

Seguimiento de un caso de hipertensión arterial diastólica resistente: problemas relacionados con los medicamentos por cambios en la farmacoterapia

Luis A. Martínez¹, Cristina García²

1. Doctor en Farmacia, Farmacéutico comunitario. Tiriez (Albacete). 2. Farmacéutica comunitaria. Tiriez (Albacete).

PALABRAS CLAVE

Hipertensión diastólica resistente, seguimiento farmacoterapéutico, reacciones adversas

ABREVIATURAS

RNM: resultados negativos de la medicación

RUM: revisión del uso de los medicamentos

SFT: seguimiento

farmacoterapéutico

KEYWORDS

Hypertension diastolic resistance, medication therapy management, drug related side-effects

RESUMEN

Una paciente de 65 años, que había tenido recientemente cambios en su tratamiento antihipertensivo para mejorar el control de su presión arterial diastólica (PAD), experimentó debilidad, pérdida de peso, dispepsia y diarrea de varios días de evolución. El estudio del caso reveló que la sintomatología podría tener su origen en dichos cambios, que involucraban a fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II, olmesartan) y diuréticos (hidroclorotiazida y espironolactona). Nuestra intervención consistió en derivar a la paciente a su médico de atención primaria (MAP) para la evaluación de los problemas relacionados con medicamentos (PRM) detectados: interacción ARA-II – diurético – antiinflamatorio no esteroideo (AINE), y reacción adversa (RAM) a espironolactona. Tras consulta y valoración, su MAP realizó los ajustes sugeridos en el tratamiento para resolver los resultados negativos de la medicación (RNM).

Pharmacotherapeutic follow-up in a case of resistant diastolic hypertension: Drug related problems due to changes in therapy

ABSTRACT

A 65 year old patient, who had recently had changes in her antihypertensive therapy to improve diastolic blood pressure control, suffered from weakness, weight loss, dyspepsia, and diarrhea of several days of evolution. The study of the case revealed that the symptomatology might be linked with concomitant treatment with angiotensin II receptor blockers (ARB, olmesartan) and diuretics (hydrochlorothiazide and spironolactone). We recommended the assessment by primary care physician to evaluate: i) combined use of ARB, diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), and ii) side-effects of spironolactone. After evaluation, primary care physician made suggested adjustments in pharmacotherapy aimed at solving negative outcomes associated with medication (NOM).

PRESENTACIÓN DEL CASO

D. es una paciente habitual, de 65 años, recientemente incluida en nuestro servicio de seguimiento farmacoterapéutico (SFT). La puerta de entrada al SFT fue una revisión del uso de los medicamentos (RUM) realizada a raíz de una consulta acerca de determinados síntomas que requerían un estudio en profundidad.

La paciente experimenta astenia y sintomatología digestiva (dispepsia y diarrea de varios días de evolución). Ha perdido tres kilos de peso en los últimos diez días. Todas las mañanas se encuentra mareada y lo relaciona con lo débil que se siente.

En la última visita a su médico de atención primaria (MAP), hace dos semanas, su tratamiento habitual para la hipertensión (losartan/hidroclorotiazida 100/12,5 mg y carvedilol 25 mg) se sustituyó por olmesartan/amlodipino/hidroclorotiazida 40/10/25 mg y espironolactona 25 mg. La paciente no sabe precisar el motivo del cambio.

Recibido: 20/11/2020

Aceptado: 17/02/2021

Disponible *online*: 11/01/2022

Financiación: ninguna.

Conflicto de intereses: ninguno.

Cite este artículo como: Martínez LA, García C. Seguimiento de un caso de hipertensión arterial diastólica resistente: problemas relacionados con los medicamentos por cambios en la farmacoterapia. Farmacéuticos Comunitarios. 2022 Jan 11; 14 (1): 57-61. doi:10.33620/FC.2173-9218.(2022/Vol14).001.08

Correspondencia: Luis A. Martínez (luisantonimartinez@redfarma.org).

