conlleva a una disminución de la resistencia vascular y una disminución del retorno venoso, generando disminución de la precarga, del gasto cardíaco y de la presión arterial. Al no bloquear la actividad beta, producen también taquicardia refleja<sup>5,7</sup>.

Su indicación principal es la hipertensión arterial, también se usan en hiperplasia e hipertrofia prostática y en el vasoespasmo periférico como en el fenómeno de Raynaud<sup>5,7</sup>. Puede desarrollarse taquifilaxia por el uso continuo de estos medicamentos.

De este grupo en Colombia están disponibles: prazosina, terazosina, tamsulosina y doxazosina<sup>6,7</sup>.

## Vasodilatadores directos

Todos los vasodilatadores generan relajación del músculo liso de las arteriolas, disminuyendo la resistencia vascular periférica, sin modificación de la respuesta simpática.

La hidralazina produce relajación del músculo arteriolar provocando hipotensión y como mecanismo reflejo produce taquicardia. Sus indicaciones son como tercera línea de tratamiento en la hipertensión arterial y como hipotensor en las urgencias hipertensivas, incluso las que se encuentran asociadas a la gestación, actualmente se usa poco.

El nitroprusiato produce relajación tanto del músculo arteriolar como venoso y genera óxido nítrico, el cual tiene un rol vasodilatador, resultando en disminución de la resistencia vascular periférica y el retorno venoso. Sus indicaciones son también en urgencias hipertensivas y además en falla cardíaca asociada a isquemia miocárdica con hipertensión, así como para los casos de ataques cerebrovasculares.

El minoxidil actúa sobre los canales de K dependientes de ATP en la membrana de la célula de músculo liso por su metabolito activo, el sulfato de minoxidil, los cuales son responsables de mantener el tono vascular, abriéndolos y provocando una hiperpolarización por entrada de potasio a la célula, relajando la fibra vascular a nivel arteriolar, generando hipotensión con taquicardia refleja y aumento del gasto cardíaco. Se utiliza en hipertensiones malignas o refractarias<sup>5,7</sup>.

## Diuréticos

Todos los diuréticos como producto final, generan pérdida de sodio y agua, disminuyendo el volumen plasmático y disminuyen la resistencia vascular periférica y por ende la presión arterial.

Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, actúan a nivel del segmento cortical de la nefrona, disminuyendo la absorción de sodio. Tiene además una función dilatadora arteriolar debido a la disminución de sodio en la célula, llevando a una disminución de la excitabilidad, generando finalmente una disminución de la resistencia vascular periférica.

Los diuréticos de asa, como la furosemida, inhiben la reabsorción de sodio en el segmento grueso ascendente del asa de Henle.

Ambos son usados en el manejo de la hipertensión arterial. La hidroclorotiazida especialmente cuando no hay compromiso renal o falla cardíaca, contrario a la furosemida la cual es mas útil en presencia de insuficiencia renal, falla cardíaca o cirrosis, donde la retención de sodio es mayor<sup>5,7</sup>. La furosemida está indicada además en estados edematosos, hipercalcemia e hiperkalemia; y a su vez, la hidroclorotiazida se utiliza también en casos de cálculos renales por hipercalcemia<sup>7</sup>.

**Tabla N° 31. Características farmacocinéticas de antihipertensivos** <sup>7,9</sup>

	Absorción - biodisponibilidad	Volumen de distribución	Vida media (horas)	Metabolismo	Eliminación	Dosis terapéutica <sup>13</sup>
Inhibidores de la ECA	Enalapril: 55-75% Captopril: 60-75%	0.7 L/kg	Enalapril: 2 Lisinopril: 12 Captopril: 1.9 - 2.2	Enalapril: biotransformación hepática Lisinopril: no es metabolizado Captopril: 50%	Renal (60-95%), Fecal	Captopril: 50-100 mg/12h; max 150mg/8h Enalapril: 2.5-20mg/12h Lisinopril: 10-40 mg/día
Antagonistas de los receptores ARA II	Rápida y completa por vía oral	Losartán: 34 L Valsartán: 17L Irbesartán: 53-93 L Telmisartán: 500L	Losartán: 1-2 Valsartán: 6 Telmisartán: 24 Irbesartán: 12-15	Losartán: CYP2C9, 3A4 Telmisartán e Irbesartán: conjugación hepática	Renal, Fecal	Losartán: 25-50mg/12h Valsartán: 80-320mg/día Irbesartán: 150-300mg/día

