

### Palabras clave

Hipertensión arterial, interacción de drogas, hipertensión secundaria a drogas, inducción de hipertensión por drogas, drogas ilícitas, hipertensión arterial pseudo-resistente.

### Abreviaturas utilizadas

**AINE:** antiinflamatorios no esteroides  
**ARA:** antagonista de los receptores de angiotensina  
**BB:** betabloqueantes  
**CYP:** citocromo P 450  
**IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina  
**SIDA:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida

### Síntesis Inicial

Una gran variedad de alimentos, agentes terapéuticos o sustancias tóxicas, pueden modificar la presión arterial, por efecto directo o interferir en la acción de un medicamento antihipertensivo.

Se denomina interacción farmacológica a la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco por la administración simultánea o sucesiva de otro. La frecuencia de las interacciones, es difícil de determinar, pero está directamente relacionada con el número de fármacos administrados conjuntamente.

Las interacciones más frecuentes son las de tipo farmacocinético, sobre todo las relacionadas con el metabolismo, a través del sistema del citocromo P450 o el aclaramiento presistémico por medio de la P-glucoproteína.

Cuando se considera una opción terapéutica, hay que tener en cuenta, no solamente, que puede tener efectos secundarios, sino que puede aumentar o disminuir el efecto de otra.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS DISTINTAS DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS<sup>1</sup>

### Diuréticos

Las interacciones importantes de los diuréticos tienen que ver esencialmente con el balance de agua y electrolitos. Las tiazidas pueden inducir hipopotasemia y por lo tanto deben administrarse con cautela cuando se indican otros fármacos que también descienden el nivel de potasio en sangre, como esteroides, anfotericina e itraconazol. La depuración del litio puede ser afectada por los diuréticos. El uso simultáneo de hidroclorotiazida y litio debe, por tanto, evitarse.

### Betabloqueantes

Varios BB inhiben la CYP. Su liposolubilidad predice su afinidad por la CYP2D6 y la capacidad de interactuar en

forma específica con otros fármacos. Cuando se prescriben drogas como cimetidina, quinidina, rifampicina, fenobarbital y ciertas fluoroquinolonas en forma conjunta con BB, especialmente los que son metabolizados por el hígado (metoprolol, propranolol, bisoprolol), la presión arterial debe controlarse en forma continua por la posibilidad de un excesivo efecto antihipertensivo y la necesidad de ajustar la dosis. La asociación de propranolol o pindolol con los antipsicóticos tioridazina y clorpromazina es un ejemplo de interacción farmacológica que puede reducir la capacidad antihipertensiva de los BB.

### Calcioantagonistas

La mayoría de estas drogas, inhiben la CYP3A4. Ocurren interacciones farmacológicas con otros fármacos metabolizados por la misma vía, como algunos antimicóticos, los antibióticos macrólidos, la cimetidina y el jugo de pomelo.

El efecto farmacodinámico se traduce en mayor acción antihipertensiva por lo que la dosis del calcioantagonista debe reducirse. A diferencia de los ARA, existe la posibilidad de interacción grave entre calcioantagonistas y anticonvulsivantes, broncodilatadores y bloqueantes de los receptores H2 de histamina. Una interacción particularmente importante se observa con el uso concomitante de los calcioantagonistas con la digoxina. El verapamilo puede incrementar en un 50% los niveles plasmáticos de esta droga y ocasionar intoxicación. La reducción de la dosis es crucial para evitar arritmias cardíacas.

## Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los IECA aumentan la sensibilidad a la insulina, por lo que pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos orales. Además, pueden ser causa de síncope y de hipotensión postural cuando se los usa simultáneamente con ciertos antipsicóticos. Como describiremos más adelante, los AINE pueden atenuar el efecto hemodinámico de los IECA por la inhibición de la ciclooxigenasa, con lo cual se anula el efecto vasodilatador de los IECA mediado por prostaglandinas. Existe poca información en relación con la interacción entre IECA y ciclosporina. Algunas interacciones se limitan exclusivamente a algunos IECA. Por ejemplo, el captopril interactúa con digoxina y disminuye los niveles de esta última en un 20%. Sin embargo, el ajuste de la dosis de digoxina rara vez es necesario con IECA. La concentración plasmática de litio debe controlarse en forma estricta.

## Antagonistas de la Angiotensina

Los ARA presentan diferencias entre ellos que deberían ser tenidas en cuenta al administrarlos a pacientes que reciben otros medicamentos.

