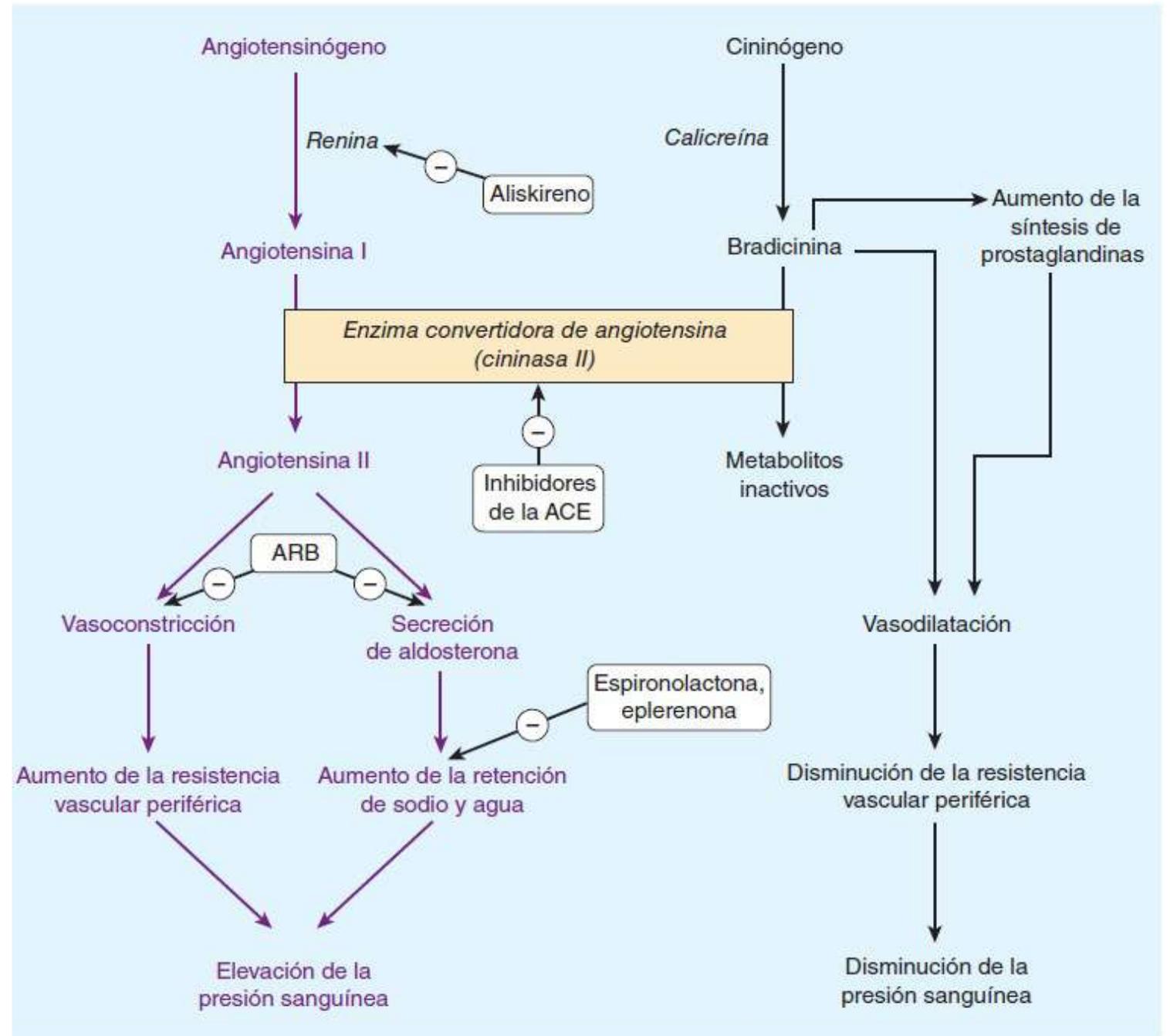


INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA



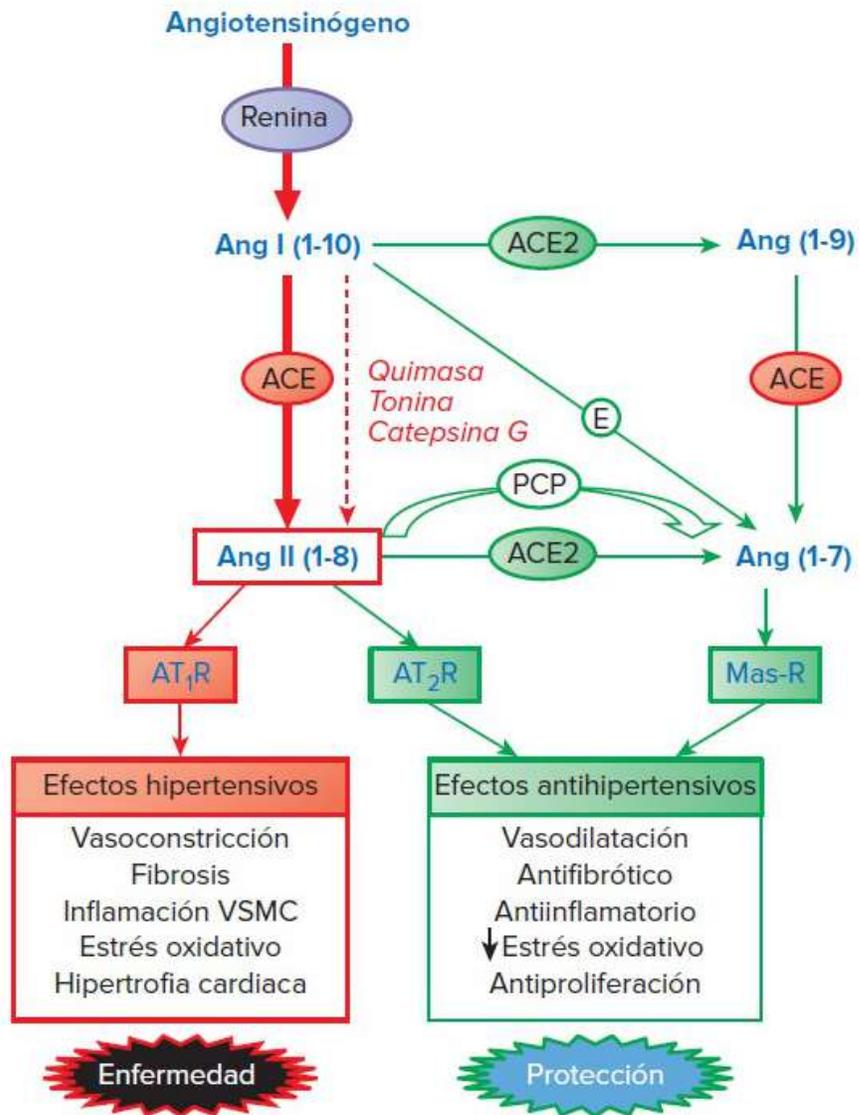


TABLA 26-1 ■ Péptidos del RAS y sus receptores identificados

RECEPTOR	PÉPTIDO RAS	EFECTO
AT ₁	AngII, AngIII, AngA, Ang(1-12)	Vasoconstricción, hipertrofia Fibrosis, nefropatía
AT ₂	AngII, AngIII, Ang(1-7), Ang(1-9), AngA	Vasodilatación, antihipertrofia, antifibros Natriuresis
Mas	Ang(1-7)	Vasodilatación, antihipertrofia, antifibros Natriuresis
MrgD	Alamandina	Vasodilatación, antihipertrofia, antifibros
AT ₄	AngIV, Ang(3-7)	Neuroprotección Cognición Vasodilatación renal Natriuresis
PRR	Prorenina, renina	Hipertrofia, fibrosis Apoptosis

INHIBIDORES DE LA ECA

Todos terminan en **"PRIL"**

Benazepril (Lotensin[®])

Captopril (Capoten[®])

Enalapril (Vasotec[®])

Fosinopril (Monopril[®])

Lisinopril (Prinivil, Zestril[®])

Quinopril (Accupril[®])

Ramipril (Altace[®])

INHIBIDORES DE LA ECA

Elevan los niveles de **bradisinina**, además de reducir los niveles de **Ang II**