	<b>Absorción - biodisponibilidad</b>	<b>Volumen de distribución</b>	<b>Vida media (horas)</b>	<b>Metabolismo</b>	<b>Eliminación</b>	<b>Dosis terapéutica<sup>13</sup></b>
Clonidina	Buena	2.9 L/kg	8-12	Hepático	Urinaria	0.1-0.2 mg/12h; max 2.4 mg/día
Alfametildopa	Oral (incompleta por metabolismo intestinal)	0.23 L/Kg	2	Intestinal y hepático	Urinaria	250mg/8-12h; max 3gr/día
Prazosin	Buena absorción	0.5 L/kg	3-4	Demetilación y conjugación hepática	Fecal y urinaria	6-15mg/día dividido en 2-3 dosis
Minoxidil <sup>®</sup>	Cefalea, hipotensión, edema, taquicardia	2.8-3.3 L/Kg	3 – 4 Duración de acción 24 horas	Glucoronidación Sulfatación	Urinaria	10-40mg/día; max 100mg/día
Nitroprusiato de sodio	Uso parenteral		Medicamento parenteral: <10 minutos Tiocianato: 2.7-7 días	Cada molécula de nitroprusiato libera 1 molécula de óxido nítrico y 5 moléculas de cianuro, el cual se combina con tiosulfato para generar tiocianato que se elimina por la orina	Urinaria	0.3-0.5mcg/kg/min, titulando a 0.5mcg/kg/min; max 10mcg/kg/min
Hidralazina	30 a 50%, aumenta con comida		2-4	Acetilación	Urinaria	Incremento paulatino hasta 50mg/6h; max 300mg/día
Hidroclorotiazida	50 a 80%	3.6 – 7.8 L/kg	12	No es metabolizada	Renal	12.5-25mg/día; max 50mg/día en 1-2 dosis
Furosemida	47 a 64%	0,11 L/Kg	2-3	Mínimamente hepático	Renal, fecal	40mg/12h

Fuente: autores

**Tabla N° 32. Efectos adversos y toxicidad de antihipertensivos <sup>1,11</sup>**

	<b>Efectos adversos</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
Inhibidores de la ECA	Tos, angioedema Hiperkalemia	Hipotensión, nefrototoxicidad Hiperkalemia Coma
Antagonistas de los receptores ARA II	Tos, angioedema (menos que los IECA)	Hipotensión, hiperkalemia, nefrotoxicidad
Clonidina y alfametildopa	Bradicardia, hipotensión	Bradicardia, bloqueos AV, hipotensión, shock. En intoxicación con clonidina puede haber crisis hipertensivas en la intoxicación aguda por agonismo alfa adrenérgico periférico, sin embargo lo más común es la hipotensión
Antagonistas adrenérgicos alfa 1	Cefalea, síncope, hipotensión	Hipotensión, taquicardia refleja.
Nitroprusiato de sodio	Cefalea, hipotensión, metahemoglobinemia	Hipotensión, toxicidad por tiocianato (dolor abdominal, vómito, tinitus, debilidad y agitación, en casos graves encefalopatía, alucinaciones, letargo y coma) <sup>8</sup>
Minoxidil	Cefalea, hipotensión, hipertricosis, trombocitopenia, leucopenia, Stevens-Johnson	Hipotensión, shock, taquicardia refleja
Otros vasodilatadores directos	Cefalea, hipotensión. La hidralazina produce fenómenos autoinmunes como el lupus like	Hipotensión, shock

Fuente: autores

## Diagnóstico

Es indispensable realizar una anamnesis y examen físico completos que permitan obtener una sospecha diagnóstica aproximada. El diagnóstico de la intoxicación se hace mediante sospecha clínica, no hay disponibilidad de pruebas de laboratorio específicas para detectar estos medicamentos<sup>1</sup>.

En casos de intoxicación con este tipo de medicamentos deben realizarse los siguientes laboratorios: hemograma, glicemia, función renal, gases arteriales, lactato, electrolitos con calcio y magnesio, transaminasas, electrocardiograma; otros exámenes pueden ser necesarios según la condición del paciente y el juicio clínico del médico tratante.

## Tratamiento

Los pacientes intoxicados con medicamentos hipotensores deben estar bajo monitorización continua de signos vitales y del estado neurológico, con medición horaria del gasto urinario y deben ser valorados periódicamente pues el estado hemodinámico puede variar en pocas horas<sup>1</sup>.

El principal tratamiento en casos de hipotensión son los líquidos endovenosos, sin embargo, éstos deben reponerse de manera prudente ya que en la mayoría de los casos no hay hipovolemia real sino que se trata de una reducción del tono vascular por vasodilatación directa o por alteración del funcionamiento del sistema nervioso autónomo<sup>1,2</sup>.

