



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Efectos iatrogénicos de los fármacos sobre la intolerancia ortostática

Trabajo fin de grado

Sant Joan d'Alacant – Junio 2019

Autor: Adrián Martínez Orea

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Joaquín Ibáñez

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS:	3
2. RESUMEN:	4
3. INTRODUCCIÓN:.....	5
4. OBJETIVOS:	11
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:.....	11
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:.....	11
5. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	11
5.1 Diseño del trabajo:	11
5.2 Fuente de obtención de documentos:.....	11
5.3 Metodología de búsqueda.....	12
5.4 Selección de documentos.	13
6. RESULTADOS	14
6.1 Resultados de búsqueda.....	14
6.2 Análisis de los resultados y discusión:	17
7. CONCLUSIÓN:	34
8. BIBLIOGRAFÍA:	37

ABREVIATURAS:

IO	Intolerancia Ortostática
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
HO	Hipotensión ortostática
PA	Presión arterial
PAS (SBP inglés)	Presión arterial sistólica
PAD (DBP inglés)	Presión arterial diastólica
FC (HR inglés)	Frecuencia cardíaca
PS	Presión Sanguínea
VS	Volumen Sistólico
ERC	Enfermedad renal crónica
DM	Diabetes Mellitus
IMC	Índice de Masa Corporal
LPM	Latido por minuto
MCAv	Velocidad de la arteria cerebral media
MAP	Presión arterial media
CVRi	Índice de resistencia cerebrovascular
CVCi	Índice de conducción cerebrovascular
FSC (CBF inglés)	Flujo sanguíneo cerebral

RESUMEN:

La intolerancia ortostática es una situación clínica común dentro de la población, que se define como la incapacidad de mantener el tono postural tras una pérdida transitoria de la conciencia debido a una hipoperfusión cerebral causada por una disfunción del sistema nervioso autónomo. Tras el cambio de posición supina hasta una posición de ortostatismo activo se producen una serie de cambios en el organismo, como son la disminución de la presión arterial y el aumento de la frecuencia cardíaca que favorece el mantenimiento de la homeostasis. Pero esta intolerancia ortostática puede no ser causada directamente por un cambio brusco de postura, también se puede deber a la intervención médica, esta situación se conoce como iatrogenia o yatrogenia, la cual se define como una alteración negativa que se produce en el estado de salud de una persona a partir de la intervención médica.

Todos los documentos que han sido revisados y empleados se obtuvieron de las bases de datos MedLine (a través del buscador Pubmed), The Cochrane Library y Google Académico. Se emplearon descriptores (MeSH) y conectores booleanos para formular la ecuación de búsqueda y, posteriormente, se aplicaron una serie de filtros y criterios de selección hasta obtener los artículos que formaron parte del análisis documental.

Se revisaron un total de 5 artículos: 4 de ellos fueron seleccionados mediante la ecuación de búsqueda, y el último fue seleccionado mediante búsqueda libre. En todos ellos los participantes eran varones o mujeres mayores de 19 años.

En cada uno de los estudios se extrajeron e interpretaron los resultados obtenidos. Se pudo observar que la terapia con ciertos fármacos como los bloqueantes adrenérgicos ya sean α o β o los bloqueadores de los canales de calcio conllevan a un efecto hipotensor, pudiendo provocar una hipotensión ortostática que lleve al paciente ser incapaz de mantener la posición erguida. Así mismo se pudo comprobar que hay ciertos factores independientes, que están asociados con la hipotensión ortostática como puede ser la edad y

ciertas patologías entre las que se destacó la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica.

INTRODUCCIÓN:

La intolerancia ortostática (ortos, del griego, que significa 'derecho') es una situación clínica común dentro de la población que se define como la pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural debido a una hipoperfusión cerebral causada por una disfunción del sistema nervioso autónomo¹. Al adoptar una posición vertical, con el eje del cuerpo perpendicular a la superficie de la tierra, tras una posición supina, se produce un desplazamiento de la sangre hacia el tren inferior del cuerpo, como son las piernas y la pelvis produciendo una disminución de la cantidad de sangre a nivel central, provocando la pérdida de conciencia y del tono postural mencionado anteriormente².

Esta pérdida de conciencia debe ser temporal y la recuperación debe ser espontánea, sin la necesidad de atención médica. Es posible la existencia de intolerancia ortostática debida a lesiones de neuronas extrapiramidales, vestibulares o propioceptivas, pero en estas situaciones, la intolerancia ortostática no es secundaria a la hipoperfusión cerebral.

Esta hipotensión ortostática se debe a una bajada de 20/10 mmHg en reposo que se inicia 5-10 s después de haber adoptado la bipedestación, de corta duración, 20-30 s. La prevalencia varía entorno al rango de edad, aumentando con esta, siendo un 5% en pacientes menores de 50 años y un 30% en pacientes mayores de 70 años, siendo mayor en mujeres con un pico del 47% frente a los varones 31%^{3,4}.

Cada diez años se produce una pérdida de entre 5-8% del nivel de neuronas preganglionares autonómicas, empezando por la época adulta. Esto se vuelve sintomático cuando se pierde un 50% de los niveles neuronales. Durante el ortostatismo activo (bipedestación) se producen cambios en la presión arterial

(PA) y en la frecuencia cardíaca (FC). Se provoca una disminución de la PA y un aumento en la FC, observándose así una actividad del sistema barorreflejo, que permite retomar el tono postural de la manera más rápida posible. El problema ocurre cuando este sistema barorreflejo no actúa de la manera adecuada, como ocurre en edades avanzadas, donde existe un pobre o prácticamente nulo incremento de esta FC, imposibilitando la recuperación de la postura rápidamente, un descenso de la PA y un incremento retardado de la resistencia periférica y de la recuperación de la propia PA⁵.

La intolerancia ortostática (IO) puede no tener una causa relacionada con el cambio brusco de postura o una lesión neural, también puede ser causada por la intervención de un médico, esta situación se conoce como iatrogenia o yatrogenia, la cual se define como una alteración negativa que se produce en el estado de salud de una persona a partir de la intervención médica. Ciertos fármacos que el médico puede recetar para una enfermedad del paciente pueden tener efectos secundarios que puedan provocar la IO, la cual se caracteriza mayoritariamente por una hipotensión ortostática (HO)⁴.

Como se ha comentado la IO se debe a una disfunción del sistema nervioso autónomo. En un individuo sano el cambio a la postura vertical desde la posición supina induce un cambio rápido de la sangre desde el tronco superior a las venas distensibles de las partes inferiores del cuerpo. En un individuo con el SNA autónomo alterado se produce un retorno venoso disminuido al corazón, debido a una desregulación intermitente y repentina de la actividad del SNA, provocando una caída súbita de la PA, y de la FC y de la propia perfusión cerebral.

Se estima que el cambio de postura provoca una movilización de unos 500-800 ml de sangre y hasta el 50% del cambio total ocurre dentro de los primeros 20-30s⁶. En humanos sanos, los ajustes del reflejo neural se activan rápidamente para mantener la PA y la perfusión cerebral adecuada^{7,8}. En la reanudación de la postura supina, la sangre venosa acumulada en las partes dependientes durante la posición de reposo se devuelve repentinamente al tórax. En este caso, nuevamente se requieren ajustes rápidos para compensar el

consiguiente aumento de la presión y el volumen de llenado cardíaco ^{9,10}. Los pacientes que poseen una insuficiencia autonómica en gran parte o poseen un tratamiento que altera la regulación del sistema nervioso autónomo, carecen de los mecanismos necesarios que permitan el ajuste reflejo circulatorio neural.

En la figura 1 se enfrentan a pacientes sanos (líneas oscuras) frente a pacientes con disfunciones en el SNA (líneas claras). En esta figura se puede observar que la presión sanguínea (BP por sus siglas en inglés) en los pacientes sanos posee unos niveles bastante equilibrados sin demasiados altos y bajos, mientras que en aquellos pacientes con alguna alteración se produce una disminución marcada de la presión sanguínea, impidiendo el retorno venoso al tronco superior tras adoptar una posición de bipedestación.

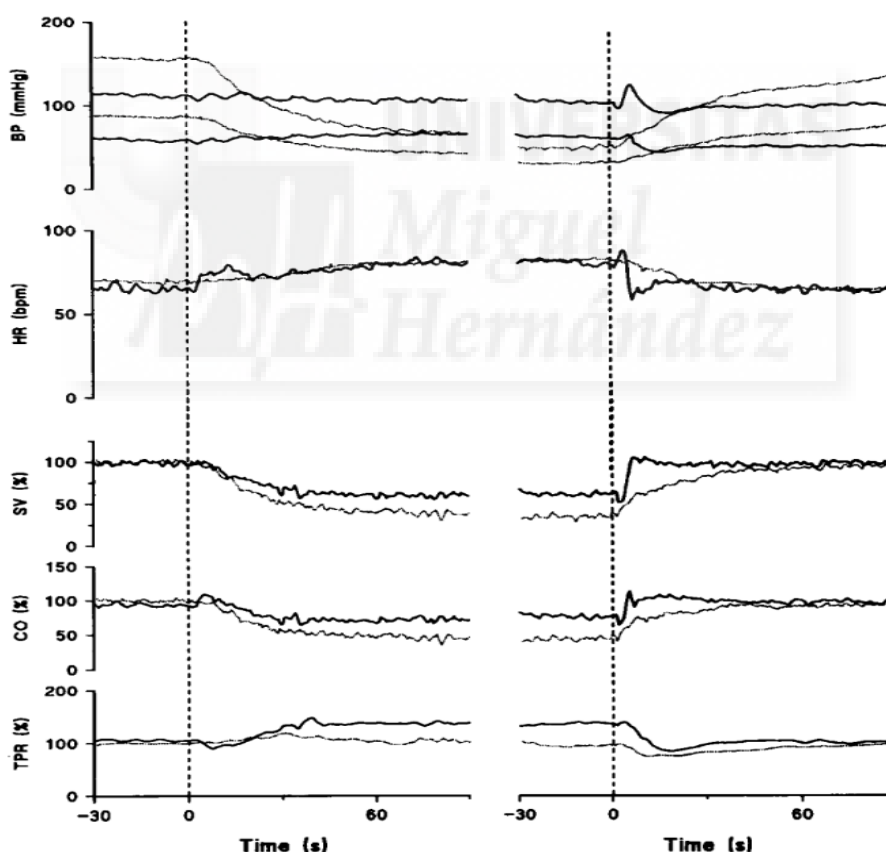


Figura 1. Comparación pacientes sanos frente a pacientes con disfunciones en el SNA en diferentes parámetros.