- Inhiben a la dipeptidasa de peptidilocinasa (ECA) plasmática
- Inhiben la conversión de Ang I a AngII.....reduce la presión sanguínea y mejora la natriuresis
- Inactiva la bradisinina, un potente vasodilatador que estimula la liberación de óxido nítrico y prostaciclina.
- No producen cambios significativos en el gasto cardíaco y FC
- No causan actividad simpática refleja
- Útiles en HTA, Insuficiencia renal crónica, ICC, después de IAM

INHIBIDORES DE LA ECA

INDICACIONES

- Tratamiento de la **HTA** con renina alta o normal
- **ICC**
- Útiles **después del IAM**
- Puede **prevenir el daño glomerular** en la diabetes
 - Ang II causa daño renal y proteinuria por varios mecanismos interrelacionados
 - Hipertensión glomerular
 - Hipoxia tisular
 - Efectos proinflamatorios y profibróticos
 - Disfunción endotelial

INHIBIDORES DE LA ECA

Efectos Adversos

La insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, insuficiencia cardíaca o agotamiento de volumen

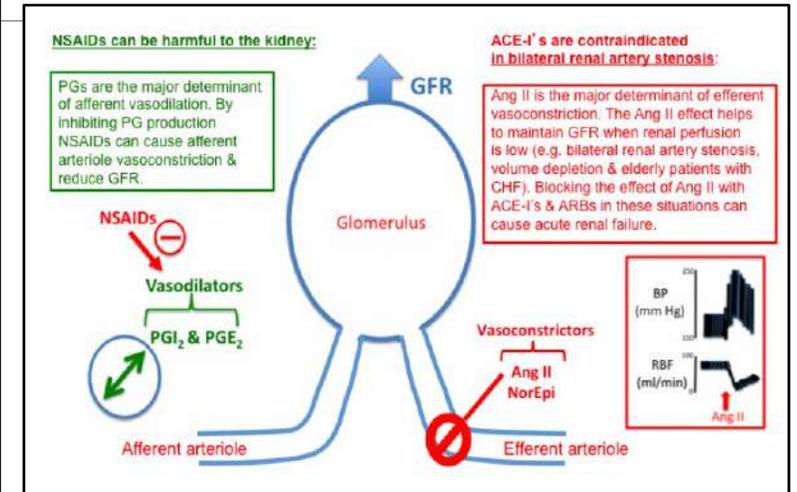
Hiperpotasemia debido a la supresión de la aldosterona.

La tos seca en el 5-20% de los pacientes,

El angioedema 0,1-0,5% de los pacientes

Otros efectos secundarios: **respuesta alérgica** al grupo sulfhidrilo en captopril, una alteración o pérdida del gusto (disgeusia), **erupción cutánea** y glucosuria, **neutropenia**

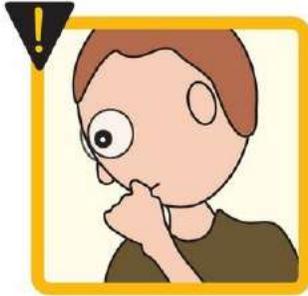
Advertencia : NO UTILIZAR EN EL EMBARAZO
los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar lesiones y muerte al feto en crecimiento. Deben interrumpirse tan pronto como se determine el embarazo



INHIBIDORES DE LA ECA

CAPTOPRIL, ENALAPRIL, RAMIPRIL, LISINOPRIL

Dry cough



Hyperkalemia



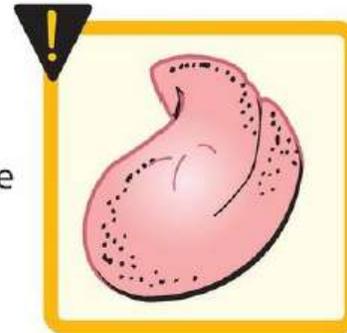
Skin rash



Hypotension



Altered taste



INHIBIDORES DE LA ECA

Interacciones farmacológicas

La combinación con suplementos de potasio o **diuréticos ahorradores de K** puede resultar en hiperpotasemia.

Los AINES pueden afectar el efecto hipotensor al bloquear la vasodilatación mediada por bradicinina.



ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

AT1: losartán y valsartán

- Candesartán
- irbesartán,
- telmisartán,
- olmesartán

SELECTIVOS

- Antagonista de los receptores AT1
- Inhibición más completa de la acción de Ang II
- No tiene efecto sobre el metabolismo de las bradicininas
- Pueden incrementar los niveles de renina
- De utilidad en HTA, nefropatías e ICC
- Renoprotectores en la DMTII

VASODILATADORES

CUADRO 11-3 Mecanismos de acción de los vasodilatadores

Mecanismos	Ejemplos
Liberación de óxido nítrico por el fármaco o el endotelio	Nitroprusiato, hidralazina, nitratos, ¹ histamina, acetilcolina
Disminución del ingreso de calcio	Verapamilo, diltiazem, nifedipina
Hiperpolarización de la membrana del músculo liso por abertura de los conductos del potasio	Minoxidilo, diazóxido
Activación de los receptores de dopamina	Fenoldopam

¹Véase el capítulo 12.

Relajan el músculo liso de las arteriolas y algunos de las vénulas, disminuyendo la resistencia vascular sistémica

NITRATOS: angina de pecho

HIDRALAZINA, MINOXIDILO: vasodilatadores orales

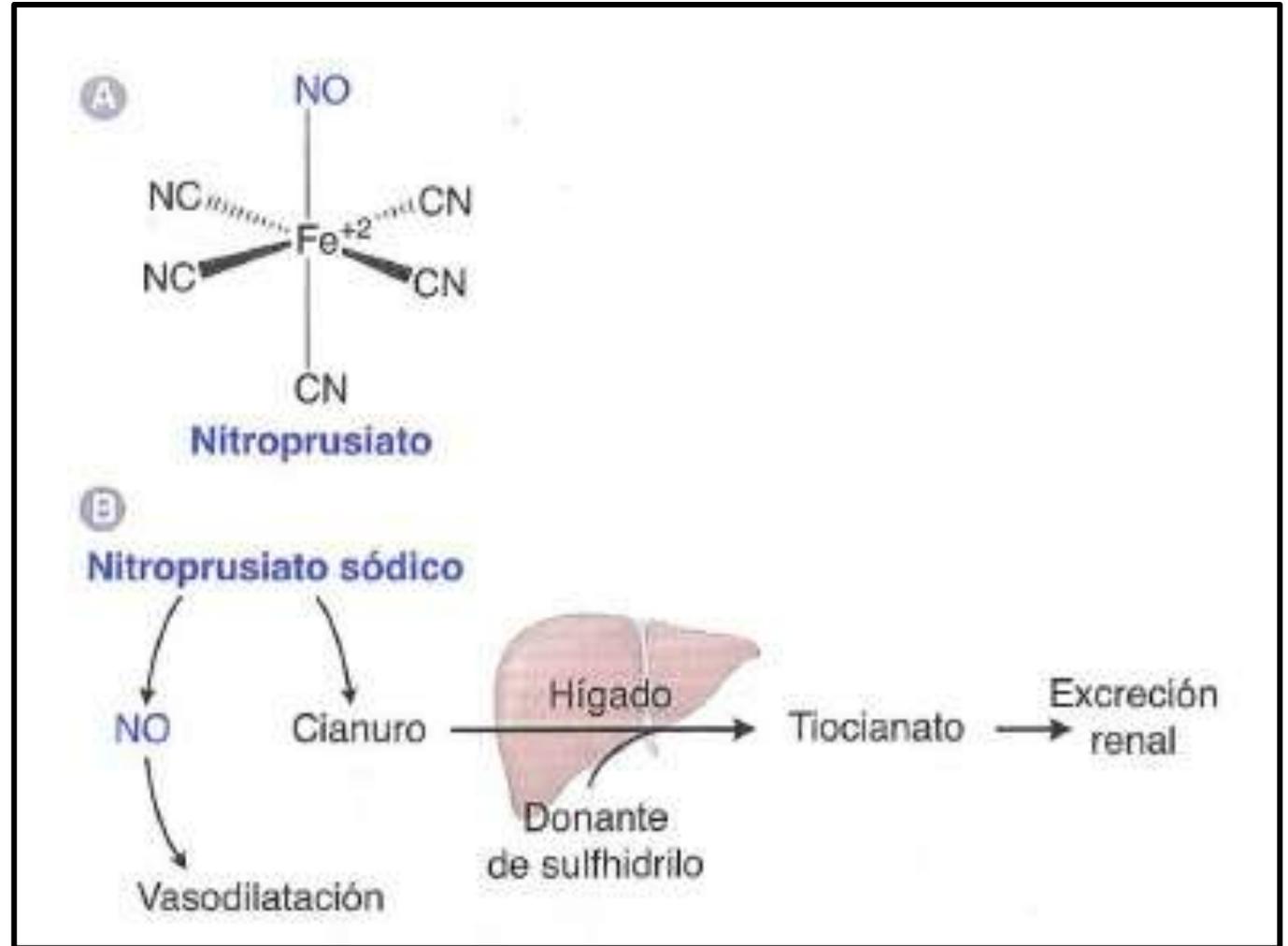
Antagonistas de los canales de calcio: se utilizan oral y parenteral