ISSN 1885-8619 ©SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria). Todos los derechos reservados.

Tabla 1 Estado de situación inicial

Tabla resumen						
Sexo: mujer		Edad: 65 años		IMC: 28,4 (160 cm, 72,6 kg)		Alergias: -
Embarazo: -						
Problemas de salud (PS)				Medicamentos		
Inicio	PS	Preocupación	Control	Principio activo	Pauta prescrita	Pauta usada
Muchos años	HTA	Mucho	No	Olmesartan /amlodipino/ hidroclorotiazida 40/10/25	1-0-0	1/2-0-0
				Espironolactona 25	1-0-1	Incumple
Años	ITU de repetición	Normal	Sí	Fosfomicina 500 mg	1-1-1	1-1-1
2 años	Dolor neuropático	Normal	Sí	Pregabalina 75 mg	1-0-1	1-0-1
				Tramadol 150 mg	0-0-1	0-0-1
4-5 años	Dolor articular	Normal	Sí	Naproxeno 550 mg	1-0-1	1-0-1
Muchos años	Ansiedad	Poco	Sí	Diazepam 5 mg	0-0-1 Si precisa	0-0-1 Si precisa
3 años	Riesgo gastrolesión	Poco	Sí	Omeprazol 20 mg	1-0-0	1-0-0
Varios días	Astenia, diarrea, dispepsia.	Mucho	No			

Presión arterial (PA, mm Hg) y Frecuencia cardiaca (FC, lpm). Control domicilio y MAP, aunque no aporta datos. Cuatro tomas realizadas en la farmacia durante el último mes: 108/88, 86. 111/87, 86. 106/89, 74 y 109/87, 82.

Hace varios días ha dejado de tomar espironolactona porque *cree que es lo que le sienta mal*. Además, fracciona u omite alguna toma de olmesartan/amlodipino/hidroclorotiazida si está sola en casa porque le preocupa mucho “encontrarse tan mareada que no se pueda ni mover”.

Por lo que se refiere al resto de medicación que tiene prescrita, asocia correctamente cada medicamento con la patología que trata, conoce sus posologías y es adherente. Los problemas de salud de la paciente y sus correspondientes tratamientos se enumeran a continuación:

1. Hipertensión arterial (HTA) de varios años de evolución en tratamiento con olmesartan/amlodipino/hidroclorotiazida 40/10/25 mg (Balzak Plus®) y espironolactona (Aldactone®) 25 mg. Le preocupa mucho desde que le prescribieron la medicación actual.

2. Dolor neuropático tratado con pregabalina 75 mg (Lyrica®) y tramadol 150 mg (Gelotradol®).

3. Infección crónica del tracto urinario (ITU) en tratamiento con fosfomicina 500 mg (Fosfocina®).

4. Dolor articular en tratamiento con naproxeno 550 mg (Naproxeno Cinfa EFG®).

5. Diazepam 5 mg (Diazepam Prodes®) como tratamiento de la ansiedad.

6. Omeprazol 20 mg (Omeprazol Cinfa EFG®), dice que *para proteger el estómago de todas las pastillas que toma*.

Otros datos de interés: camina una hora casi a diario. Dieta hiposódica. Dice restringir pan y grasas. Sin alergias conocidas. Sin antecedentes familiares relevantes. Controla su tensión arterial en el domicilio y consultorio, pero no aporta registros. Los datos recabados en la primera visita se resumen en la **tabla 1**.

ESTUDIO Y EVALUACIÓN

Tras construir el estado de situación inicial, estudiamos los problemas de salud y la farmacoterapia de la paciente con la ayuda de la aplicación *Bot PLUS 2.0*, incluyendo la consulta de las fichas técnicas de las especialidades implicadas (1). El análisis del caso se completa con una revisión bibliográfica de sus aspectos más relevantes.