En lo referente al ritmo cardíaco (HR por sus siglas en inglés) en pacientes sanos, se produce un aumento a los 15 s seguido de un pequeño descenso. Posteriormente se observa que vuelve a aumentar al minuto 1. En paciente con

alteraciones en el SNA no se observa este pico al segundo 15, impidiendo una recuperación rápida.

El volumen sistólico (VS) permanece estable durante unos 5 segundos, después decrece gradualmente hasta el minuto 1 sin más cambios. De la misma manera ocurre en pacientes con alteraciones en el SNA, pero el descenso es mayor en referencia a los anteriores. Lo mismo ocurre con el gasto cardíaco (CO las siglas correspondientes a cardiac output), pero este gasto cardíaco es compensado por un aumento en la resistencia total periférica al minuto 1. Como se puede observar antes del aumento de la resistencia periférica (TRP por sus siglas en inglés) se observa una pequeña disminución en el segundo 10 en pacientes sanos.

El SNA o sistema nervioso vegetativo está constituido por el conjunto de neuronas que regulan las funciones involuntarias o inconscientes del organismo. Se encarga de las funciones viscerales, entre las que encontramos; el control de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, la temperatura, la respiración, la contracción y la dilatación de los vasos sanguíneos, secreción de las glándulas exocrinas y endocrinas, la circulación sanguínea... Es normal que una disfunción en este sistema pueda conllevar reacciones como la IO

En esta revisión nos centraremos en los fármacos que causan una alteración en el SNA y conllevan a una hipotensión ortostática.

La regulación del sistema nervioso simpático esta mediado por unas sustancias llamadas catecolaminas (adrenalina/epinefrina y noradrenalina/norepinefrina) y por sus correspondientes receptores, los adrenorreceptores, los cuales responden a la señal mediada por las catecolaminas dando como resultado una respuesta celular específica dependiendo del lugar donde se encuentren dichos receptores. Uno de estos receptores es el receptor beta-adrenérgico, que se encuentra dividido en diversas partes, pero mayoritariamente en el corazón, en las arterias y en los pulmones ¹¹.

Tejido	Receptor	Efecto
Corazón		
Nodo sinoauricular	β_1, β_2	Aumento de la frecuencia cardíaca
Nodo auriculoventricular	β_1, β_2	Aumento de la velocidad de la conducción
Aurículas	β_1, β_2	Aumento de la contractilidad
Ventriculos	β_1, β_2	Aumento de la contractilidad, de la velocidad de la conducción y de la automatización de los marcapasos idioventriculares
Arterias	β_2	Vasodilatación
Venas	β_2	Vasodilatación
Músculo esquelético	β_2	Vasodilatación, aumento de la contractilidad, glucogenólisis, captación de K^+
Hígado	β_2	Glucogenólisis y gluconeogénesis
Páncreas (células β)	β_2	Secreción de insulina y glucagón
Células grasas	β_1	Lipólisis
Bronquios	β_2	Broncodilatación
Riñón	β_1	Liberación de renina
Vesícula y conductos	β_2	Relajación
Vejiga urinaria	β_2	Relajación
Útero	β_2	Relajación
Gastrointestinal	β_2	Relajación
Terminaciones nerviosas	β_2	Promueve la liberación de noradrenalina
Glándulas paratiroides	β_1, β_2	Secreción de hormona paratiroidea
Glándula tiroides	β_2	Conversión de T4 \rightarrow T3

Tabla 1. Efectos mediados por los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 .

Como se puede observar en la tabla, cuando se estimula dicho receptor con la llegada de la catecolamina se produce un aumento en el nivel de la frecuencia cardíaca, presión arterial y de la contractilidad cardíaca. Un bloqueo por parte de un betabloqueante impediría la unión de la catecolamina a su receptor y evitaría dicha estimulación, reduciendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad. Fármacos como el carvedilol, atenolol o el bisoprolol poseen acción betabloqueante y pueden causar hipotensión al bloquear dichos receptores, pudiendo causar como efecto adverso una intolerancia ortostática en el paciente.

Pero el caso de los betabloqueantes no es el único que puede causar un efecto hipotensor y con ello una HO, podemos encontrar un gran número de fármacos que pueden producir dicha HO, estas sustancias pueden ser utilizadas propiamente como hipotensores o que tengan la hipotensión como un efecto no deseado ¹².

Tabla II

FÁRMACOS CON ACCIÓN HIPOTENSORA
Sustancias antihipertensivas
Diuréticos Bloqueantes adrenérgicos postganglionares: Doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina Calcioantagonistas Beta-bloqueantes IECAS Otros antihipertensivos: alfametildopa, clonidina
Sustancias con hipotensión como efecto adverso
Nitratos Fármacos antiparkinsonianos: Levodopa, bromocriptina, pergolida, selegilina, biperideno Antidepresivos: Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina IMAO: moclobemida, fenelzina, tranilcipromina ISRS: fluoxetina, sertralina Antipsicóticos: Fenotiazinas: promazina, levomepromazina Clozapina Depresores del SNC: Morfina Fenobarbital Alcohol Antiarrítmicos: quinidina
<i>IECAS: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina</i> <i>IMAO: Inhibidores de la monoaminooxidasa</i> <i>ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i> <i>SNC: Sistema nervioso central</i>

Tabla 2. Fármacos con acción hipotensora

Como se observa en la tabla diversos fármacos poseen una acción directa sobre la tensión arterial como acción principal, mientras que otros fármacos poseen una acción sobre la tensión de manera secundaria, manifestándose como un efecto adverso de su empleo.

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal del estudio es la comprensión de los efectos a nivel fisiológico de ciertas familias farmacológicas, que pueden provocar como efecto indeseado IO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Dentro de los objetivos secundarios encontramos:

- Estudio de la clase de fármacos que producen IO.
- Conocer factores independientes que estén asociados con la aparición de IO.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del trabajo:

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica, en la cual se realiza una revisión y análisis mediante una lectura crítica de toda la información de la que se dispone en la bibliografía sobre los efectos iatrogénicos de los fármacos en la intolerancia ortostática.

Fuente de obtención de documentos:

Todos los documentos que han sido revisados y empleados en este trabajo se obtuvieron de manera directa e indirecta de la bibliografía científica localizada

al final de la revisión, indizada en diferentes bases de datos, a través de Internet.

Se emplearon diversas bases de datos como fuentes primarias en la búsqueda de la información, destacando MedLine (mediante el buscador Pubmed), The Cochrane Library y Google Académico.

Metodología de búsqueda.

A la hora de realizar la búsqueda en las diversas bases de datos, se comenzó definiendo los términos de búsqueda o las palabras clave en forma de Medical Subject Headings o MeSH, estos descriptores son usados en ciencias de la salud formando un índice terminológico denominado Tesauro, el cual consiste en una lista de palabras o términos controlados empleados para representar conceptos.

Palabras Clave	DeCs	MeSH
INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA	Intolerancia Ortostática	Orthostatic Intolerance
ANTAGONISTA ADRENÉRGICO	Antagonista Adrenérgico	Adrenergic Antagonists
HIPO TENSION ORTOSTÁTICA	Hipotensión Ortostática	Hypotension, Orthostatic
PRESIÓN SANGUÍNEA	Presión Sanguínea	Blood Pressure

Tabla 3. Tabla de descriptores MeSH y palabras clave.

Posteriormente se realizó la búsqueda de aquellos artículos que tuviesen una relación con dichos MeSH mediante una ecuación. Esta ecuación de búsqueda se realizó empleando unos conectores, denominados conectores booleanos, AND, OR y NOT. En nuestro caso se empleó únicamente el conector AND puesto que no se vio necesario el uso de otros, quedando la ecuación de la siguiente forma: **((("Adrenergic Antagonists"[Mesh]) AND "Orthostatic Intolerance"[Mesh]) AND "Hypotension, Orthostatic"[Mesh]) AND "Blood Pressure"[Mesh]**

Con la intención de realizar una búsqueda más intensiva y aumentar la sensibilidad de la misma, se procedió a aplicar unos filtros en lo referente a la especie y la edad. Los filtros empleados fueron: Humanos +19 años. Estos criterios se seleccionaron con el fin de separar trastornos pediátricos de trastornos adultos, a pesar de que la existencia de IO en la población infante nos centramos en la población adulta para no hacer una revisión demasiado extensa. En esta revisión nos centramos en la intolerancia ortostática causada por un efecto iatrogénico en medicamentos que puedan causar una hipotensión ortostática, a medida que crecemos nos volvemos personas más propensas al uso de medicamentos, por ello es normal que alguno de estos pueda causar dicho efecto. Por ello aplicando los filtros comentados anteriormente a nuestra ecuación quedaría así: **((("Adrenergic Antagonists"[Mesh]) AND "Orthostatic Intolerance"[Mesh]) AND "Hypotension, Orthostatic"[Mesh]) AND "Blood Pressure"[Mesh] Filters: Humans; Adult: 19+ years**

Del mismo modo se repitió dicha estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos, adaptándose a las características necesarias de cada una de ellas.

La búsqueda en las diversas bases de datos se realizó desde el 20 de Abril hasta el 4 de Mayo de 2019.

Selección de documentos.

Los documentos seleccionados fueron elegidos en función a una serie de criterios que permitió elegir aquellos artículos más útiles y que más se adaptasen a nuestro tema, y discriminar aquellos que no aportasen una información relevante sobre nuestro tema o información no deseada, lo que se conoce como ruido documental. Esto permitió conseguir el máximo nivel posible de evidencia.

Los artículos incluidos debían ser artículos que trataran el tema principal de la revisión, es decir, artículos que contuviesen las palabras claves mencionadas anteriormente, pudiendo escoger los artículos en cualquier idioma.

Los artículos excluidos fueron aquellos que no se adaptaban al tema principal, aquellos que no aportaban una información relevante al tema. Los que trataban los fármacos como terapia contra la IO y no como los productores de la misma, así como las publicaciones duplicadas. Así como todos aquellos artículos en los que no se pudo obtener el texto completo.

Por último cabe destacar que se amplió el número de documentos, con la intención de realizar una búsqueda más amplia para poder recoger la mayor cantidad de datos posibles, y así conseguir un mayor nivel de evidencia para la revisión.

RESULTADOS

Resultados de búsqueda.

Tras emplear los criterios de búsqueda y los filtros comentados anteriormente se obtuvo un grueso de 55 referencias de las bases de datos empleadas. De esas 55 referencias 16 fueron excluidas puesto que eran publicaciones duplicadas, quedándonos un grueso de 39 artículos. En última instancia se descartaron 35 artículos más al no cumplir los criterios de inclusión que se comentaron anteriormente.