NITROPRISUATO, DIAZÓXIDO Y FENOLDOPAM: parenterales usados en urgencias hipertensivas

VASODILADORES

NITROPRUSIATO DE SODIO

1 GRUPO NITROSILO
5 GRUPOS CIANURO
FE



NITROPRUSIATO DE SODIO

- Vasodilatador potente de uso parenteral, uso en crisis HTA e ICC
- Dilata los vasos arteriales y venosos, disminuye la RVS y el retorno venoso
- El óxido nítrico estimula la guanilato ciclasa y el aumento de GMP c

Farmacocinética:

- Se degrada con rapidez por la captación en los eritrocitos, el cianuro se degrada a tiocianato, eliminación renal
- Disminuye la TA en forma rápida, sus efectos desaparecen 1 a 10 min después de suspender la administración
- Dosis 0.5ug/kg/min iv (hasta 10) solución acuosa inestable en la luz, se recomienda la monitorización con línea arterial

Toxicidad:

La acumulación de cianuro, acidosis metabólica, arritmias, hipotensión excesiva y muerte

- Antídotos del cianuro: tiosulfato de sodio y hidroxibalamina
- Toxicidad por tiocianato que produce debilidad, desorientación, psicosis, espasmos musculares, convulsiones, hipotiroidismo tardío, metahemoglobinemia.



HIDRALAZINA

- Mecanismo de acción no bien establecido
- **Hiperpolarización de la membrana** por apertura de los canales de K
- Disminución de la liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico
- Produce **vasodilatación arteriolar** pero no de las vénulas
- No es de primera elección en la HTA....dosis frecuentes y taquifilaxia
- Se utiliza en HTA grave

INDICACIONES

- No es de primera elección en la HTA....dosis frecuentes y taquifilaxia
- Se utiliza en HTA grave
 - Hipertensión esencial**
 - La combinación de hidralazina con nitratos es eficaz en la insuficiencia cardíaca .

Farmacocinética

- Buena absorción oral, metabolismo del primer paso, biodisponibilidad 25%
- Degradación por **acetilación** (rápidos y lentos)
- Semivida de 1.5 a 3 h, pero los efectos vasculares persisten por más tiempo
- Dosis 40 a 200 mg/d administradas C/8 a 12 h

Efectos Adversos:

cefalea, anorexia, vómitos, angina, taquicardia

Los acetiladores lentos tienen una incidencia del 10-20% de un **síndrome similar al lupus** reversible

Interacciones farmacológicas:

Los inhibidores de la MAO

Minoxidilo

- Su metabolito activo *sulfato de minoxidilo* produce **apertura de los canales de K**, lo cual estabiliza la membrana en reposo y hace menos posible su contracción
- Produce dilatación de las arteriolas pero no de las venas

Farmacocinética

Buena biodisponibilidad oral, semivida de 4 horas, dosis de 5 a 10 mg/d hasta 40 mg/d,

INDICACIONES

Terapia ambulatoria de **formas resistentes de hipertensión** como reemplazo de la hidralazina
la aplicación de minoxidil tópico en el cuero cabelludo puede **estimular el crecimiento del cabello** en hombres calvos

Efectos Adversos:

cefalea, anorexia, vómitos, angina, taquicardia

Los acetiladores lentos tienen una incidencia del 10-20% de un **síndrome similar al lupus** reversible

Interacciones farmacológicas:

Los inhibidores de la MAO

VASODILATADORES

DIAZÓXIDO

Produce dilatación arteriolar, acción prolongada, administración parenteral

Produce apertura de los canales de K^+ y estabilización del potencial de membrana en el nivel de reposo

Toxicidad:

Hipotensión excesiva, con apoplejía e infarto de miocardio, respuesta simpática

inhibe la secreción de insulina pancreática, produce retención renal de sal y agua.

Farmacocinética:

Químicamente es similar a los diuréticos tiazídicos pero sin efecto diurético

Se une ampliamente a la albúmina, una parte se metaboliza y otra se elimina sin cambios

Semivida de 24 horas, la acción hipotensora dura 4 a 12 horas

Dosis: 50 a 150 mg, se puede repetir cada 5 a 10 min hasta encontrar una TA satisfactoria Disminuir la dosis en ptes hipoalbuminémicos Ins Renal



VASODILATADORES

FENOLDOPAM

Dilatador arteriolar que se utiliza en urgencias hipertensivas y en HTA postoperatoria

Actúa como agonista de los receptores de dopamina D1, lo que produce dilatación arteriolar y natriuresis

Se degrada con rapidez por conjugación, semivida 10 min

Administración IV continua en solución

Dosis inicio 0.1ug/kg/min hasta 1.6 ug/kg/min

Efectos adversos

Taquicardia refleja, cefalea, rubor, aumenta la presión intraocular



ANTAGONISTA DE LOS CONDUCTOS DE CALCIO

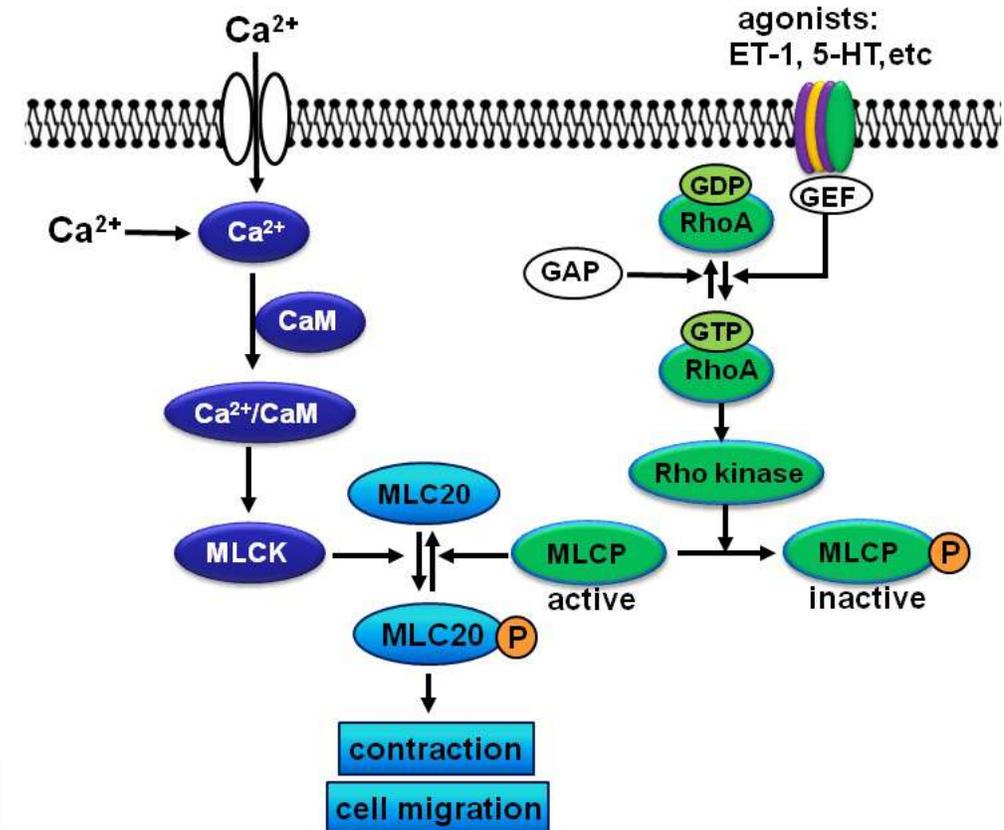
Actúan en las células del músculo liso vascular y en los miocitos cardíacos