1. Hipertensión arterial

Nos encontramos ante una paciente que presentaba, de manera mantenida, cifras elevadas (≥ 90 mm Hg) de presión arterial diastólica (PAD) con valores de presión arterial sistólica (PAS) dentro del rango normal (< 140 mm Hg). En las guías de práctica clínica revisadas (2) no se han encontrado referencias acerca de que la estrategia terapéutica de la HTA diastólica deba ser diferente a los casos en los que están elevadas tanto PAS como PAD, o solamente PAS. Sin embargo,

cuando los valores de PA siguen estando por encima del límite pese a un tratamiento basado en tres antihipertensivos (un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II), un bloqueante de los canales de calcio y un diurético) hablamos de HTA resistente (3). Se trata de una situación clínica común y se ha establecido que la espironolactona es el cuarto fármaco de elección para su tratamiento (4).

La modificación del tratamiento habitual de la paciente, aparte de la introducción de espironolactona, implica adición, retirada y cambio de posología de varios principios activos antihipertensivos. Este cambio supone una situación de relativa complejidad donde la sintomatología que manifiesta la paciente podría tener origen multifactorial:

a) En la ficha técnica de espironolactona se advierte de su uso precautorio junto a ARA-II (olmesartan) y AINE (naproxeno) para minimizar el riesgo de hiperpotasemia. Se trata de una complicación poco frecuente en pacientes sin alteración previa de la función renal, pero potencialmente peligrosa. Además, la combinación de fármacos hipotensores con diuréticos y AINE (triple whammy) puede alterar los mecanismos reguladores de la PA, aumentando el riesgo de sufrir fallo renal agudo.

b) Un aspecto clave de dichos tratamientos concomitantes es que se considera esencial emplear la dosis más baja tanto de ARA-II como de espironolactona cuando, a juicio del prescriptor, es necesaria su administración conjunta (5). Nuestra paciente tiene prescritos 40 mg de olmesartan y 50 mg de espironolactona diarios, por lo que se estaría incumpliendo este criterio.

c) La dosis diaria de hidroclorotiazida ha aumentado de 12,5 mg a 25 mg. Los diuréticos tiazídicos también pueden contribuir a la aparición de desequilibrios electrolíticos a través de varios mecanismos que se manifiestan con debilidad, fatiga, hipotensión y alteraciones gastrointestinales.

d) Las reacciones adversas descritas en ficha técnica para espironolactona incluyen malestar, fatiga, diarrea y náuseas hasta en un 10 % de los pacientes tratados.

e) Consideramos menos probable que la sintomatología digestiva pueda deberse al tratamiento antibiótico, puesto que la paciente lo ha utilizado en varias ocasiones para manejo de sus ITUs, o que estemos ante un nuevo problema de salud.

Dada la coincidencia en el tiempo, parece más probable, y por tanto prioritario, valorar que estemos ante un PRM motivado por cambios en la farmacoterapia. Teniendo en cuenta los múltiples factores a considerar, se decide derivar a la paciente de inmediato a su MAP para que reevalúe la situación.

2. Ansiedad

Se recomienda evitar el tratamiento simultáneo con diazepam y omeprazol. El bloqueo del citocromo p-450, isoenzima CYP2C19, por parte de omeprazol supone la inhibición del metabolismo hepático del derivado benzodiazepínico, la disminución de su aclaramiento y el incremento de sus niveles plasmáticos, con el consiguiente riesgo de efectos tóxicos (6). La interacción es fácilmente evitable empleando benzodiazepinas que no se metabolizan por dicha vía, como lorazepam.

3. Manejo de la forma farmacéutica

La paciente divide los comprimidos de Balzak Plus® para su administración. Aunque la ficha técnica del medicamento no hace mención expresa a dicha manipulación (sí advierte que los comprimidos deben tragarse enteros, sin masticar) hemos constatado que su fraccionamiento no es posible (Lab. Menarini®, comunicación privada). Además, existen presentaciones de Balzak Plus® disponibles en el mercado para cubrir todas las opciones terapéuticas sin necesidad de manipulación previa, por lo que la administración resulta claramente inadecuada. Asimismo, la omisión voluntaria de alguna de las tomas del fármaco antihipertensivo, detectada con el test de Haynes-Sackett, puede considerarse un incumplimiento de la terapia.