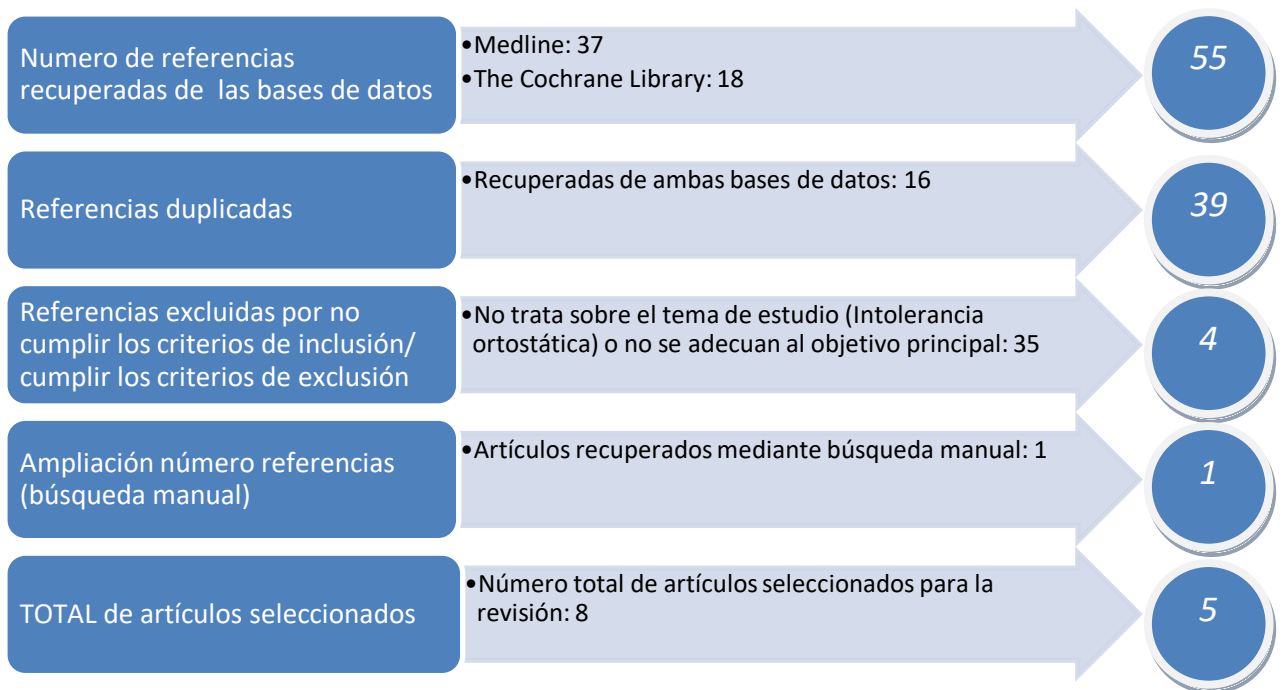


Figura 2. Diagrama de flujo para la selección de artículos



Tabla 4. Características de los 5 artículos seleccionados sobre los efectos iatrogénicos de los fármacos en la intolerancia ortostática

Artículo	Año	Tipo estudio	Población	Objetivo primario	Objetivo secundario
C Di Stefano et al.	29 de Enero de 2015	Estudio retrospectivo	9242 pacientes hipertensos <18 años	Estudio sobre la afectación en la HO debido a asociaciones farmacológicas.	Analizar los datos sobre los valores de la presión sanguínea en posición supina y en pie, la edad, el sexo, la gravedad de la hipertensión en relación a otras patologías.
Henry L. Elliott et al	29 de Marzo de 1981	Aleatorizado doble ciego	8 Hombres normotensos 25-35 años	Evaluar el efecto de la terapia conjunta con bloqueadores β (tanto cardiosselectivos como no selectivos) y prazosina oral, sobre las respuestas cardiovasculares	Conocimiento de los posibles efectos adversos al tratar con terapias conjuntas.
Lewis NC et al.	21 de Noviembre de 2012	Aleatorizado doble ciego	Doce voluntarios normotensos sanos, edad de 25 ± 1 año	Explorar el efecto del bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 en el desarrollo y la recuperación del IOH inducido por la posición activa y la regulación concurrente de la FSC.	
Rieckert H.	1996	Aleatorizado doble ciego	1º Diecinueve pacientes con hipertensión esencial 2º) Ciento ochenta y cinco pacientes con hipertensión esencial, de 30 a 85 años de edad	Describir los efectos fisiológicos y fisiopatológicos de la regulación ortostática.	
Alissa J	2011	Estudio cohortes	1,5 millones de pacientes de más de 66 años en la provincia de ontario	Explorar el riesgo de hipotensión o shock que requiera ingreso hospitalario después del uso simultáneo de bloqueadores de los canales de calcio y antibióticos macrólidos	

Análisis de los resultados y discusión:

Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic.

C Di Stefano, V Milazzo, S Totaro, G Sobrero, A Ravera, A Milan, S Maule and F Veglio ¹³.

El estudio consiste en un análisis retrospectivo que tiene como objetivo evaluar la prevalencia de HO en una cohorte de pacientes hipertensos esenciales y examinar la correlación con los fármacos antihipertensivos, sus combinaciones terapéuticas y las comorbilidades asociadas en pacientes hipertensos mayores de 18 años desde el 1 de Enero de 1989 al 31 de diciembre de 2008.

Después de la exclusión de pacientes <18 años de edad y casos en los que los valores de la PA no estaban disponibles, se consideraron 9242 sujetos. Para cada paciente y solo para la primera visita, se consideraron las siguientes variables: presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), edad (estratificada en tres grupos: 18–39, 40–60 y > 60 años), sexo, grado de hipertensión (1-2-3), control de la PA, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC), principales fármacos antihipertensivos, considerados tanto individualmente como en combinación, y número total de fármacos antihipertensivos tomados (estratificados en dos subgrupos: 0–2 y 3–5 fármacos). El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso (kg) / (altura² (m²)) x 100.

Durante las evaluaciones en el consultorio, la PA y la frecuencia cardíaca se midieron con un esfigmomanómetro con un brazalete adecuado, de acuerdo

con las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión. Después de un período de 3 minutos de reposo en posición supina, se midió la PA tres o más veces, con 1 minuto de diferencia, hasta su estabilización, y luego a 1 y 3 minutos después de estar de pie. Se consideraron el promedio de los dos últimos valores de PAS y PAD medidos en la posición supina y el valor más bajo durante la posición erguida. La hipertensión supina se definió como valores ≥ 140 mm Hg PAS y / o ≥ 90 mm Hg PAD en la posición supina.

El control de la PA se definió como una PA ambulatoria $< 140/90$ mm Hg durante la terapia antihipertensiva. HO se definió como la reducción en la PAS de al menos 20 mm Hg y / o DAS de al menos 10 mm Hg dentro de los 3 minutos en posición vertical. La presencia de DM y ERC se evaluó mediante la historia clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio informadas en los registros.

Los fármacos antihipertensivos considerados fueron los siguientes: inhibidores de la ECA (IECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA), diuréticos, betabloqueadores (β b), bloqueadores de los canales de dihidropiridina (DHP), bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (no DHP), bloqueadores α , fármacos de acción central y nitratos.

Las asociaciones antihipertensivas consideradas fueron: ACEi + diuréticos, ACEi + α -bloqueadores, ACEi + fármacos de acción central, ACEi + β b, ACEi + DHP, ACEi + no-DHP, ACEi + nitratos, ARB + diuréticos, ARB + nitratos, ARB + de acción central medicamentos, ARB + β b, ARB + α -bloqueantes, DHP + ARB, ARB + no DHP, nitratos + DHP, DHP + diuréticos, α -bloqueadores + DHP, DHP + β B, DHP + fármacos de acción central, α -bloqueadores + medicamentos de acción central, medicamentos de acción central + diuréticos, diuréticos + bloqueadores α , diuréticos + β B, diuréticos + nitratos, medicamentos de acción central + β b, nitratos + β b, bloqueadores α + β b, diuréticos + no DHP, diuréticos no DHP + Fármacos de acción central,

bloqueadores α + no DHP , nitratos + no DHP, nitratos + fármacos de acción central y nitratos + bloqueadores α . Las asociaciones entre ACEi y ARB, entre DHP y no DHP y entre BB y no DHP, no se emplearon en la población considerada para el estudio. De los 9242 pacientes, el 19,2% tenía entre 18 y 39 años, el 49,5% tenía entre 40 y 60 años y el 31,3% tenía más de 60 años. En total, 520 pacientes (5,4%) eran mayores de 75 años. Los pacientes hipertensos esenciales con HO fueron 957 (10,4%). Durante 60 años, la prevalencia de HO fue del 13,4% y en sujetos de 40 a 60 años fue del 9,2%, en comparación con los sujetos de 18 a 39 años. La HO fue más frecuente en mujeres (11.2%) que en hombres (9.5%) (P = 0.0080). El IMC promedio fue de $26,7 \pm 4,5 \text{ kg m}^{-2}$ en pacientes con HO y $26,5 \pm 4,7 \text{ kg m}^{-2}$ en pacientes sin HO (P = 0,1999). En total, el 8.2% de los sujetos con HO tenía DM (P<0.0001) y el 3.1% tenía ERC (P<0.0001). En total, 248 pacientes con OH (25.9%) no estaban tomando medicación antihipertensiva; este subgrupo de pacientes no difirió en cuanto a las variables antropométricas de aquellos con HO que tomaron tratamiento antihipertensivo (datos no mostrados).