Inhiben el flujo de CALCIO a través de los canales L

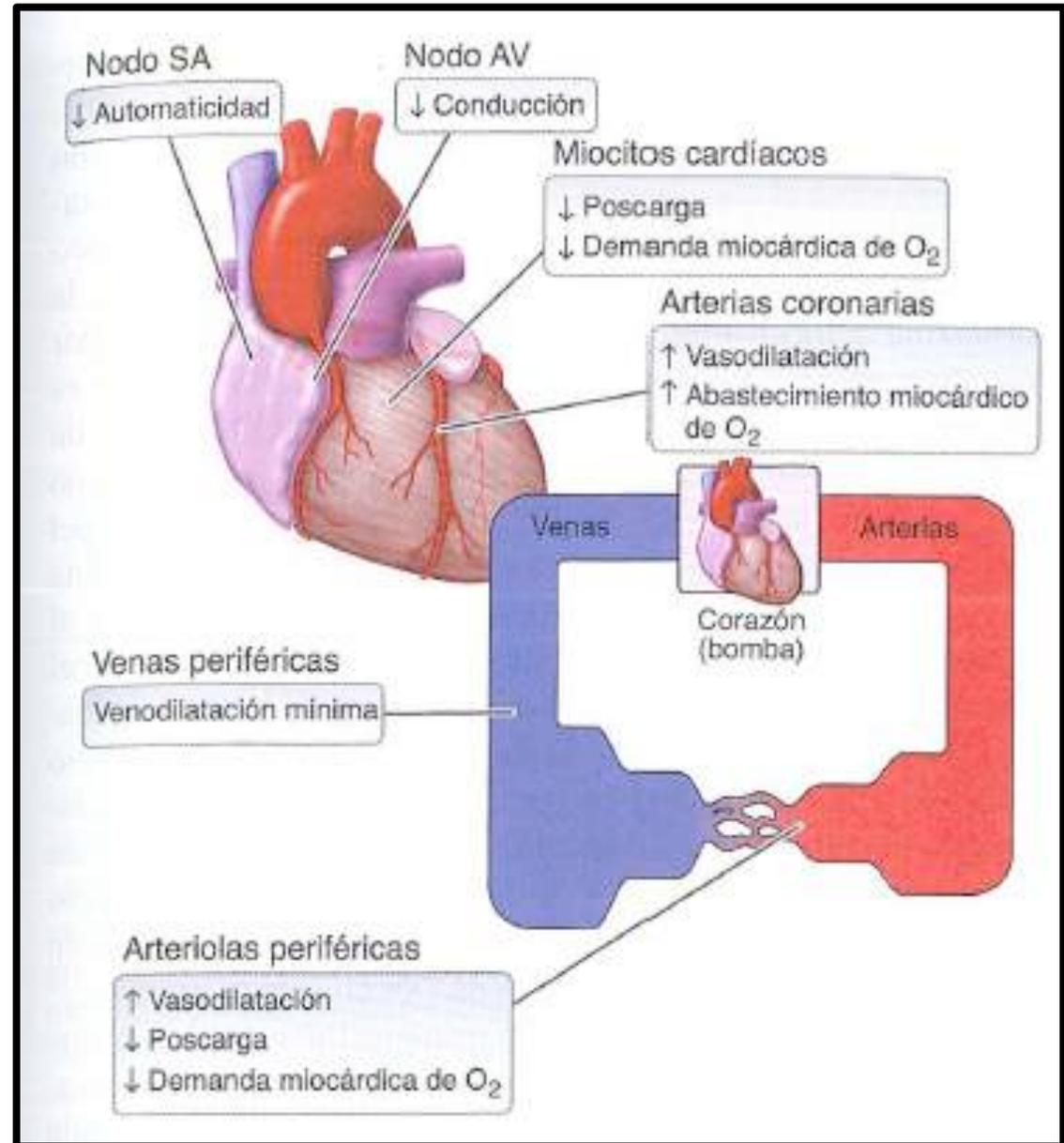
Reduce la actividad de MLCK

Reduce la formación de enlaces cruzados de actina y miosina

Reducen la contracción muscular



ANTAGONISTA DE LOS CONDUCTOS DE CALCIO



ANTAGONISTA DE LOS CONDUCTOS DE CALCIO

❖ FENILALQUILAMINAS **Verapamilo**

❖ BENZOTIACEPINAS **Diltiazem**

❖ DIHIDROPIRIDINAS: **Amlodipina, Felodipina, Isradipina, Nicardipina, Nifedipina, Nisoldipina, Clevidipina**

Dihidropiridínicos

“Más selectivos por el músculo liso vascular con menor efecto depresor cardíaco

La activación simpática refleja mantiene o aumenta el gasto cardíaco



Antagonista de los conductos de calcio

Presentaciones orales

IVdiltiazem, verapamilo, clevidipina

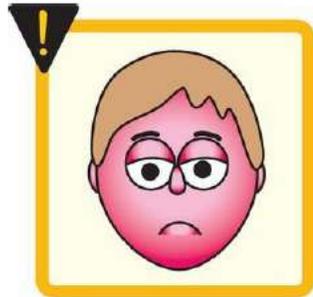
METABOLISMO

- Importante metabolismo de primer paso hepático e intestinal.....biodisponibilidad 10-30%
- Rápido inicio de acción...20 min a 2 horas
- Vida media de eliminación cortas.....2 a 10 horas
- ***Amlodipina: biodisponibilidad 60%; inicio de acción 6 horas, VME 40 horas***
- Eliminación renal
- Eliminación hepática.....diltiazem

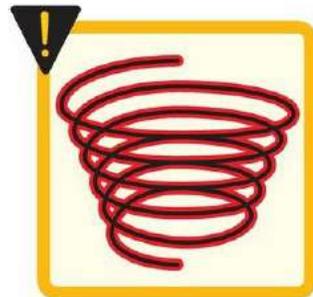
TOXICIDAD

- Cefalea, mareo, aturdimiento, rubor
- Estreñimiento (verapamilo)
- Edema periférico
- No hidropiridinas: bradicardia, bloqueo AV, IC

Antagonista de los conductos de calcio



Flushing



Dizziness



Headache



Hypotension



Peripheral edema

ANTIHIPERTENSIVOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA FUNCIÓN SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