### Recomendaciones de tratamiento:

- Descontaminación gastrointestinal si aplica, preferiblemente dosis única de carbón activado en intoxicaciones por vía oral (verificar contraindicaciones y precauciones de estas medidas).
- Líquidos endovenosos tipo cristaloides.
- Monitorización continua de signos vitales, estado neurológico y gasto urinario.
- Soporte hemodinámico y ventilatorio si el paciente lo requiere.
- Corrección de desequilibrio hidroelectrolítico (con precaución en la corrección de la hiponatremia a una velocidad adecuada para reducir el riesgo de desmielinización osmótica).
- Para hipotensión refractaria usar agentes vasoactivos directos, de preferencia norepinefrina en infusión por catéter venoso central a dosis titulable de 0,01 mcg/Kg/min hasta 2 mcg/Kg/min, si no hay respuesta a la norepinefrina también puede considerarse la vasopresina en infusión a dosis de 0,01 a 0,1 U/min.
- Seguimiento paraclínico.
- No existe antídoto específico para ninguno de estos medicamentos.
- Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.
- Si se trata de un caso de intento suicida siempre se debe solicitar valoración psiquiátrica.

### Consideraciones especiales

En caso de sobredosis de clonidina es posible que se presenten crisis hipertensivas que alternen con hipotensión, por lo tanto, los medicamentos utilizados para la estabilización hemodinámica deben ser de corta acción, se puede tolerar hipertensión leve si no tiene manifestaciones sistémicas ya que suele ser transitoria<sup>9</sup>.

En sobredosis de furosemida por vía intravenosa o luego de su administración rápida se puede presentar alteración del nervio auditivo, por lo que se debe explorar la audición en estos pacientes, estas alteraciones auditivas suelen ser reversibles<sup>2</sup>.

En casos de hipotensión profunda y refractaria con captopril reportes de caso sugieren la utilidad de **naloxona**<sup>10</sup>, y se puede considerar su uso, sin embargo, no hay evidencia de calidad que soporte su efectividad para esta indicación (ver capítulo de Antídotos).

El nitroprusiato de sodio tiene la capacidad de producir metahemoglobinemia (oxidación del hierro de la hemoglobina al estado férrico), en estos casos se presenta cianosis, reducción de la saturación de oxígeno y en casos graves compromiso cardiovascular y neurológico severo, se diagnostica con la medición de metahemoglobinemia en muestra de gases arteriales, y su tratamiento es el **azul de metileno** a dosis de 1 mg/Kg. El nitroprusiato de sodio contiene propilenglicol que, en infusiones rápidas de nitroprusiato o en pacientes con falla renal concomitante, se puede acumular produciendo toxicidad manifestada por hiperosmolaridad y acidosis láctica<sup>2</sup>. De igual manera debe estarse atento a la toxicidad por tiocianato ya descrita (ver capítulo de Antídotos).

### Indicaciones de remisión

Estos pacientes deben ser manejados en centros de mediano a alto nivel de complejidad, si hay requerimiento de ayudas diagnósticas o terapéuticas especializadas debe considerarse remisión a nivel superior, se debe solicitar valoración por Toxicología Clínica.

### Indicaciones de UCI

Los pacientes que presenten, alteración profunda del estado de consciencia, acidosis metabólica, hipotensión que no responde a líquidos endovenosos, convulsiones, requerimiento de medicamentos vasoactivos, requerimiento de soporte ventilatorio, disfunción renal o de cualquier otro órgano, deben ser trasladados de inmediato a una Unidad de Cuidado Intensivo<sup>12</sup>.

### Referencias

1. Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA. Miscellaneous antihypertensives and Pharmacologically related agents. Goldfrank's toxicological emergencies, 10<sup>th</sup> edition, cap 63.
2. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Nitroprusside, ACE inhibitors, and other cardiovascular agents. Haddad and Winchester's Clinical



- Management of poisoning and drug overdose, 4<sup>th</sup> edition, cap 61, p. 983-99; cap 62, p. 1000-8.
3. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clinical Toxicology*. 2015; 53(10): 962-1146
  4. Línea nacional de Emergencias Toxicológicas del Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/PServicios/Paginas/linea-nacional-de-toxicologia.aspx>
  5. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, betabloqueantes y diuréticos. Fármacos antihipertensores. Fármacos diuréticos. Flórez Farmacología Humana. 6ta edición.
  6. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Disponible en: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)
  7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Drugs with important action on smooth muscle. Antihypertensive drugs. Katzung farmacología básica y clínica. 12a edición.
  8. Drug information handbook. 24a edición. American Pharmacists Association.
  9. Lowry JA, Brown JT. Significance of the imidazoline receptors intoxicology. *Clinical Toxicology*. 2014; 52: 454-69.
  10. Varon J, Duncan SR. Naloxone Reversal of Hypotension Due to Captopril Overdose. *Annals of Emergency Medicine*. 1991. 20:10, 113-15.
  11. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Modulation of cardiovascular function. Goodman & Gillman The pharmacological basis of therapeutics, 12<sup>th</sup> edition, cap 25-8.
  12. Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA. Use of the intensive care unit. Goldfrank's toxicological emergencies, 10<sup>th</sup> edition, cap 11.