	With OH (n = 957)	Without OH (n = 8285)	P-value
SBP supine (mm Hg) mean \pm s.d.	172.4 \pm 25.6	152.8 \pm 21.5	< 0.0001
DBP supine (mm Hg) mean \pm s.d.	100.7 \pm 14.6	93.4 \pm 11.5	< 0.0001
SBP standing (mm Hg) mean \pm s.d.	154.1 \pm 25.2	151.8 \pm 21.9	0.0208
DBP standing (mm Hg) mean \pm s.d.	93.2 \pm 14.5	94.2 \pm 11.7	0.01
HR supine (bpm) mean \pm s.d.	77.4 \pm 13.2	76.6 \pm 12.5	0.0919
HR standing (bpm) mean \pm s.d.	76.8 \pm 13.8	74.1 \pm 12.3	0.0028
Age n (%)			< 0.0001
18-39	112 (11.7%)	1657 (20%)	
40-60	441 (46.1%)	4134 (49.9%)	
>60	404 (42.2%)	2494 (30.1%)	
Sex n (%)			0.008
Female	532 (55.6%)	4231 (51.1%)	
Male	425 (44.4%)	4054 (48.9%)	
Grade of hypertension n (%)			< 0.0001
Normal	42 (4.4%)	1344 (16.2%)	
1	102 (10.7%)	2144 (25.9%)	
2	234 (24.5%)	2184 (26.4%)	
3	468 (48.9%)	1516 (18.3%)	
ISH	109 (11.4%)	1068 (12.9%)	
Blood pressure control n (%)			< 0.0001
Yes	42 (4.4%)	1368 (16.5%)	
No	915 (95.6%)	6917 (83.5%)	
Total number of drugs n (%)			< 0.0001
0	248 (25.9%)	2814 (34%)	
1	213 (22.3%)	2281 (27.5%)	
2	253 (26.4%)	1871 (22.6%)	
3	172 (18%)	1011 (12.2%)	
4	60 (6.3%)	279 (3.4%)	
5	11 (1.1%)	29 (0.4%)	
ACEi n (%)	350 (36.6%)	2572 (31%)	0.0005
ARB n (%)	87 (9.1%)	917 (11.1%)	0.0062
Diuretics n (%)	324 (33.6%)	2101 (25.6%)	< 0.0001
DHP n (%)	260 (27.2%)	1783 (21.5%)	< 0.0001
Non-DHP n (%)	30 (3.1%)	113 (1.4%)	< 0.0001
BB n (%)	225 (23.5%)	1710 (21%)	0.0387
α -blockers n (%)	158 (16.5%)	758 (9.1%)	< 0.0001
Centrally acting drugs n (%)	90 (9.4%)	373 (4.5%)	< 0.0001
Nitrates n (%)	6 (0.6%)	55 (0.7%)	0.1653

Tabla 5. Variables antropométricas y prevalencia de fármacos antihipertensivos en pacientes con o sin HO.

En la Tabla 5, se puede observar las variables antropométricas (PAS media, PAD, frecuencia cardíaca en posición supina y de pie, edad, sexo, grado de

hipertensión, control de la PA y número de fármacos) y la prevalencia de los fármacos antihipertensivos en pacientes con o sin HO. La toma de cualquier fármaco, excepto ARB, fue mayor en los sujetos con HO en comparación con aquellos sin HO.

Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores independientes asociados con HO (Tabla 6). La HO estuvo significativamente relacionada con la edad avanzada, los altos grados de hipertensión y la presencia de ERC y DM. La HO también estuvo relacionada con cualquier fármaco, excepto ARB. El control sobre la PA no se consiguió asociar con la posible aparición de HO.

Tabla 6. análisis de regresión logística para identificar los factores independientes asociados con HO

	OR	P-valor	IC 95%
Años	1.14	0,038	1.09 - 1.30
El sexo femenino	1.15	0,107	0.97 - 1.37
Grado de la hipertensión	1.59	0,0001	1.45 - 1.74
control de la presión arterial	0.32	0,002	0.16 - 0.67
DM	2.16	0,0001	1.52 - 3.08
ERC	3.66	0,0003	1.80 - 7.45
IECA	1.03	0,801	0.84 - 1.25
Los diuréticos	1.29	0,026	1.03 - 1.61
ARB	0.44	0,0009	0.28 - 0.72
α- bloqueadores	1.6	0,0003	1.24 - 2.07
de acción central medicamentos	1.58	0,004	1.16 - 2.15
cama y desayuno	1.28	0,03	1.03 - 1.59
No DHP	1.15	0,047	1.04 - 1.41
DHP	1.15	0,185	0.94 - 1.42
Número total de drogas	0.83	0,256	0.59 - 1.15

Abreviaturas: IECA, inhibidores de la ECA; ARB, bloqueadores de los receptores de la angiotensina; BB, beta-bloqueantes; CKD, enfermedad renal crónica; DHP, bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina; DM, la diabetes mellitus; no DHP, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos; OH, hipertensión ortostática; OR, odds ratio. Número total de fármacos fue strati fi ed en dos grupos: 0 - 2 y 3 - 5 fármacos. **■** Aumento de probabilidades de OH por cada grupo de 20 años.

segundo Aumento de probabilidades de OH para cada grado de la hipertensión (de acuerdo con la Directriz ESH 2007).

Tabla 7. Asociaciones farmacológicas con riesgo de padecer HO.

asociaciones fármaco antihipertensivo (norte)	OR	P-valor (IC 95%)
IECA + diurético (1229)	1.47	0,006 (1,12 - 1.93)
IECA + BB (647)	1.39	0,057 (0,99 - 1.96)
IECA + fármaco de acción central (186)	1.45	0,124 (0,90 - 2.31)
IECA + α- bloqueador (360)	1.33	0,158 (0,9 - 1.97)
IECA + DHP (110)	0.99	0,936 (0,71 - 1.37)
IECA + no DHP (62)	1.68	0,181 (0,79 - 3.6)
DHP + diurético (735)	1.13	0,481 (0,80 - 1.60)
DHP + fármaco de acción central (151)	1.38	0,137 (0,88 - 2.47)
DHP + BB (490)	1.49	0,07 (0,93 - 2.15)
DHP + α- bloqueador (254)	1.63	0,025 (1,16 - 2.49)
no DHP + diurético (59)	2.28	0,04 (1,03 - 5.00)
α- bloqueador + fármaco de acción central (78)	1.85	0,047 (1,08 - 3.47)
Diurético + fármaco de acción central (197)	1.56	0,068 (0,97 - 2.49)
diurético + α- bloqueador (329)	1.22	0,378 (0,79 - 1.88)
Diurético + BB (764)	1.22	0,252 (0,87 - 1.71)
BB + fármaco de acción central (103)	1.67	0,109 (0,89 - 3.11)
BB + α- bloqueador (224)	1.71	0,019 (1,09 - 2.69)

Abreviaturas: IECA, inhibidores de la ECA; BB, beta-bloqueantes; DHP, bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina; no DHP, bloqueadores calciumchannel no dihidropiridina; OR, odds ratio. Los datos sobre los bloqueadores de los receptores de angiotensina y nitratos no mostrados.

En la Tabla 7 se puede observar las asociaciones farmacológicas relacionadas con HO, después del ajuste por edad, sexo, control de la PA, grado de hipertensión, diabetes y ERC, fármacos antihipertensivos considerados individualmente y el número total de fármacos (estratificados en dos

grupos : 0–2 y 3–5 medicamentos). Las siguientes asociaciones de fármacos se identificaron como factores independientes asociados con OH: diuréticos ACEi +, bloqueadores α + DHP, diuréticos + no DHP, bloqueadores α + fármacos de acción central y bloqueadores α + β b.

Como se puede observar la gran mayoría de asociaciones farmacológicas poseen un riesgo elevado, destacando la asociación de “no-DHP+ diuréticos” y “bloqueadores α + fármacos de acción central”, siendo 2.28 y 1.85 veces más probable la existencia de HO con la toma de estas asociaciones farmacológicas respectivamente. A pesar de esto hay asociaciones que no poseen un riesgo tan elevado como pueden ser las asociaciones “ACEi+DHP” y “DHP+diurético”, ambas rondan un odds ratio cercano al 1, siendo de 0.99 y 1.13 respectivamente, esto implica que las probabilidades de presentar HO con la toma de estas asociaciones farmacológicas son prácticamente iguales que si no se tomaran.

Así mismo en el estudio se pudo observar que la asociación de enfermedades concomitantes como puede ser la presencia de DM o ERC está fuertemente relacionados con la posible presencia de la HO, no como el IMC que no se encontraron evidencias de un posible efecto sobre las probabilidades de poseer HO.

Immediate cardiovascular responses to oral prazosin--effects of concurrent beta-blockers.

Elliott HL, McLean K, Sumner DJ, Meredith PA, Reid JL¹⁴.

En el estudio se realizó una comparación aleatoria, doble ciego en 8 hombres normotensos entre 25 y 35 años. Los pacientes recibieron en orden aleatorio los siguientes tratamientos orales en días de estudio separados durante unos periodos de tiempo: (1) placebo; (2) 1 mg de prazosina; (3) 1 mg de prazosina + 80 mg de propranolol; y (4) 1 mg de prazosina + 100 mg de primidolol (un análogo del tolamolol cardioselectivo / β bloqueante).

La presión arterial se midió durante intervalos de 30 minutos, tras pasar un mínimo de 10 minutos de descanso en posición supina, y en intervalos de 1 minuto tras permanecer erguido durante 5 minutos. Este último periodo se redujo si el paciente se quejaba de sí de síntomas ortostáticos o si la presión arterial sistólica caía por debajo de 80 mmHg. La frecuencia cardiaca se midió simultáneamente mediante un electrocardiograma continuo.

Se extrajo sangre venosa de una cánula intravenosa permanente en una vena antecubital para la norepinefrina plasmática en posición supina y de pie en los momentos 0 (antes del fármaco) y 1,5 horas después del fármaco, y para la concentración plasmática de prazosina antes (tiempo 0) y después del fármaco a 0,25 , 0.5, 0.75, 1.0, 2.0, 3.0, 4, 6 y 8 hr.

Las concentraciones de prazosina en plasma se midieron mediante un ensayo cromatográfico líquido a alta presión usando detección por fluorescencia de acuerdo con el método de Yee et al¹⁵. La sangre venosa se recogió en tubos de litio-heparina refrigerados y se almacenó en hielo durante no más de 60 minutos hasta la centrifugación a 3.000 rpm durante 15 minutos a 40°C para separar el plasma.

Los perfiles de la presión arterial sistólica supina media después del placebo oral, 1 mg de prazosina y prazosina con 80 mg de propranolol o 100 mg de primidolol se muestran en la Fig. 3. Como se puede observar la prazosina sola tuvo poco

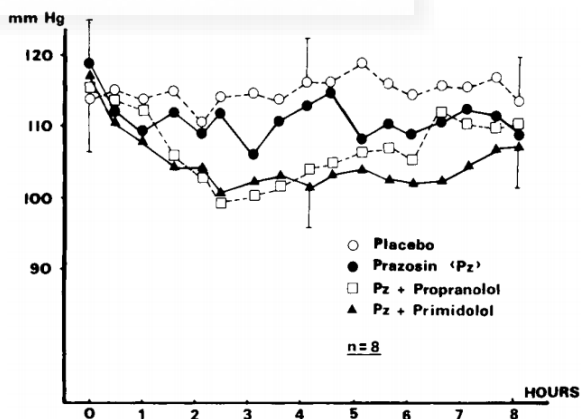
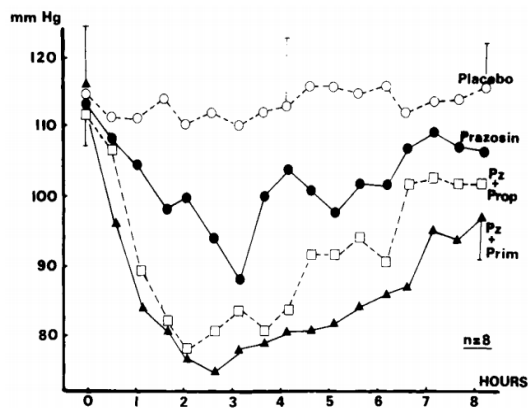


Figura 3. Perfiles de la presión sistólica de los 8 pacientes después del placebo (o), 1 mg prazosin (•), 1 mg prazosin + 80 mg propranolol (△), o 1 mg prazosin + 100 mg primidolol (▲).