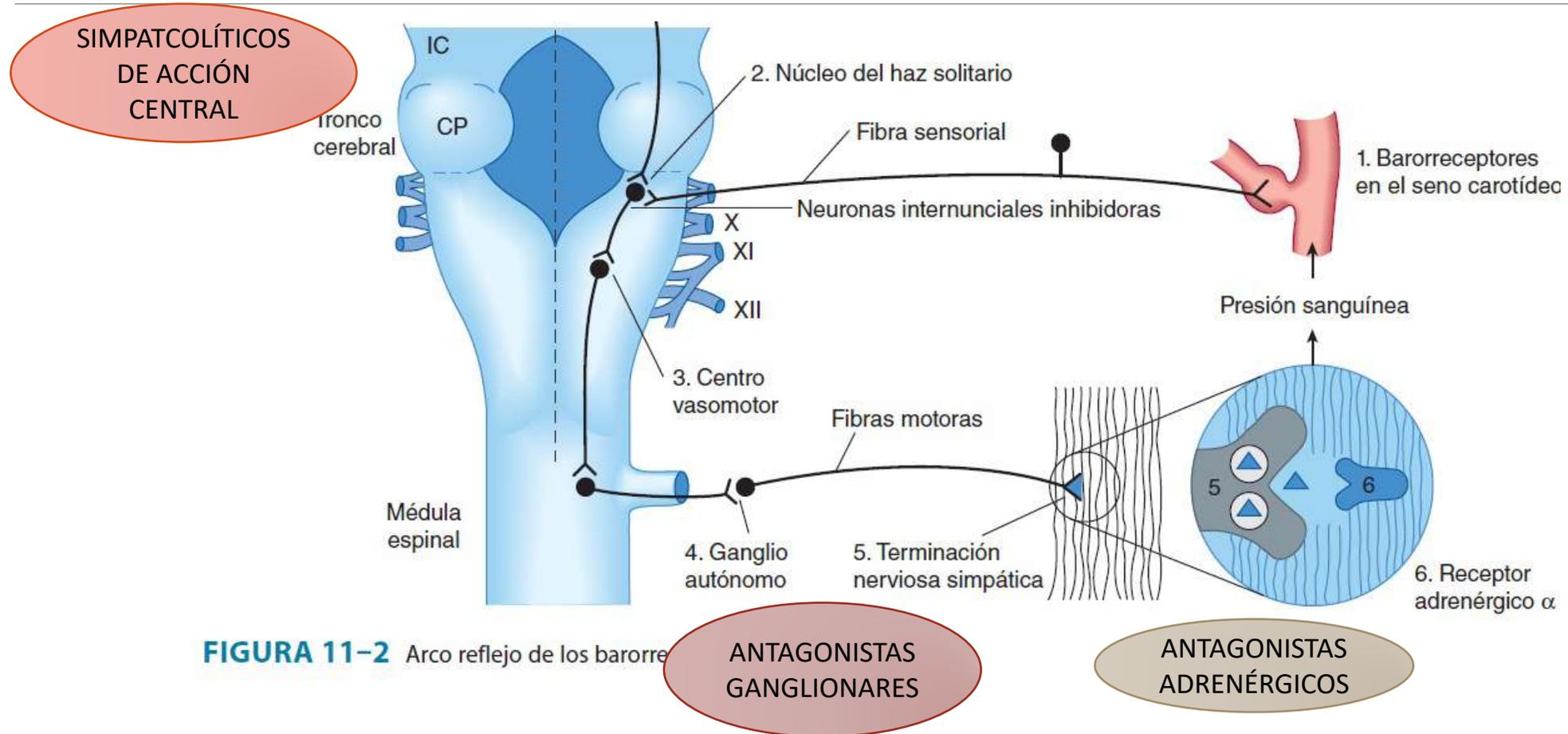


FIGURA 11-2 Arco reflejo de los barorre

ADRENOCEPTORS

α_1

- Vasoconstriction
- Increased peripheral resistance
- Increased blood pressure
- Mydriasis
- Increased closure of internal sphincter of the bladder

α_2

- Inhibition of norepinephrine release
- Inhibition of acetylcholine release
- Inhibition of insulin release

β_1

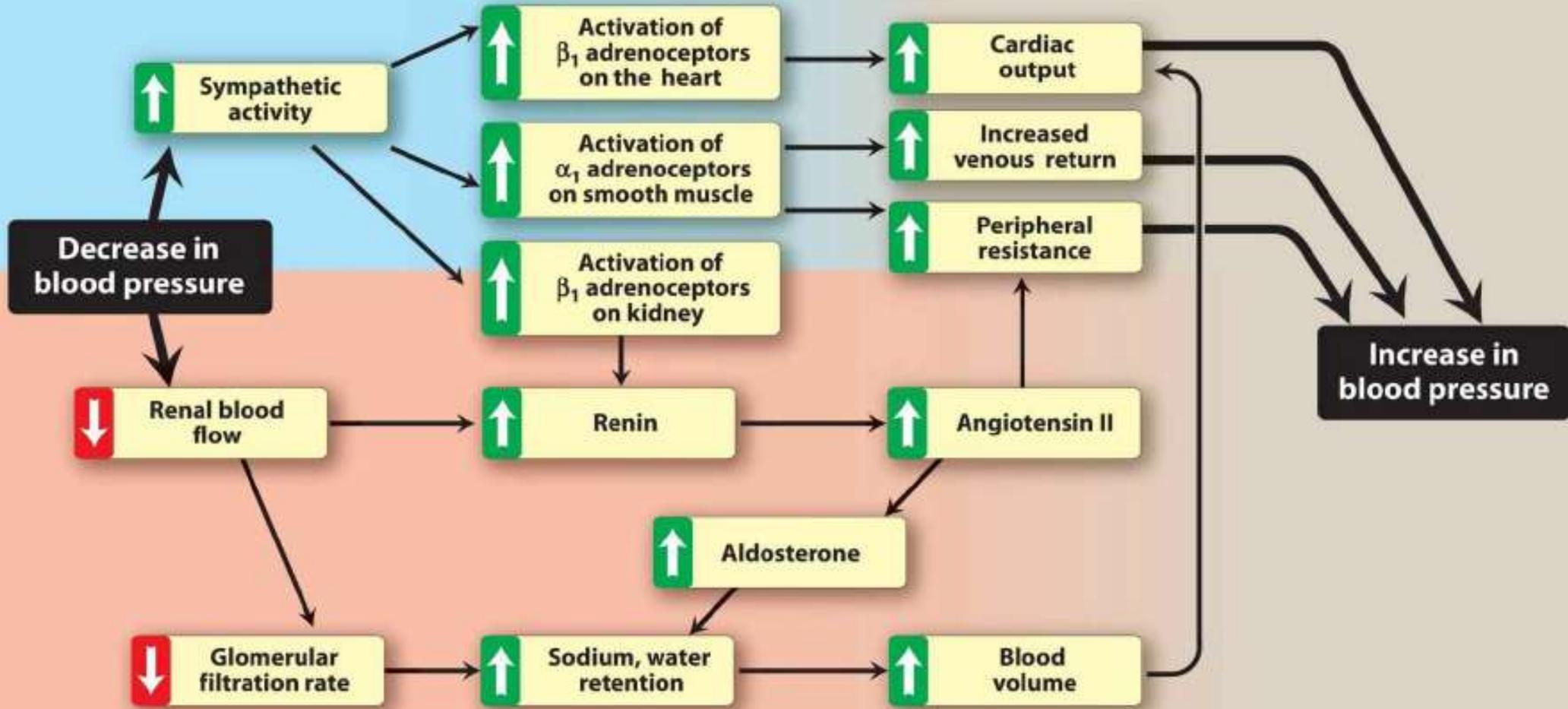
- Tachycardia
- Increased lipolysis
- Increased myocardial contractility
- Increased release of renin

β_2

- Vasodilation
- Slightly decreased peripheral resistance
- Bronchodilation
- Increased muscle and liver glycogenolysis
- Increased release of glucagon
- Relaxed uterine smooth muscle

ADRENORECEPTORES

Response mediated by the sympathetic nervous system



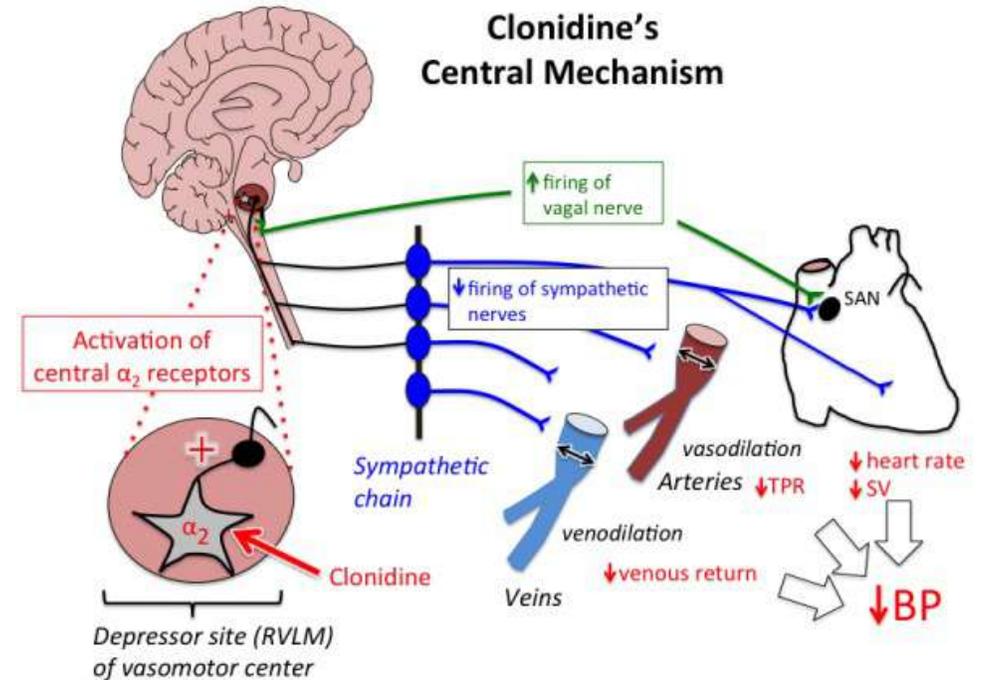
Response mediated by the renin-angiotensin-aldosterone system