**Losartan:** uno de los motivos más frecuentes de interacción farmacológica es la inducción o inhibición del metabolismo enzimático, habitualmente mediado por enzimas del sistema CYP. El losartan se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C9; este último es el responsable de la formación del metabolito activo EXP3174. Este proceso puede inhibirse por la administración conjunta de cimetidina y antifúngicos azólicos. El fluconazol es un inhibidor de la CYP2C9 que en algunos países se vende en forma libre y puede retrasar la formación de metabolito activo y disminuir la eficacia antihipertensiva, efecto que sin embargo no se produce con itraconazol.<sup>2</sup> Aunque la relevancia clínica de este hecho aún no se estableció con precisión debe tenerse precaución cuando se emplean ambos fármacos a la vez. La administración conjunta de losartan y fluvastatina da lugar a una reducción del 20% del aclaramiento presistémico de losartan. El jugo de pomelo es un importante inductor de la CYP1A2 que, cuando se lo consume con losartan se acompaña de reducción de su concentración en sangre.

Cuando se administra conjuntamente con rifampicina o fenobarbital se produce un fenómeno de inducción enzimática que puede acortar la duración del efecto y requerir un incremento de la dosis para conseguir el control de la presión. En comparación con otros ARA, la eliminación urinaria del losartan es elevada. Cuando un fármaco se elimina en más de un 30% por vía renal, existe la posibilidad de interacción con otras drogas que se excretan también por orina. El fenobarbital es un inductor de la CYP3A4, administrado con losartan no se puede descartar la posibilidad de una interacción adversa cuando se los indica en forma simultánea.<sup>3-6</sup>

**Irbesartan:** el sistema de la CYP interviene en forma crucial en el metabolismo del irbesartan. Tiene una afinidad alta por la CYP2C9, CYP3A4 y CYP1A. Se metaboliza por medio del CYP2C9; este proceso se inhibe in vitro con warfarina, tolbutamida y nifedipina, sustancias que, sin embargo, no son modificadas por irbesartan. La tolbutamida y la warfarina inhiben competitivamente la oxidación del irbesartan. El fluconazol se asocia con un incremento del 19% en la concentración plasmática del irbesartan.<sup>7-9</sup>

Estos efectos no parecen influir en el efecto antihipertensivo, que en todo caso podría incrementarse. Como el CYP2C9 presenta polimorfismos, se ha propuesto que la determinación del genotipo para esta isoforma podría predecir la respuesta al irbesartan.

**Candesartan:** El candesartan se asocia con reducción del 7% en la concentración de warfarina pero el tiempo de protrombina no se modifica en forma sustancial. El candesartan es mínimamente metabolizado por el CYP2C9. Con este ARA se han descrito variaciones entre individuos, en su metabolismo debido a la presencia de polimorfismos para CYP2C9, con un incremento del efecto antihipertensivo en los metabolizadores pobres.<sup>10</sup>

**Valsartan:** el valsartan presenta una débil actividad inhibidora de CYP2C9, lo que podría dar lugar a interacciones. La administración conjunta con furosemida conlleva una disminución de la biodisponibilidad y la concentración máxima del diurético, pero de momento se considera que ninguna de las interacciones descritas tiene significación clínica. Cuando se utiliza en forma simultánea con ciclosporina existe la posibilidad potencial de interacción farmacológica. Lo mismo ocurre con el litio. El valsartan es el único ARA con capacidad de inducir intoxicación por litio.<sup>11</sup>

**Telmisartan:** un estudio in vitro mostró ausencia de metabolitos del telmisartan dependientes del sistema de la CYP. El fármaco es muy liposoluble y se excreta fundamentalmente por bilis, el telmisartan no es sustrato para el CYP450 y no existe riesgo de interacciones farmacocinéticas por esta vía, no obstante se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina administrada conjuntamente con telmisartan. Aunque no hay indicaciones de modificación de dosis en estas

condiciones, parece aconsejable la vigilancia cuidadosa de pacientes tratados con digoxina cuando reciban telmisartan por primera vez. También puede disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina.<sup>12</sup>

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE DISTINTAS DROGAS NO ANTIHIPERTENSIVAS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL<sup>13</sup>