Como se puede observar la prazosina sola tuvo poco efecto sobre la presión sanguínea supina, mientras que ambas combinaciones de bloqueadores beta indujeron una caída ($p < 0.05$).

Figura 4. Perfiles de la presión sistólica de los 8 pacientes tras estar 5 minutos de pie después del placebo (o), 1 mg prazosin (*), 1 mg prazosin + 80 mg propranolol (Δ), o 1 mg prazosin + 100 mg primidolol (\blacktriangle).

Hubo disminuciones mucho mayores en la presión arterial sistólica al ponerse de pie; los datos del grupo que permaneció de pie durante 5 minutos se muestra en la Fig. 4.

Se produjo una caída ($p < 0.05$) después de la prazosina sola, máximo entre 2 a 4 h con una presión arterial sistólica media más baja de 88 ± 7 mm Hg. Ambas combinaciones de bloqueadores β dieron lugar a una caída adicional ($p < 0.05$), alcanzando unos niveles de 79 ± 7 mm Hg con propranolol y 75 ± 9 mm Hg con primidolol

	Supino		5 min de pie		Respuesta a la primera dosis	
	PS (mm Hg)	FC (lpm)	PS (mm Hg)	FC (lpm)	Duración (hr)	"Sincope"
Placebo	115/74	66	113/83	94	0	0%
Prazosina 1 mg	111/72	61	102/76	102	2.8	50%
Propranolol 80 mg + prazosina 1 mg	107/68	61	93/64	82	3.4	80%
Primidolol 100 mg + prazosina 1 mg	104/68	55	87/62	73	6.3	88%

Tabla 8. Resultados del bloqueo por parte del placebo, prazosina, prazosina + propranolol, prazosina + primidolol

La tabla 8 resume las respuestas de la presión arterial y la frecuencia cardíaca y también muestra que la duración de un pronunciado efecto hipotensor

(definido arbitrariamente como una caída en la presión arterial sistólica > 20 mm Hg) fue prolongada ($p < 0.05$) por el primidolol cardioselectivo. La incidencia de síntomas hipotensores ortostáticos se incrementó con ambas combinaciones de bloqueadores beta.

Solamente con el bloqueador β cardioselectivo hubo una reducción en la frecuencia cardíaca supina, pero se produjeron cambios en la frecuencia cardíaca con todos los tratamientos activos después de 5 minutos de pie (Fig. 5). El prazosina aumentó la frecuencia cardíaca de pie hasta una media máxima de 117 ± 13 lpm durante el período de máxima hipotensión, pero esta taquicardia refleja fue atenuada por ambos bloqueadores beta, después de lo cual las grabaciones de la frecuencia cardíaca media máxima fueron de 91 ppm con propranolol y 77 ppm con primidolol.

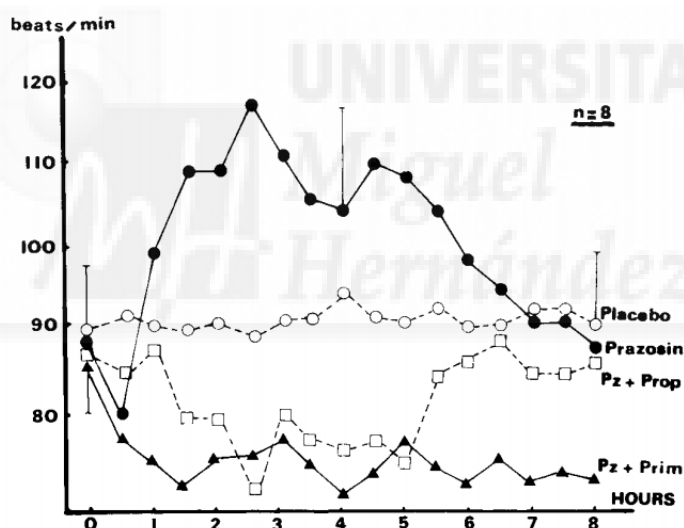


Figura 5. Perfiles del ritmo cardíaco de los 8 pacientes después del placebo (o), 1 mg prazosin (•), 1 mg prazosin + 80 mg propranolol (Δ), o 1 mg prazosin + 100 mg primidolol (▲).

En cuanto a los niveles de las catecolaminas, en el momento 0 y en el momento 1,5 h (coincidente con el inicio del período de hipotensión pronunciada), la norepinefrina plasmática aumentó en respuesta a la posición de pie (Tabla 9). Este patrón de respuesta no fue alterado ni por la prazosina sola ni por la adición de los β bloqueadores. La epinefrina plasmática no cambió al estar de pie con ningún tratamiento.

	0 hr		1.5 hr	
	Supino	Erecto	Supino	Erecto
Prazosina	4.7 ± 3.6	5.2 ± 3.1	5.2 ± 2.9	9.7 ± 7.9
Prazosina+propranolol 80 mg	2.0 ± 1.4	3.7 ± 1.3	2.8 ± 1.5	6.4 ± 3.2
Prazosina+primidolol100 mg	4.6 ± 2.8	5.2 ± 3.2	4.2 ± 2.5	4.7 ± 2.4

Tabla 9. Concentraciones de norepinefrina en plasma (nM / 1) a las 0 y 1,5 h después del fármaco.

El análisis de los datos del grupo reveló una relación entre la concentración plasmática de prazosina y la caída de la presión arterial sistólica después de estar de pie durante 5 minutos ($r = 0,93$) (Fig. 6). El análisis de las relaciones de concentración-efecto individuales no pudo confirmar que se trataba de una relación consistente y la correlación concentración-efecto alcanzó significación ($p < 0.05$) en solo dos sujetos ($r = 0,82$ y $r = 0,67$).

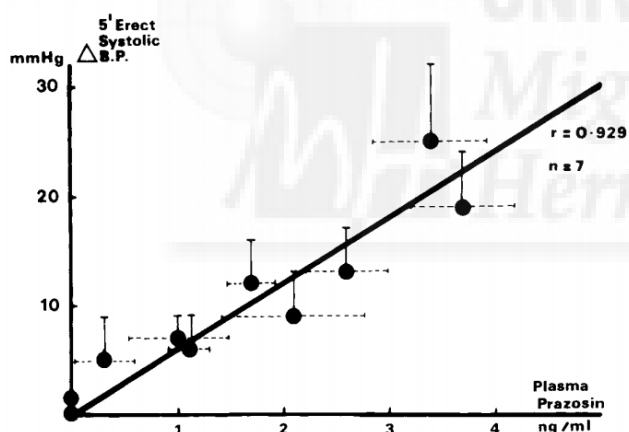


Figura 6. Relación entre el cambio medio en la presión sistólica en reposo y la concentración plasmática media de prazosina.

Como se pudo observar en este estudio los efectos por parte de la terapia de la prazosina + β bloqueante tuvo mayores efectos hipotensores que el prazosina únicamente. El organismo es capaz de intentar corregir dicha hipotensión mediante la activación de una taquicardia refleja, cosa que ocurrió cuando se les administró prazosina como único fármaco, pero la terapia conjunto con los β bloqueantes bloquearon dicha actividad, manteniendo unos niveles de latidos por minutos bastante más bajos que los que se obtuvieron con el prazosina.

También la probabilidad de sufrir un síncope era mayor en la terapia conjunta con los β bloqueantes + prazosina que únicamente con la prazosina sola, debido a un mayor efecto hipotensor inducido por una combinación de de bloqueantes adrenérgicos.

Initial orthostatic hypotension and cerebral blood flow regulation: effect of α_1 -adrenoreceptor activity

Lewis NC, Ainslie PN, Atkinson G, Jones H, Grant EJ, Lucas SJ¹⁶.

En este estudio se examinó la hipótesis de que el bloqueo adrenérgico α_1 conduciría a una incapacidad para corregir la hipotensión ortostática inicial (IOH, por sus siglas en inglés) y la hipoperfusión cerebral, lo que conducirá a los síntomas de presíncope. Doce humanos normotensos (con una edad de 25 ± 1 año; media \pm SE) intentaron completar una posición vertical durante 3 minutos, 90 minutos después de la administración de cualquiera de los bloqueadores α_1 (prazosina, 1 mg / 20 kg de peso corporal) o placebo. Se obtuvieron mediciones continuas de latido a latido de la velocidad de la arteria cerebral media (MCAv; Doppler), presión arterial (finómetro), frecuencia cardíaca y PetCO₂ al final de mantenerse la posición erguida durante los 3 minutos.

Los participantes consumieron oralmente el bloqueador adrenérgico α_1 , prazosina (1 mg / 20 kg de masa corporal) o un placebo idéntico (cápsula vacía). Esta dosis clínica aceptable de prazosina ha sido utilizada previamente en otros estudios y se ha demostrado que tiene un bloqueo funcional de aproximadamente el 80%^{17,18}.

Los 90 a 180 minutos tras el periodo de ingestión fue el intervalo donde la prazosina alcanzó los niveles máximos de actividad.

Todas las sesiones experimentales fueron doble ciego para los participantes e investigadores, además de un técnico de investigación que no participó en el estudio y que organizó la administración de las cápsulas. Las pruebas

experimentales se iniciaron después de una abstinencia de 24 horas de alcohol y ejercicio extenuante y una abstinencia de 12 horas de cafeína, y ocurrieron en un laboratorio de clima controlado (22–23 ° C).

Tras la formación, los participantes realizaron un período de descanso en posición supina de 20 minutos, posteriormente asumieron rápidamente una posición vertical dentro de los 3 siguientes segundos. Se instruyó a los participantes para que giraran sus piernas alrededor de la cama y se levantaran en un movimiento suave, utilizando su mano derecha como soporte. Como se ha comentado, los participantes debían permanecer de pie durante 3 minutos o hasta el inicio del presíncope. El presíncope se definió por una caída en la PAS por debajo de 80 mmHg durante más de 10 segundos o a petición del participante debido a que uno o más síntomas presincopales subjetivos se hicieron intolerables (sensación de mareo, náuseas, desmayos, trastornos visuales, trastornos auditivos y fatiga).