Los RNM detectados y los PRM que los originan están resumidos en la **tabla 2**.

Tabla 2 Resumen de RNM y PRM

PS	Medicamento implicado	PRM/RNM	Comentarios
HTA, Dolor	Espironolactona Hidroclorotiazida Olmesartan Naproxeno	Interacción / RNM inseguridad	Posibilidad de alteraciones electrolíticas, hipotensión, riesgo de fallo renal.
HTA	Espironolactona	Reacción adversa / RNM inseguridad	Astenia, debilidad, dispepsia, diarrea se presentan con una frecuencia 10 % de los tratamientos
Ansiedad, protección gastrolesión	Diazepam Omeprazol	Interacción / RNM inseguridad	Riesgo de toxicidad de la benzodiazepina

INTERVENCIÓN

El objetivo prioritario es comunicar al MAP los síntomas para valorarlos en función de los cambios en la farmacoterapia. Derivamos a D. a su centro de salud con la información recopilada durante el SFT. La intervención propuesta es la siguiente:

1. Determinar si la sintomatología puede ser consecuencia del nuevo tratamiento instaurado: se propone ajustar las posologías de ARA-II y espironolactona, considerar la posibilidad de que espironolactona esté produciendo efectos adversos y reevaluar su inclusión en el tratamiento, informando a MAP que la paciente lo incumple.

2. El uso concomitante de diazepam y omeprazol constituye riesgo de aparición de efectos tóxicos derivados de la benzodiazepina: se propone su sustitución por lorazepam.

3. La intervención relativa a la administración inadecuada e incumplimiento de Balzak Plus® (por fraccionamiento) se realiza exclusivamente con la paciente.

RESULTADOS

Tras una nueva consulta, las modificaciones llevadas a cabo por el MAP son la retirada de espironolactona y naproxeno y el ajuste de dosis de olmesartan/amlodipino/hidroclorotiazida a 40/5/12,5 mg. También se suspende el tratamiento con diazepam indicando que se valorará la prescripción de un nuevo ansiolítico en caso de necesidad, con lo que se resuelven todos los PRM planteados.

Queda pendiente para próximas visitas la valoración de la desprescripción de omeprazol, ya que carece de indicación tras la retirada de naproxeno como tratamiento antiinflamatorio (RNM no necesidad).

El resultado de las intervenciones realizadas se resume en la **tabla 3**. En la **figura 1** se muestra la evolución de la PA desde la inclusión de la paciente en el SFT. La PAS ha aumentado en torno a 20 mm Hg y la PAD se encuentra sobre el límite de control.

Tabla 3 Resultado de las intervenciones

PS/PRM	Principio activo implicado	Resultado de la intervención	Situación actual
HTA / interacciones	Espironolactona Hidroclorotiazida Olmesartan Naproxeno	MAP ajusta tratamiento con olmesartan/amlodipino/hidroclorotiazida a 40/5/12,5 mg y suspende naproxeno	La sintomatología ha desaparecido
HTA / Reacciones adversas	Espironolactona	MAP suspende tratamiento con espironolactona	La sintomatología ha desaparecido
Ansiedad / Interacciones	Diazepam Omeprazol	MAP suspende tratamiento con diazepam	El riesgo de toxicidad ha desaparecido