ANTIHIPERTENSIVOS

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA FUNCIÓN SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Reducen la emisión simpática desde centros vasomotores en el tronco cerebral

- Metildopa
- Clonidina
- Guanabenz
- Guanfacina



ANTIHIPERTENSIVOS

MODIFICADORES DE LA FUNCIÓN SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Metildopa:

- Tratamiento de la hipertensión durante el embarazo: reemplazo de los inhibidores de la ECA y los ARA

Mecanismo de Acción:

- Se cree que el efecto antihipertensivo de la metildopa se debe a su metabolismo a la **α -metilnorepinefrina**
- **falsa neurotransmisión** (reemplazando la norepinefrina vesicular por α -metilnorepinefrina)
- **la activación de los receptores α_2 presinápticos en el tronco cerebral reduce el flujo de salida simpático,**
- reducción de la actividad de la renina plasmática

Farmacocinética:

- Entra al cerebro a través de un transportador de aminoácidos aromáticos
- Produce un efecto antihipertensivo máximo en 4-6 y persiste por 24 h
- El efecto depende de su metabolito (metilnoradrenalina alfa)

Efectos adversos

- Sedación.....alteración del estado mental, vértigo, signos extrapiramidales
- Galactorrea por aumento de la prolactina, Coombs positivo,
- anemia hemolítica

ANTIHIPERTENSIVOS

MODIFICADORES DE LA FUNCIÓN SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Clonidina

Mecanismo de acción:

- Agonista de los adrenergicos α_2 que produce su principal efecto terapéutico estimulando los receptores α_2 en el tronco encefálico
- Reducción del flujo simpático del sistema nervioso central.
 - disminución de la resistencia periférica total
 - disminución de la resistencia vascular renal
 - reducción de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico
 - Disminución de la presión arterial

Farmacocinética:

- La clonidina **actúa con relativa rapidez** . La presión arterial disminuye entre 30 y 60 minutos después de una dosis oral, y la disminución máxima ocurre entre 2 y 4 horas.

Principales interacciones farmacológicas:

- Puede potenciar los efectos depresores del SNC del alcohol, barbitúricos u otros fármacos sedantes.
- Puede producir bradicardia y deprimir la función del nódulo sinusal en pacientes con digital, bloqueadores de los canales de calcio y betabloqueantes.

Efectos secundarios:

- Sequedad de boca, mareos, estreñimiento.
- Abstinencia:.....crisis hipertensivas

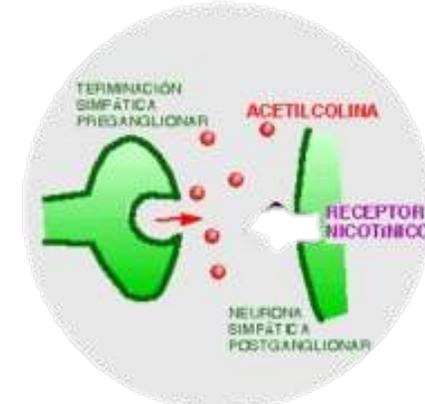
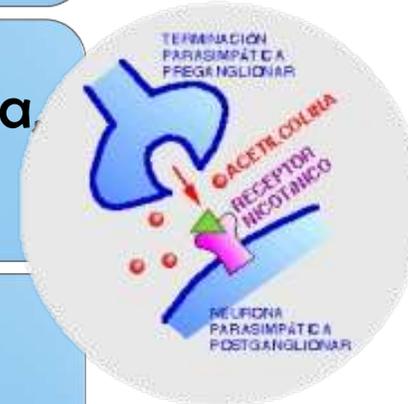
ANTAGONISTAS GANGLIONARES

Antagonizan los receptores autonómicos en neuronas postganglionares simpáticas y parasimpáticas

Simpaticolisis: hipotensión ortostática excesiva y disfunción sexual

Parasimpaticolisis: estreñimiento, retención urinaria, glaucoma, visión borrosa, boca seca, etc

Ya no están disponibles debido a su toxicidad



ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS NEURONALES

Evitan la secreción fisiológica normal de noradrenalina de las neuronas simpáticas postganglionares...”*simpatectomía farmacológica*”

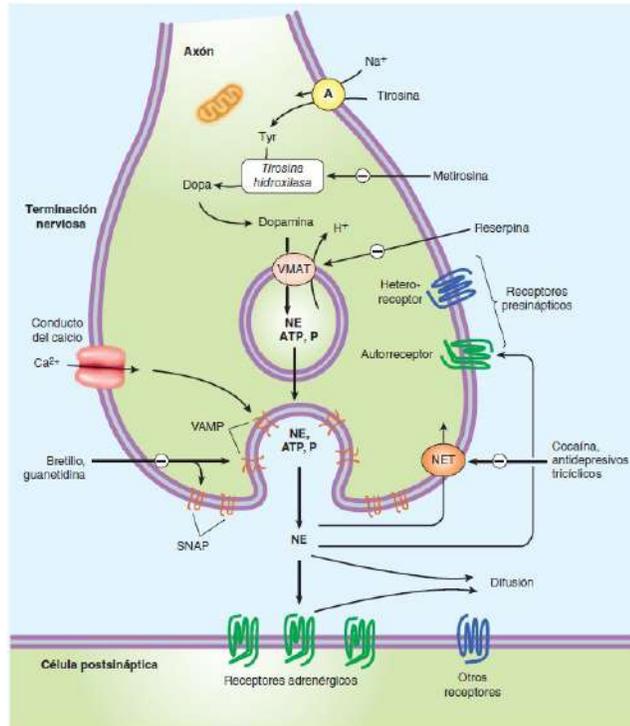
Guanetidina

Guanandrel

Betanidina

Debrisoquin

Reserpina



GUANETIDINA:

Es transportada a través de las membranas de los nervios simpáticos al igual que NA

Sustituye a la NA en las vesículas y se produce un agotamiento de las reservas de NA

Fármacos que compiten con la guanetidina: anfetaminas, antidepresivos, fenotiazinas, fenoxibenzamina

Farmacocinética: semivida prolongada (5 días), máximo efecto en 1 o 2 semanas

Toxicidad: hipotensión postural, eyaculación retrasada o retrógrada, diarrea

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS NEURONALES

Evitan la secreción fisiológica normal de noradrenalina de las neuronas simpáticas postganglionares...” *simpatectomía farmacológica*”

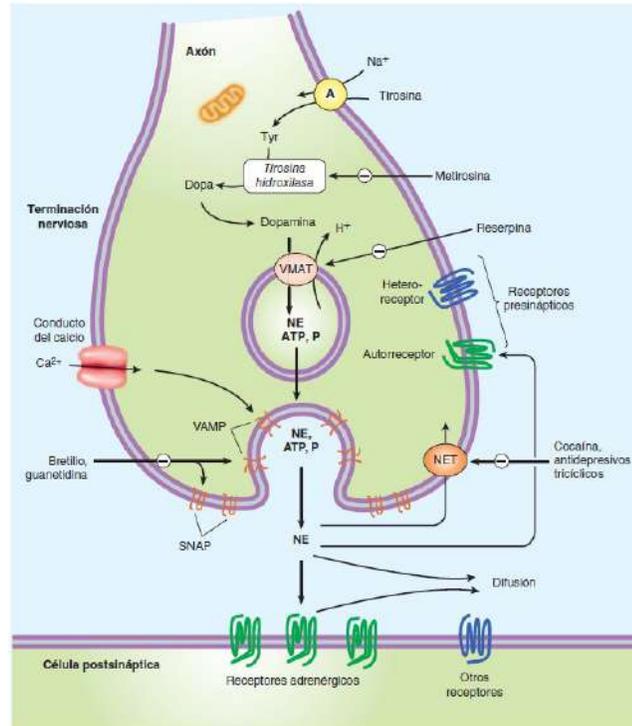
Guanetidina

Guanandrel

Betanidina

Debrisoquin

Reserpina



RESERPINA:

Bloquea la capacidad de captar y almacenar aminas
..interfiere con un transportador, agotamiento de NA,
dopamina, serotonina

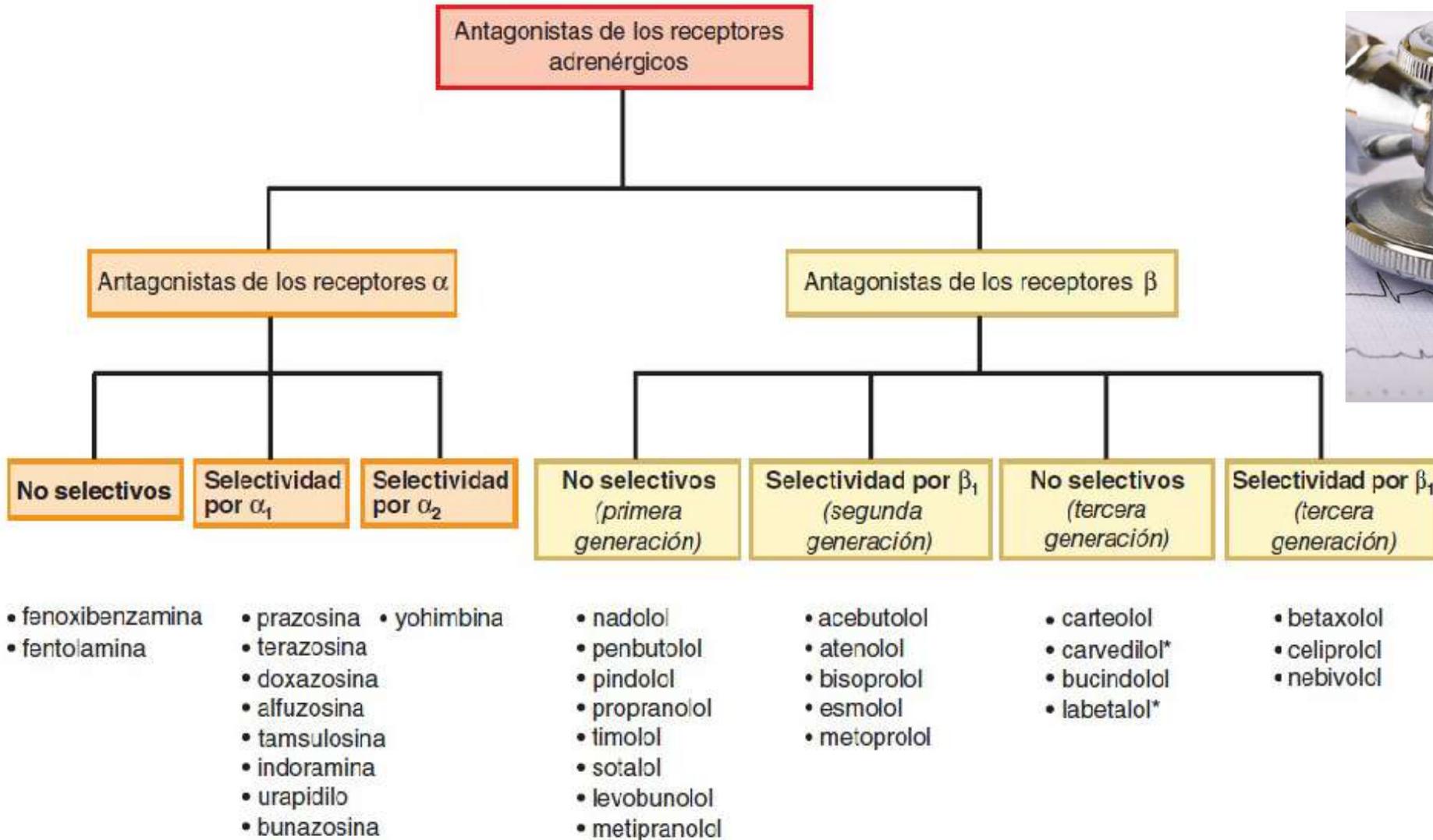
En SNC, SNP, médula suprarrenal

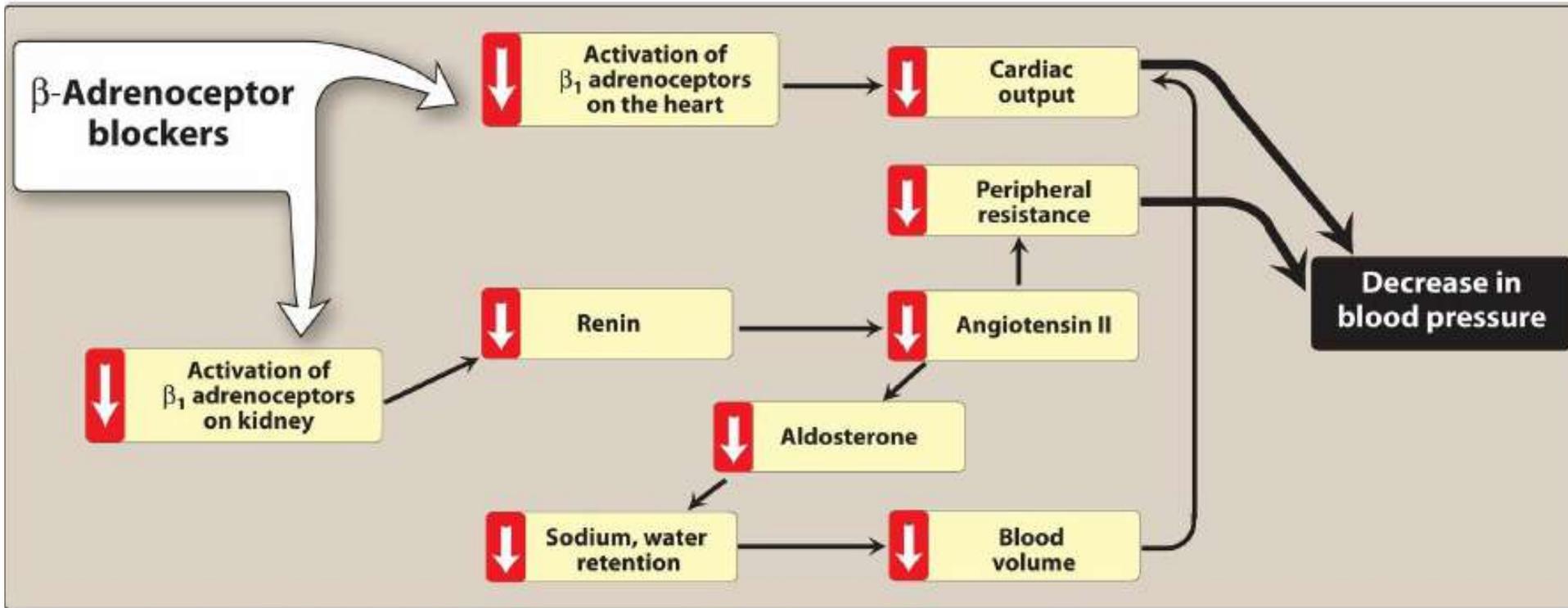
Efectos adversos:

Depende de la dosis

Hipotensión postural, sedación, depresión mental,
parkinsonismo

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS





BETA BLOQUEADORES

BETA BLOQUEADORES

Eficacia en el control de la HTA, cardiopatía isquémica, ICC y algunas arritmias

MECANISMOS DE ACCIÓN

Antagonismo de los receptores Beta 1 cardíacos.....GASTO CARDÍACO

Antagonismo Beta 1 en el complejo yuxtaglomerular.....Renina



Diferencias

- Afinidad por los receptores Beta 1 o beta 2
- Actividad simpaticomimética intrínseca
- Bloqueo de los receptores alfa
- Solubilidad lipídica (penetración en el SNC)
- Capacidad para inducir vasodilatación
- Parámetros farmacocinéticos

TABLA 12-3 ■ Propiedades farmacológicas/farmacocinéticas de agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos β