### Antiinflamatorios no esteroideos

Son responsables del 88% de la hipertensión secundaria a drogas. Debe tenerse en cuenta que la mitad de los pacientes con osteoartritis son hipertensos. Los AINE se clasifican en aquellos no selectivos como la aspirina, el ibuprofeno, piroxicam, diclofenac, e indometacina; y los selectivos de la ciclooxigenasa 2, como por ejemplo el celecoxib o etoricoxib. Uno de los mecanismos por el que los AINE aumentan la presión arterial se debe a la presencia de iones de sodio en su molécula (ibuprofeno/naproxeno), aunque también lo hacen los que no los presentan, relacionado con la disminución en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras. Los AINE fundamentalmente interactúan con los IECA, con los BB y los diuréticos. Las poblaciones más expuestas a estas interacciones son los ancianos, los pacientes “sal sensibles” y los que presentan hipertensión sistólica aislada. Mientras que el rofecoxib provoca más hipertensión que el celecoxib, la aspirina a dosis bajas tiene escasos efectos sobre la presión arterial. En cambio, el paracetamol aumenta el riesgo de hipertensión arterial en las mujeres. Entre los AINE, el ibuprofeno es uno de los agentes que más eleva la presión arterial, sobre todo en hipertensos controlados con IECA, y el que más incrementa el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, comparado fundamentalmente contra celecoxib, y también con diclofenac. Estudios en hipertensos ancianos con osteoartritis, mostró, que la indometacina no tuvo efectos sobre la presión en pacientes que tomaban calcioantagonistas.

### Drogas que se utilizan luego de un trasplante

**Ciclosporina:** la hipertensión arterial inducida por esta droga en receptores de trasplantes, oscila entre el 50 % y el 70 %. La ciclosporina aumenta la presión arterial por aumento de la resistencia vascular sistémica, supresión del sistema renina-angiotensina, disfunción endotelial e incremento de la actividad simpática. En una primera etapa, la ciclosporina produce un vasoespasmo reversible en la arteriola renal aferente, con aumento de la actividad simpática y de la endotelina, con cambios locales en la producción de prostaglandinas. En una segunda etapa, se producen cambios morfológicos y desarrollo de nefrosclerosis. El tratamiento se basa en la reducción de la dosis de ciclosporina y el uso de calcioantagonistas como antihipertensivos de elección.

**Corticoides:** la hipertensión inducida por glucocorticoides se observa entre un 20 y 37 % de los casos, es de causa iatrogénica y de intensidad leve. La hidrocortisona y el cortisol producen un aumento del volumen intravascular, inhibición de la vasodilatación colinérgica y disminución en la producción de óxido nítrico. La dexametasona, en cambio, provoca un aumento de la resistencia vascular por mayor sensibilidad de las fibras musculares lisas. Algunos productos presentan corticoides en su fórmula, como es el caso de las gotas nasales, oftálmicas, cremas para la piel, aerosoles antialérgicos o pomadas antiemorrroidales, y su uso crónico puede asociarse al aumento de la presión arterial. El tratamiento es la suspensión de los corticoides y el uso de diuréticos para controlar la presión arterial.

**Eritropoyetina:** un 35 % de los pacientes que la reciben presentan hipertensión por marcado aumento de la resistencia periférica con leve disminución del gasto cardíaco y sin cambios significativos en la volemia. El tratamiento, es la reducción o supresión de la droga y los calcioantagonistas, alfa-bloqueantes o diálisis en los pacientes con insuficiencia renal severa.

### Terapia antirretroviral

Las drogas utilizadas para el tratamiento del SIDA puede incrementar la presión sistólica luego de los 6 meses de uso en un 26% de los casos. Se han descrito probables interacciones entre inhibidores de la proteasa y calcioantagonistas.

### Cocaína y drogas ilícitas

El estudio nacional sobre el consumo de drogas del SEDRONAR indicó que el consumo de pasta base de cocaína creció en los últimos años un 200% y se sabe que hay un 25% de consumidores ocultos. El llamado PACO (desecho de la cocaína) es altamente adictivo y desplazó a drogas más comunes por su menor precio. El consumo aumento un 500% en los últimos años. Estos fármacos con acción simpaticomimética pueden emular una crisis hipercatecolaminérgica como la del feocromocitoma.

La cocaína está asociada a hipertensión arterial tanto en la ingesta aguda como crónica en un 10% de las consultas en las salas de emergencia. Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la recaptación de adrenalina y noradrenalina a nivel de las neuronas adrenérgicas presinápticas periféricas; mientras que a nivel del sistema nervioso central aumenta la liberación de noradrenalina, bloqueando la recaptación de dopamina y serotonina. A su vez, la cocaína tiene gran interacción con el alcohol, cuya resultante es un metabolito único llamado cocaetileno.