En comparación con el ensayo con placebo, el bloqueo α_1 redujo significativamente la PAS, PAM, PAD y el índice de resistencia cerebrovascular (CVRi, por sus siglas en inglés), y aumentó el índice de conducción cerebrovascular (CVCi); -13 ± 4 mmHg, -14 ± 4 mmHg, -11 ± 3 mmHg, -0.23 ± 0.07 mmHg \cdot cm \cdot s⁻¹, y $+0.12 \pm 0.03$ cm \cdot s⁻¹ / mmHg, respectivamente ($P \leq 0.02$; Figura 7). El TPRi fue menor después del bloqueo α_1 (13.9 ± 0.9 mmHg \cdot l \cdot min⁻¹) en comparación con el ensayo de placebo (15.9 ± 0.9 mmHg \cdot l \cdot min⁻¹; $P = 0.13$). La media de MCAv, MCAv sistólica (SMCAv), MCAv diastólica (DMCAv) y la presión parcial de dióxido de carbono exhalado (PetCO₂) no difirió significativamente entre los dos ensayos ($P \geq 0,28$).

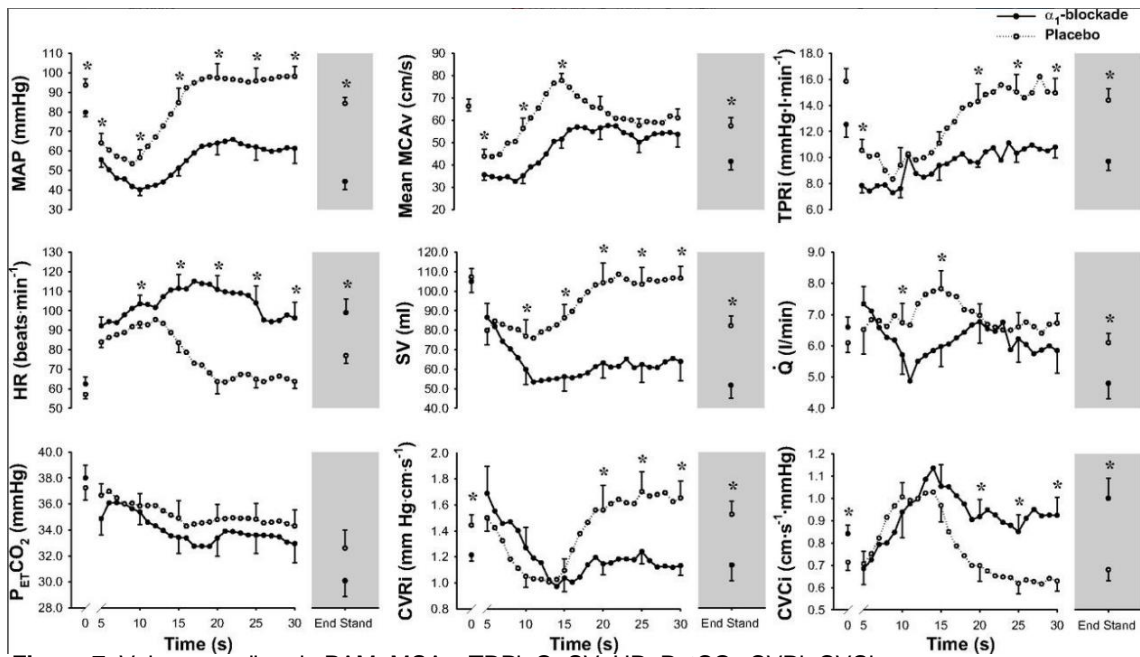


Figura 7. Valores medios de PAM, MCAV, TRPi, Q, SV, HR, PetCO₂, CVRi, CVCi.

Todos los individuos ($n = 12$) experimentaron IOH en los ensayos de placebo y de bloqueo de α_1 (Fig. 8), dentro de los 15 s de estar de pie, con una excepción en el ensayo de bloqueo de α_1 en el que una persona no alcanzó su nadir hasta el 16 s. La diferencia entre los ensayos en la disminución relativa en la PAS (SBP en inglés) y la PAD (DBP en inglés) al estar de pie fue insignificante (Fig. 8), y la diferencia entre los ensayos en la disminución del MAP fue de 2 ± 2 mmHg ($P = 0,50$).

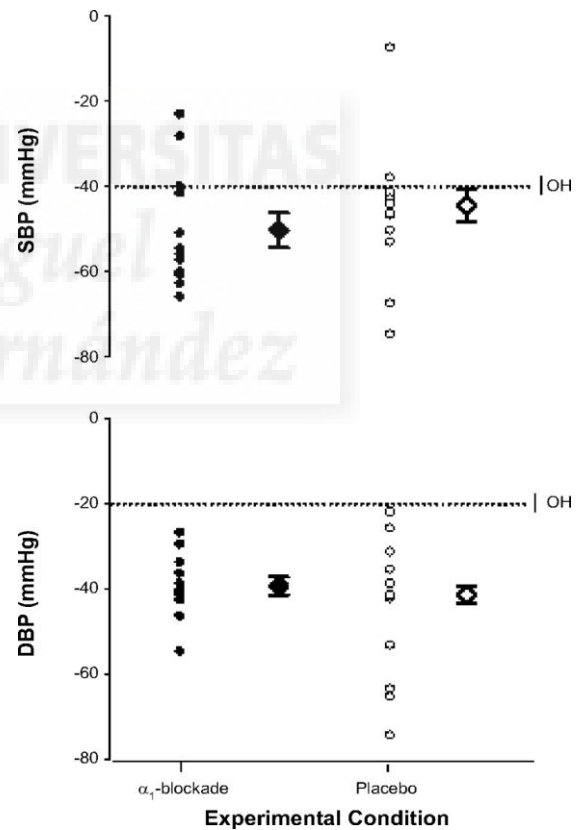


Figura 8. Cambio absoluto en la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) durante la hipotensión ortostática inicial

En comparación con el ensayo con placebo, el nadir absoluto para PAM y PAS fue más bajo después del bloqueo α_1 (PAM: 51 ± 4 mmHg vs. 39 ± 3 mmHg;

PAS: 80 ± 6 mmHg vs. 64 ± 4 mmHg; $P \leq 0.04$; Figura 7). El aumento en la FC durante el ensayo de bloqueo de α_1 fue mayor que el observado en el ensayo de placebo, con una diferencia media de 17 ± 3 latidos por minuto ($P < 0,001$), y en comparación con el ensayo de placebo, el curso temporal de este aumento tomó 4 ± 2 s más en el ensayo de bloqueo α_1 ($P = 0.05$; Fig. 1). La disminución en SMCAv, DMCAv, MCAv y PetCO₂ fueron mayores en el ensayo de bloqueo α_1 (placebo vs bloqueo de α_1 : -8 ± 5 cm / s vs. -26 ± 4 cm / s; -35 ± 3 cm / s vs. -43 ± 2 cm / s; -25 ± 3 cm / s vs. -37 ± 2 cm / s; y -3.5 ± 1.1 mmHg vs. -7.9 ± 1.0 mmHg, respectivamente; $P \leq 0.01$)

Todos los participantes completaron con éxito el soporte de 3 minutos en el ensayo con placebo en comparación con solo dos participantes que completaron el soporte de 3 minutos durante el ensayo de bloqueo α_1 (Fig. 9A); el tiempo de tolerancia se redujo en 105 ± 17 s durante el ensayo de bloqueo α_1 (Fig. 9B).

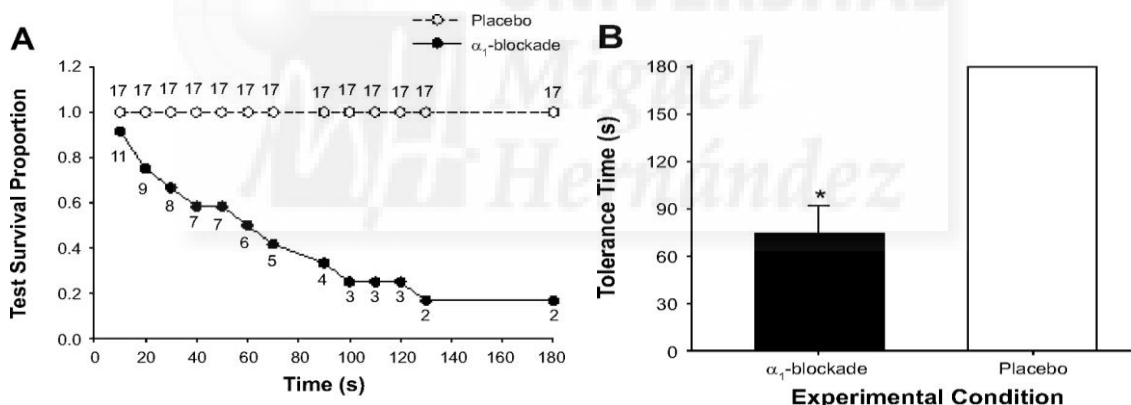


Figura 9. A. proporción de supervivencia y número de participantes que quedaron de pie en un momento determinado durante la condición de placebo y bloqueo α_1 . **B.** tiempo de espera en segundos durante las condiciones de placebo y bloqueo α_1 . El tiempo de espera fue significativamente menor durante la condición de bloqueo α_1

Como se pudo observar en el estudio, el uso de bloqueadores adrenérgicos α_1 favoreció la disminución de la presión sanguínea, lo que implicó un aumento de la frecuencia cardiaca como acción del organismo para contrarrestar dicha disminución. Por otro lado se produjo un aumento en la velocidad arterial del cerebro, debido a una reducción de la resistencia cerebrovascular y un aumento en la conducción de la misma, así como un aumento de la presión parcial espirado de CO₂.

Orthostatic hypotension: how to avoid it during antihypertensive therapy.

*Rieckert H*¹⁹.

La presión arterial está integrada en el sistema circulatorio y depende de tres parámetros: volumen sanguíneo, dinámica del corazón y resistencia periférica. Cuando la circulación se altera ortostáticamente, los dispositivos de control (corazón y vasos) tienen que adaptarse según esta demanda. Al levantarse, la presión hidrostática en los vasos arteriales aumenta rápidamente en las regiones inferiores del cuerpo. Este aumento inicial de la presión hidrostática es detenido por las válvulas en el sistema venoso. Por medio de un mayor gradiente de presión arteriovenosa, aumenta el flujo de sangre hacia las regiones inferiores del cuerpo.

Registramos la presión arterial (Figura 10) en la arteria tibial posterior y la presión venosa en la vena del pie. Cuando una persona se inclina en una posición vertical de 45 °, la presión arterial aumenta al nivel de la presión hidrostática. En el lado venoso las válvulas se están cerrando en este momento. Hay una gran brecha entre la presión arterial y la presión venosa, y esa diferencia de presión es la que permite que se provoque un alto flujo de sangre a través de las piernas. La sangre fluye a través de los capilares y entra en las venas. De esta manera, las válvulas se presionan abiertas. En una posición vertical, la presión en las venas del pie es de aproximadamente 90 mm Hg. Debido a esta alta presión sanguínea las venas están agrandadas. Encontramos 400 ml de sangre en ambas piernas de nuestro sujeto mientras estaba acostado y 600 ml mientras el sujeto estaba en posición vertical. Podemos lograr estabilizar la presión arterial estimulando la dinámica cardíaca, aumentando la resistencia periférica o aumentando el volumen circulatorio de sangre. Los bloqueadores adrenérgicos α_1 reducen la resistencia periférica.