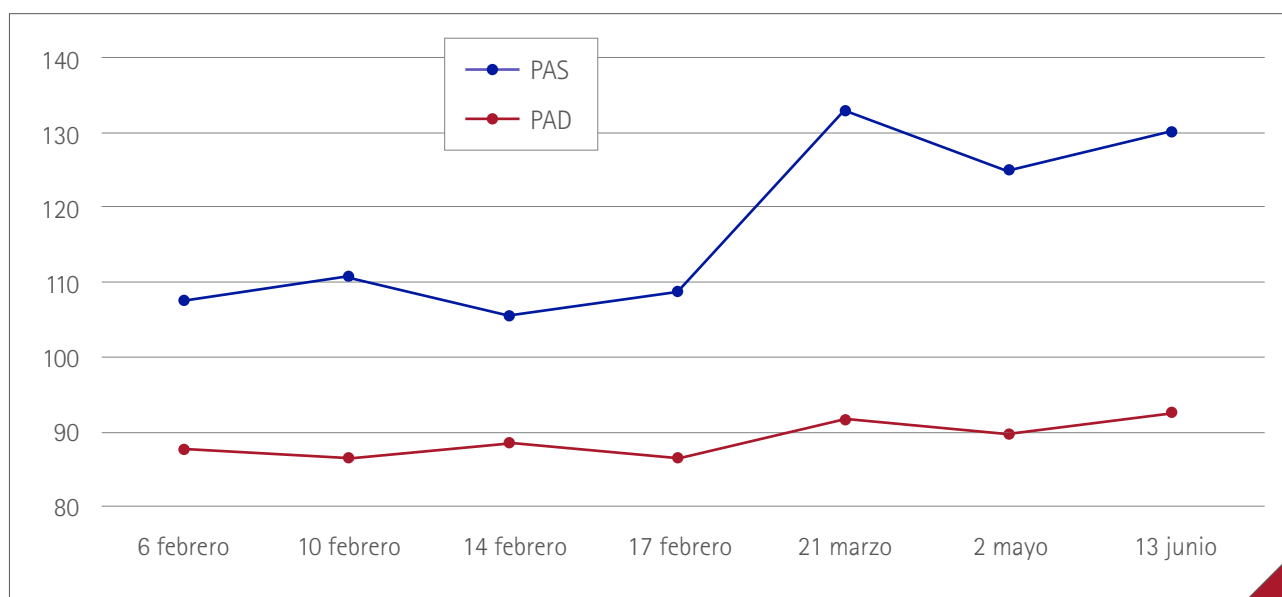


Figura 1 Evolución de los valores de PA

Actualmente, D. continúa incluida en nuestro SFT y sigue utilizando el tratamiento antihipertensivo ajustado, que se muestra efectivo y seguro. El seguimiento de las cifras de presión arterial que realiza la paciente con automediciones se complementa con determinaciones periódicas en nuestra farmacia y en el consultorio médico, evidenciándose un control aceptable de su HTA.

CONCLUSIONES

La inclusión de la paciente en el servicio SFT nos ha permitido detectar y solucionar un RNM de origen multifactorial, estudiando y abordado situaciones tan diversas como la posología inadecuada, la manipulación inapropiada de la forma farmacéutica e interacciones farmacológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bot PLUS 2.0. Base de Datos del Conocimiento Sanitario. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=INICIO>
2. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., & Burnier, M. (2019). Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*, 72(2), 160. Disponible en: <https://www.revvespcardiol.org/es-pdf-S0300893218306791>
3. W. Vongpatanasin. Resistant Hypertension. A Review of Diagnosis and Management. *JAMA* 2014; 311 (21): 2216-24. doi:10.1001/jama.2014.5180
4. Grassi, G., Calhoun, D. A., Mancia, G., & Carey, R. M. (2019). Resistant hypertension management: comparison of the 2017 American and 2018 European high blood pressure guidelines. *Current hypertension reports*, 21(9), 67. doi:10.1007/s11906-019-0974-3
5. Spironolactone and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia. Medicines and Health care Products Regulatory Agency (MHRA). Drug Safety Update 2016; 9 (6): 2. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/spironolactone-and-renin-angiotensin-system-drugs-in-heart-failure-risk-of-potentially-fatal-hyperkalaemia>
6. RS Wedemeyer, H Blume. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014; 37: 201-211. doi:10.1007/s40264-014-0144-0