Del mismo modo, la droga psicoactiva MDMA-3,4-metilendioximetanfetamina (éxtasis) provoca un cuadro similar, caracterizado por una intensa deshidratación.<sup>14-15</sup>

## Estrógenos y anticonceptivos

El aumento de la presión arterial mediado por anticonceptivos orales presenta varios factores predisponentes: historia familiar de hipertensión arterial, hipertensión gestacional, raza negra, diabetes mellitus, edad mayor a 35 años, obesidad, fundamentalmente causado por un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina a partir del aumento del angiotensinógeno, pero también por mayor retención de sodio y agua, activación simpática y aumento de la resistencia a la insulina. El aumento de la presión arterial no ha sido observado para anticonceptivos como la drospironona, progestágeno emparentado con la espironolactona y de acción anti-mineralocorticoide.

## Terapias antiangiogénicas para el tratamiento de neoplasias

Entre el 15 y 60% de los pacientes tratados con terapias antiangiogénicas desarrollan hipertensión arterial. Todos los anticuerpos monoclonales la provocan y la causa es multifactorial: provocarían disminución de la producción de óxido nítrico, reducción del lecho microvascular, pérdida de efecto antioxidativo y activación del sistema endotelina-1. Algunos estudios sugieren que la presencia de hipertensión arterial es un índice predictivo, beneficioso, de la respuesta a la medicación. Se trata utilizando cualquiera de las drogas antihipertensivas de primera línea.

## CONCLUSIONES

En general, las interacciones responsables de los efectos adverso de los antihipertensivos son poco conocidas y la mayor parte de la información deriva de estudios pequeños, muchas veces experimentales, que no reflejan con exactitud lo que ocurre en la práctica diaria. La única condición indispensable para que se produzca una interacción farmacológica es la administración conjunta de 2 o más fármacos. Por ello, dado que los antihipertensivos se administran con frecuencia a pacientes polimedcados y de edad avanzada, es necesario considerar este riesgo. Además, en pacientes ancianos puede haber un deterioro de la función hepática, con una disminución en la capacidad de metabolización y de la función renal con un retraso en la excreción, que facilita la aparición de interacciones. Es importante recordar que las interacciones dependen de las características de cada fármaco, no constituyen un efecto de clase y que muchos medicamentos son auto-medicados.

## Bibliografía sugerida

1. Borrego C. Interacción de fármacos e hipertensión arterial. En: Esper R, Kotliar C, Barontini M y Forcada P, eds. Tratado de Mecánica Vasculare e Hipertensión Arterial. Primera Edición. Intermedica. Cap. 107: 1023-1026.
2. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53:445-449.
3. Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Safety* 2003; 26:707-720.
4. Kazierad DJ, Martin DE, Blum RA y col. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:417-425.
5. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF Jr, Pieper JA. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63:316-323.
6. Goldberg MR, Lo MW, Deutsch PJ, Wilson SE, McWilliams EJ, McCrea JB. Phenobarbital minimally alters plasma concentrations of losartan and its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59:268-274.
7. Bourrie M, Meunier V, Berger Y, Fabre G. Role of cytochrome P-450C9 in irbesartan oxidation by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:288-296.
8. Marino MR, Vachharajani NN. Drug interactions with irbesartan. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:605-614.
9. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L y col. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002; 20:2089-2093.
10. Uchida S, Watanabe H, Nishio S, y col. Altered pharmacokinetics and excessive hypotensive effect of candesartan in a patient with the CYP2C9\*1/3\* genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:505-508.
11. Leung M, Remick RA. Potential drug interaction between lithium and valsartan. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 392-393.
12. Stangier J, Su CA, Hendriks MG, y col. Steady-state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in the presence and absence of telmisartan in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1331-1337.
13. Grossman E, Messerli F. Drug-Induced Hypertension; an Unappreciated Cause of Secondary Hypertension. *Am J Med* 2012; 125: 14-22.
14. Primero, segundo, tercero cuarto y quinto Estudio Nacional sobre consumo de sustancias psicoactivas en población de 12 a 65 años. 2010. Realizado por el Centro de Investigaciones en Estadística Aplicada (CINEA) de la Universidad Nacional de Tres de Febrero (UN-TREF), a partir de una contratación de SEDRONAR, con el financiamiento de SEDRONAR y dirección del Observatorio Argentino de Drogas [www.observatorio.gov.ar/investigaciones](http://www.observatorio.gov.ar/investigaciones).
15. Cadenas N. Tendencia en el consumo de sustancias psicoactivas en Argentina. 2004 – 2010 Población de 16 a 65 años. Boletín del Área de Investigaciones. Junio de 2011 Boletín de la Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico, SEDRONAR. [www.observatorio.gov.ar/investigaciones](http://www.observatorio.gov.ar/investigaciones).