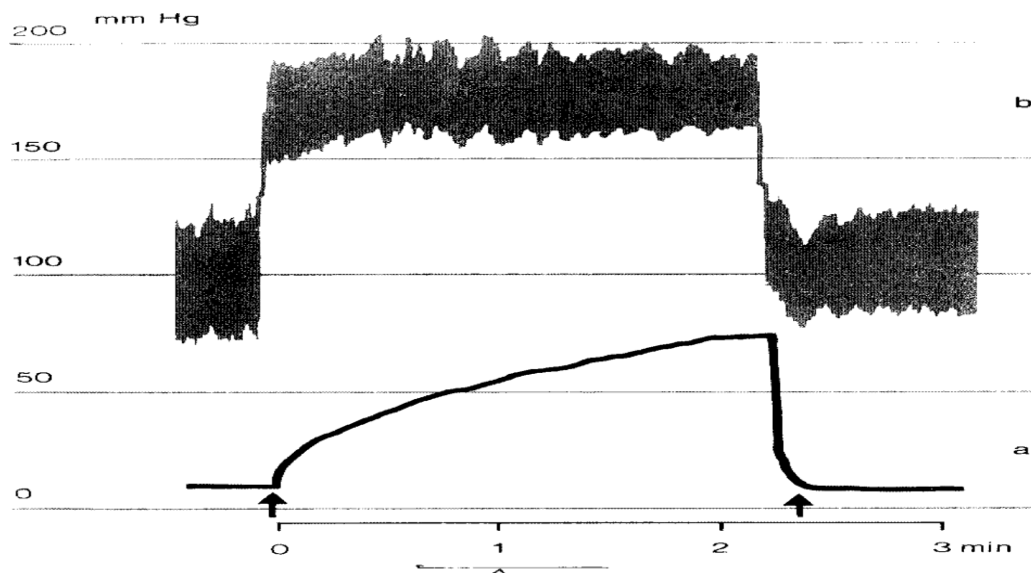


Figura 10. Presión arterial en la arteria tibial posterior (curva superior) y la presión venosa en la vena del pie (curva inferior) al inclinar a una persona hacia una posición vertical de aproximadamente 45

Pero...¿Qué sucede con respecto a la regulación de la presión arterial durante el tratamiento de la hipertensión esencial con bloqueadores adrenérgicos α_1 ?

Para examinar el efecto de los bloqueadores de los receptores adrenérgicos α_1 en la regulación ortostática, el estudio se dividió en dos partes:

1) Diecinueve pacientes con hipertensión esencial fueron asignados al azar para el tratamiento con retraso de prazosina (4 mg) o retraso de bunazosina (12 mg) de forma doble ciego. Tres horas después del tratamiento registramos, en posición horizontal, la presión arterial y el flujo sanguíneo de la pantorrilla. Después de inclinars hacia la posición vertical, registramos el flujo sanguíneo y la capacidad venosa durante 5 minutos.

2) Ciento ochenta y cinco pacientes con hipertensión esencial, de 30 a 85 años de edad, accedieron a participar en el estudio. Durante las 2 semanas previas al inicio del estudio, los placebos se administraron de forma simple ciega. En el momento cero, se requirió que la presión arterial diastólica estuviera entre 97.5 y 120.0 mm Hg. Los pacientes se asignaron al azar para el tratamiento con retraso de prazosina o retraso de bunazosina de forma doble ciego. Los que estaban en el grupo de prazosina recibieron una cápsula de 1 mg en la tarde del día cero, mientras que los pacientes del grupo de bunazosina recibieron

placebo. Posteriormente, la medicación se administró por la mañana desde los días 1 a 3 en forma de 1 mg de prazosina retardada o 6 mg de bunazosina retardada. Estas dosis se aumentaron a 2 mg o 10 mg respectivamente, desde el día 4 en adelante. Si, en el día 14, la presión arterial diastólica no se redujera a <90 mm Hg, las dosis podrían incrementarse aún más a 1 cápsula de 4 mg de prazosina retardada o 12 mg de bunazosina retardada. Se realizaron pruebas de tolerancia ortostática específicas con la modificación de Thulesius⁵ de los métodos de Schellong y Lüderitz⁶ antes de la ingesta de medicamentos o de 3 a 4 h después de ingerir las cápsulas. Los pacientes debían descansar durante 10 minutos en posición supina, mientras que la presión arterial se medía a intervalos de 1 minuto. Al final de este período de descanso, se ayudó a los pacientes a ponerse de pie con un mínimo de movimiento y se les pidió que permanecieran de pie durante 7 minutos sin usar los músculos de la pantorrilla (soleo gastrocnemio). Después de cada prueba de Schellong, se anotaron los síntomas ortostáticos, como mareos, desmayos, presión en la cabeza, tinnitus, náuseas y colapso, y se calificaron individualmente como 1 = leve, 2 = moderado o 3 = grave. La suma de todas las puntuaciones se utilizó como un índice de la tolerancia ortostática.

	<i>Supino (PA mm Hg)</i>	<i>Flujo Sanguíneo (ml/min*100 ml de tejido)</i>	<i>Flujo de sangre arterial (ml / min x 100 ml de tejido)</i>	<i>Capacidad venosa (ml / min x 100 ml de tejido)</i>
Placebo	160± 23 / 99 ± 10	4.08 ± 2.27	7.94 ± 6.7	3,16 ± 0,66
Prazosina	149 ± 25 / 91 ± 80	5.03 ± 2.07	9.86 ± 4.51	3,1 ± 0,7
Bunazosina	153 ± 22 / 94 ± 11	5.29 ± 2.86	9.5 ± 6.9	3,09 ± 0,29

	<i>Resistencia Periférica</i>
Placebo	38.8 ± 25.9 U
Prazosina	29.7 ± 27.1 U.
Bunazosina	28.5 ± 17 U

Tabla 10. Resultados estadísticos del placebo vs prazosina vs bunazosina

Como se puede observar en la tabla 10 la diferencia entre los dos bloqueadores α y el placebo fue estadísticamente significativa, sobretodo se observa una marcada diferencia en la PA y en la resistencia periférica siendo inferior en los dos bloqueadores α frente al placebo debido a su efecto hipotensor, por otro lado no se observó un efecto sobre el tono venoso y la capacidad venosa después de 5 minutos en una posición vertical pasiva.

La Figura 11 muestra los perfiles de presión arterial obtenidos durante la prueba de Schellong después de la primera dosis de ambos fármacos, es decir, el momento de mayor riesgo de una reacción hipotensiva ortostática. La presión arterial sistólica se redujo inmediatamente después de estar de pie (bunazosina -7.7 mm Hg v prazosin -7.6 mm Hg), mientras que la presión arterial diastólica aumentó ligeramente en comparación con las mediciones antes de la administración del fármaco. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica o diastólica o los cambios en la frecuencia cardíaca entre los grupos de tratamiento. Junto con estos cambios, se observó un leve aumento en la taquicardia refleja de pie: en el grupo de bunazosina, la frecuencia cardíaca aumentó de $+8.8$ latidos / min antes de la administración a $+11.6$ latidos / min después de la primera dosis versus de $+10.6$ latidos / min antes a $+13.3$ latidos / min después de la administración de prazosina. Los cambios inmediatos en la presión arterial 1 minuto después de estar de pie se redujeron de manera similar durante el curso del estudio a un promedio de 6 mm Hg sistólica y 2 mm Hg diastólica en ambos grupos de tratamiento.

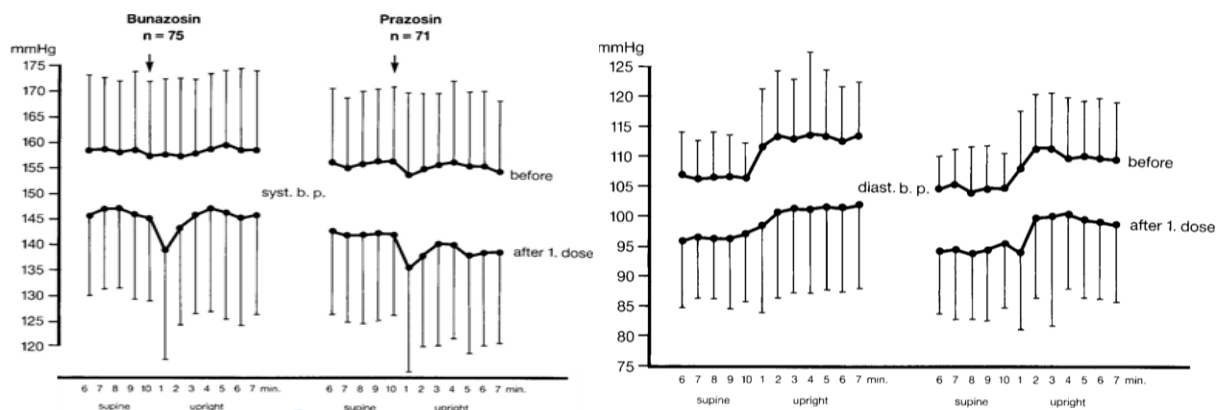


Figura11. Perfiles de presión arterial durante las pruebas de tolerancia ortostática antes y después de la primera dosis de bunazosina y prazosina. Izquierda PAS, derecha PAD.

The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers

*Alissa J. Wright MD, Tara Gomes MHSc, Muhammad M. Mamdani PharmD MPH, John R. Horn PharmD, David N. Juurlink MD PhD*²⁰

En este estudio se estudió la inhibición del citocromo P450 3A4 por parte de los macrólidos, mayoritariamente por la claritromicina y la eritromicina^{21,22}. La presencia de un inhibidor de esta isoenzima, se favorece la acumulación de los medicamentos que requieren el citocromo P450 3A4 para su metabolismo, lo que podría generar toxicidad^{23,24}, como puede ser los bloqueadores de los canales de calcio. Dada la popularidad de los macrólidos y los bloqueadores de los canales de calcio, es probable que millones de pacientes en todo el mundo estén expuestos a esta combinación de medicamentos cada año. Sin embargo, la interacción potencial entre estos fármacos no se aprecia ampliamente, y ningún estudio riguroso ha descrito las consecuencias clínicas.