FÁRMACO	ACTIVIDAD DE ESTABILIZACIÓN DE MEMBRANA	ACTIVIDAD AGONISTA INTRÍNSECA	SOLUBILIDAD DE LÍPIDOS	GRADO DE ABSORCIÓN (%)	DISPONIBILIDAD ORAL (%)	$t_{1/2}$ PLASMÁTICO (HORAS)	ENLACE A PROTEÍNAS (%)
Bloqueadores β clásicos no selectivos: primera generación							
Nadolol	0	0	Baja	30	30-50	20-24	30
Penbutolol	0	+	Alta	~100	~100	~5	80-98
Pindolol	+	+++	Baja	>95	~100	3-4	40
Propranolol	++	0	Alta	<90	30	3-5	90
Timolol	0	0	Baja a moderada	90	75	4	<10
Bloqueadores con selectividad por β_1: segunda generación							
Acebutolol	+	+	Baja	90	20-60	3-4	26
Atenolol	0	0	Baja	90	50-60	6-7	6-16
Bisoprolol	0	0	Baja	≤90	80	9-12	~30
Esmolol	0	0	Baja	NA	NA	0.15	55
Metoprolol	+ ^a	0	Moderada	~100	40-50	3-7	12
Bloqueadores β no selectivos con acciones adicionales: tercera generación							
Carteolol	0	++	Baja	85	85	6	23-30
Carvedilol	++	0	Moderada	>90	~30	7-10	98
Labetalol	+	+	Baja	>90	~33	3-4	~50
Bloqueadores con selectividad por β_1 con acciones adicionales: tercera generación							
Betaxolol	+	0	Moderada	>90	~80	15	50
Celiprolol	0	+	Baja	~74	30-70	5	4-5
Nebivolol	0	0	Baja	NA	NA	11-30	98

^a Detectable sólo en dosis mucho mayor que la requerida para el bloqueo β .

BETABLOQUEADORES

EFFECTOS ADVERSOS

Sistema Cardiovascular

- Bradicardia, bradiarritmias.....precaución ICC, angina

Función pulmonar

- Bloqueo de los receptores beta 2.....broncoconstricción

SNC

- Fatiga, alteraciones del sueño, insomnio, pesadillas, depresión

Metabolismo

- Hipoglicemia.....precaución diabetes

Función sexual y reproducción

- Disfunción sexual en hombres; no se ha probado su seguridad en el embarazo



Hypotension



Fatigue



Bradycardia



Insomnia



Sexual dysfunction

BETABLOQUEADORES

Propranolol:

No disminuye la presión arterial si esta es normal, si la disminuye en hipertensos

Útiles en el tratamiento de la HTA leve a moderada, no produce hipotensión postural

Antagonista beta no selectivo, reduce el gasto cardíaco o la RVP

Inhibe la estimulación de la producción de renina por las catecolaminas (beta 1)

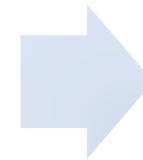
La bradicardia en reposo y la disminución de la FC durante el ejercicio son indicios del efecto antagónico B

BETABLOQUEADORES

METOPROLOL Y ATENOLOL
Son los betabloqueadores más utilizados en HTA



El metoprolol es equipotente al propranolol para antagonizar los receptores beta1 pero es menos potente para los beta 2
Tiene relativa cardioselectividad
Tiene efecto del primer paso importante con una semivida de 4 a 6/H, también hay preparados de liberación prolongada 12h.



El atenolol se excreta sin degradarse en la orina con una semivida de 6 horas
La dosis habitual de atenolol es de 50 a 100 mg /día
Menos eficaz que el metoprolol



BETABLOQUEADORES

NADOLOL, CARTEOLOL, BETAXOLOL Y BISOPROLOL

Nadolol y carteolol...antagonistas no selectivos de los receptores beta
Nadolol 40 mg/d, carteolol 2.5 mg/d
El betaxolol y bisoprolol son antagonistas selectivos Beta 1
Betaxolol 10 mg/d, Bisoprolol 5 mg/d



PINDOLOL, ACEBUTOLOL, PENBUTOLOL

- Antagonistas parciales....Beta con alguna actividad intrínseca simpaticomimética principalmente en los receptores beta2
- Pindolol 10 mg/d, Acebutolol 400 mg/d, penbutolol 20 mg/d



BETABLOQUEADORES

Labetalol...Efectos antagonistas beta y alfa 3:1

- Disminuye la presión arterial por vasodilatación sin alteración significativa del gasto cardíaco o FC
- Útil en feocromocitoma y urgencias hipertensivas
- Dosis 200 a 2400 mg/día..... 20 a 80 mg en urgencias

Carvedilol.. Antagonismo alfa y beta

Nevibolol.. Antagonista selectivo Beta 1. Produce también vasodilatación por una mayor secreción de óxido nítrico

Se degrada ampliamente a metabolitos activos

Esmolol...Antagonista selectivo Beta1...se degrada mediante hidrólisis por las esterasas eritrocitarias

Semivida breve (9 a 10 min).... Se administra en infusión intravenosa continua

Dosis de carga % 0.5 a 1 mg/kg.....seguido de infusión constante 50 a 150 ug/kg/min.....se aumenta la dosis cada 5 min hasta 300 ug/kg/min

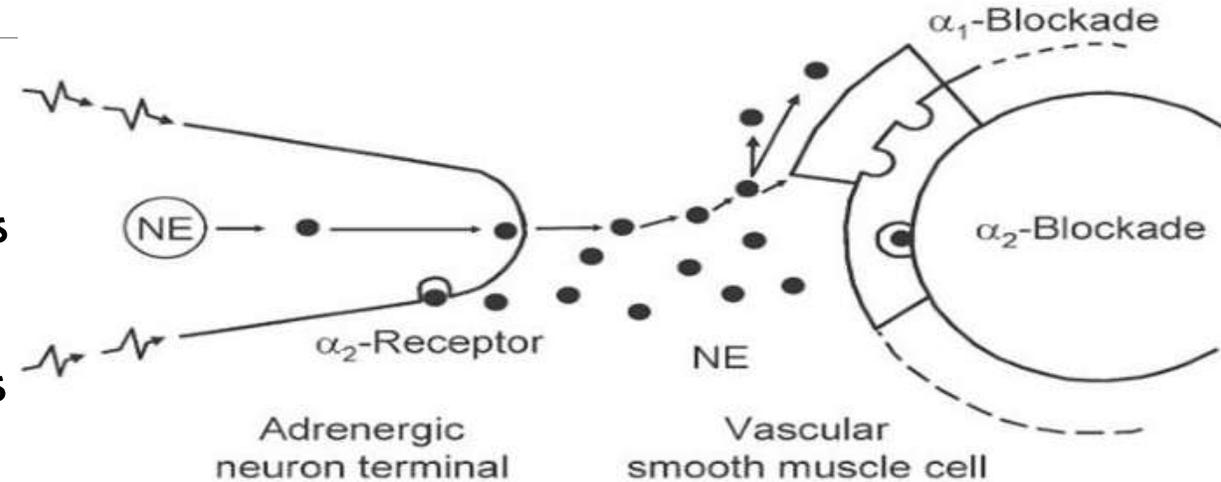
Útil en el tratamiento de HTA transoperatoria y postoperatoria y en crisis de HTA principalmente con taquicardia

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA 1

PRAZOSINA, TERAZOSINA, DOXAZOSINA

MECANISMOS DE ACCIÓN:

- Bloqueo selectivo de los receptores alfa 1 en arteriolas y vénulas
- Se produce una retroalimentación negativa de noradrenalina hacia los receptores alfa 2 presinápticos
- Disminución de la TA por dilatación de los vasos sanguíneos de resistencia y capacitancia
- Retención de sal y agua Más eficaces cuando se administran con un diurético y un beta bloqueador
- Muy útil en pacientes con hiperplasia prostática



ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA 1

PRAZOSINA, TERAZOSINA, DOXAZOSINA

FARMACOCINÉTICA

- Prazosina: buena biodisponibilidad oral, semivida de 3-4 horas, dosis inicial 3 mg/d
- Terazosina: poco metabolismo del primer paso, semivida de 12 horas, dosis 5 a 20 mg/d una vez al día
- Doxazosina: biodisponibilidad intermedia, semivida de 22 horas, se administra 1 vez al día ... dosis de inicio de 1 mg/d y se aumenta hasta 4 mg/d o más

Administración

- Todos estos fármacos se administran al acostarse..... hipotensión postural... Primera dosis

Toxicidad

- Mareo, palpitaciones, cefalea, laxitud, alteraciones de pruebas reumáticas.