Se estableció una cohorte de pacientes a los que se les recetó un solo bloqueador de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipina, amlodipina o felodipina) entre el 1 de abril de 1994 y el 31 de marzo de 2009. Para cada paciente, se definió un período del uso de un bloqueador de canales de calcio que comienza con la primera receta del medicamento tras cumplir 66 años. El uso continuo de bloqueadores de los canales de calcio se definió como la recepción de una recarga para el medicamento dentro de los 180 días de la fecha de la receta anterior. En esta situación, los pacientes fueron seguidos durante 60 días adicionales a partir de la fecha de su última receta para identificar cualquier evento que pueda haber precipitado el cese. La observación terminó con el ingreso en el hospital para el tratamiento de un resultado de interés, se excluyó a aquellos pacientes que no alcanzaron los 66 años o a los pacientes que tenían recetas para más de un macrólido en los 30 días antes del ingreso en el hospital.

Se terminaron identificando un total de 999 234 pacientes que estaban recibiendo un solo bloqueador del canal de calcio durante el período investigado. Dentro de esta cohorte, 7100 pacientes fueron ingresados en el hospital para el tratamiento de hipotensión (Tabla 11).

Variable	No. (%) of patients* n = 7100	Variable	No. (%) of patients* n = 7100
Age, yr, median (IQR)	77 (72–83)	Myocardial infarction in the last 2 years	1169 (16.5)
65–74	2631 (37.1)	Heart failure in the last 2 years	1208 (17.0)
75–84	3057 (43.1)	Medication use in the last 100 days	
≥ 85	1412 (19.9)	P-glycoprotein inhibitor†	4762 (67.1)
No. of years using a CCB, median (IQR)	2 (1–5)	ACE inhibitor	3256 (45.9)
Type of CCB		NSAID	2724 (38.4)
Diltiazem	2838 (40.0)	Other diuretic	2547 (35.9)
Verapamil	566 (8.0)	β-adrenergic antagonist	2510 (35.4)
Nifedipine	1379 (19.4)	Statin	2182 (30.7)
Amlodipine	2101 (29.6)	Thiazide	1371 (19.3)
Felodipine	216 (3.0)	Digoxin	1117 (15.7)
Sex, male	3349 (47.2)	CYP3A4 inhibitors‡	886 (12.5)
Resident in long-term care facility	212 (3.0)	CYP3A4 inducers§	201 (2.8)
Income quintile		Angiotensin receptor blocker	696 (9.8)
Missing data	132 (1.9)	Spirolactone	399 (5.6)
1 (lowest)	1685 (23.7)	Charlson Comorbidity Index	
2	1618 (22.8)	0	1210 (17.0)
3	1304 (18.4)	1	1240 (17.5)
4	1195 (16.8)	≥ 2	2928 (41.2)
5 (highest)	1166 (16.4)	No admission to hospital	1722 (24.3)
No. of admissions to hospital in the last year, median (IQR)	0 (0–1)	Renal disease in the last year	562 (7.9)
No. of medications prescribed in the last 100 days, median (IQR)	12 (9–17)		

Note: ACE = angiotensin converting enzyme, CCB = calcium-channel blocker, CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4, IQR = interquartile range, NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.
*Unless otherwise stated.
†Amiodarone, atorvastatin, carvedilol, itraconazole, nelfinavir, ritonavir and saquinavir.
‡Amiodarone, aprepitant, ciprofloxacin, delavirdine, fluconazole, imatinib, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, norfloxacin, ritonavir, saquinavir, telithromycin and voriconazole.
§Carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenobarbital, phenytoin and pioglitazone.

Tabla 11. Características de los 7100 pacientes que tomaron un bloqueador de los canales de calcio que ingresaron en el hospital para el tratamiento de hipotensión o shock

Antibiotic	Use during risk interval	Use during control interval	p value	OR (95% CI)
Erythromycin	30	6	< 0.001	5.80 (2.25–14.98)
Clarithromycin	77	23	< 0.001	3.70 (2.26–6.06)
Azithromycin	24	16	0.21	1.50 (0.8–2.82)

Tabla 12. Probabilidades de ingreso en el hospital para el tratamiento de hipotensión o shock asociado con la exposición reciente a antibióticos macrólidos en pacientes que ya están tomando un bloqueador del canal de calcio *

Como se puede observar en la tabla, se encontró una fuerte asociación entre el uso de eritromicina y el ingreso hospitalario para el tratamiento de la hipotensión causado por el bloqueador de los canales de calcio, pudiendo llegar a una situación de intolerancia ortostática (odds ratio [OR] 5,8, intervalo

de confianza del 95% [IC] 2,3–15,0), junto con un riesgo ligeramente menor pero significativo asociado con el uso de claritromicina (OR 3.7, IC 95% 2.3–6.1; Tabla 11). En contraste, no se encontró tal asociación con el uso de azitromicina (OR 1.5, IC 95% 0.8-2.8).

Antibiotic	Use during risk interval	Use during control interval	<i>p</i> value	OR (95% CI)
Erythromycin	17	≤ 5†	0.01	3.40 (1.25–2.78)
Clarithromycin	51	12	< 0.001	4.25 (2.23–7.97)
Azithromycin	12	10	0.67	1.20 (0.52–2.78)

Tabla 13. Probabilidades de ingreso en el hospital para el tratamiento de hipotensión o shock y el uso de antibióticos macrólidos en pacientes que reciben un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínicos.

Se encontraron resultados similares en un análisis estratificado de los pacientes que recibieron uno de los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridina (nifedipina, amlodipina o felodipina; Tabla 13).

Conclusiones:

En definitiva hemos podido comprobar en esta revisión que ciertos fármacos o asociaciones farmacológicas tienen como resultado un efecto hipotensor, pudiendo llevar al paciente a una situación de intolerancia ortostática. A pesar de habernos centrado mayoritariamente en los efectos de los bloqueadores adrenérgicos como antihipertensivos principales, también se ha comprobado que gran cantidad de fármacos pueden conllevar al organismo a una situación de hipotensión, disminuyendo la presión arterial, resistencias periféricas y aumentando el gasto cardíaco, como es el caso de los bloqueadores de los canales de calcio, los cuales pueden ser empleados para tratar una angina de pecho, y acabar dando como resultado una intolerancia ortostática en nuestro paciente. Cabe remarcar la importancia de los antagonistas alfa 1, debido al auge que están teniendo actualmente como tratamiento de HBP, y su capacidad para poder provocar HO. Así mismo, diferentes enfermedades como la diabetes mellitus o una enfermedad renal crónica pueden aumentar el riesgo de padecer HO. Por ello, es importante valorar el beneficio riesgo de la toma de ciertos medicamentos en algunos pacientes, según el grado de necesidad.

Bibliografía:

1. Márquez MF, Gómez-Flores JR, González-Hermosillo JA, Ruíz-Siller T de J, Cárdenas M. Role of the sympathetic nervous system in vasovagal syncope and rationale for beta-blockers and norepinephrine transporter inhibitors. *Medwave* [Internet]. 2016 Dec 29;16(Suppl4):e6824–e6824. Disponible en:
<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Suplementos/6824>
2. Kaufmann H. [Orthostatic intolerance and syncope]. *Rev Neurol* [Internet].;36(1):75–9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12577219>
3. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Aug 18;66(7):848–60. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271068>
4. Taju B, Box PO, Huupponen R, Lindqvist A. Nieminen, T.(2005). Adrenoceptor Antagonists and Haemodynamics. Doctorate. Medical School of the University of Tampere. 2005; Disponible en:
<http://granum.uta.fihttp://acta.uta.fi>
5. Folino AF, Migliore F, Marinelli A, Iliceto S, Buja G. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Auton Neurosci* [Internet]. 2010 Aug 25;156(1–2):131–7. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605537>
6. SJÖSTRAND T. The Regulation of the Blood Distribution in Man. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 1952 Dec;26(4):312–27. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13007487>
7. Patel NM, Baker EAG, Wittman SR, Engstrom IC, Bourdages GH, McCall AA, et al. Cardiovascular adjustments during anticipated postural changes. *Physiol Rep* [Internet]. 2018 Jan 29;6(1):e13554. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29333722>

8. RODDIE IC, SHEPHERD JT, WHELAN RF. Reflex changes in human skeletal muscle blood flow associated with intrathoracic pressure changes. *Circ Res* [Internet]. 1958 May;6(3):232–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13523800>
9. Karemaker JM, Akkerman EM. Computer modelling the effects of gravity on the cardiovascular system. *Physiologist* [Internet]. 1992 Feb;35(1 Suppl):S162-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1589488>
10. Toska K, Walløe L. Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and tilt back to supine position. *J Appl Physiol* [Internet]. 2002 Apr;92(4):1671–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896036>
11. Betabloqueantes - Fundación Española del Corazón [Internet].. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/betabloqueantes.html>
12. <http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v12n9/hablemos2.PDF>
13. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, Sobrero G, Ravera A, Milan A, et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2015;29(10):599–603. DOI:10.1038/jhh.2014.130
14. Elliott HL, McLean K, Sumner DJ, Meredith PA, Reid JL. Immediate cardiovascular responses to oral prazosin—Effects of concurrent β -blockers. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1981;29(3):303–9. DOI: 10.1152/ajpregu.00427.2012
15. Yee YG, Rubin PC, Meffin P. Prazosin determination by high-pressure liquid chromatography using fluorescence detection. *J Chromatogr* [Internet]. 1979 Apr 21;172:313–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/548534>

16. Lewis NCS, Ainslie PN, Atkinson G, Jones H, Grant EJM, Lucas SJE. Initial orthostatic hypotension and cerebral blood flow regulation: effect of α_1 -adrenoreceptor activity. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2013;304(2):R147–54. DOI: 10.1152/ajpregu.00427.2012
17. Jones H, Lewis NC, Green DJ, Ainslie PN, Lucas SJ, Tzeng YC, Grant EJ, Atkinson G. 1-Adrenoreceptor activity does not explain lower morning endothelial-dependent, flow-mediated dilation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R1437–R1442, 2011
18. Ogoh S. Comments on Point:Counterpoint: Sympathetic activity does/ does not influence cerebral blood flow. *Autonomic nervous system influences dynamic cerebral blood flow. J Appl Physiol* 105: 1370, 2008.
19. RIECKERT H. Orthostatic Hypotension: How to Avoid It During Antihypertensive Therapy. *Am J Hypertens* [Internet]. 1996;9(11):155S-159S. DOI: 10.1016/0895-7061(96)00291-9
20. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2011;183(3):303–7. Disponible en: 10.1503/cmaj.100702
21. Periti P, Mazzei T, Mini E, et al. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:106-31.
22. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:285-95.
23. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic–pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57
24. Zhou S, Chan E, Li X, et al. Clinical outcomes and management of mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4. *Ther Clin Risk*

Manag 2005;1:3-13

