



Programa de Farmacología Molecular y Clínica
Facultad de Medicina

ANTAGONISTAS DEL CALCIO,
NITRATOS Y
VASODILADORES DIRECTOS

Prof. Miguel A. Morales S.
mmorales@med.uchile.cl

Mecanismos de acción de los vasodiladores

MECANISMOS	EJEMPLOS
Liberación de NO por el fármaco o el endotelio	Nitroprusiato, hidralazina, nitratos, histamina, acetilcolina
Disminución entrada de Ca ⁺⁺	Verapamil, diltiazem, nifedipina
Hiperpolarización de la membrana del MLV por apertura de canales de K ⁺	Minoxidil, diazóxido
Activación receptores Dopamina	Fenoldopam

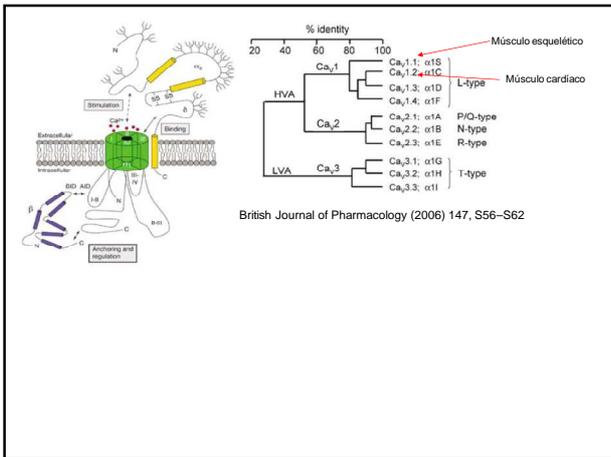


Tabla 37-1. Clasificación y ubicación celular de canales de calcio dependientes del voltaje

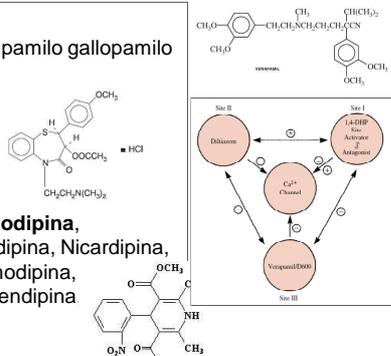
	Tipo	Ubicación	Farmacología
Umbral bajo (LVA)	T	Neuronas centrales y sensoriales (+++), células musculares (+++), fibroblastos (+++), glia y células secretoras (++)	Ni ²⁺ , amilorida y Cd ²⁺ (débilmente)
Umbral alto (HVA)	L (alpha _{1c} , alpha _{1d} y alpha _{1f})	Músculo (+++), glia y células secretoras, neuronas centrales y sensoriales (++) y células cromafines (++)	Dihidropiridinas, verapamilo, diltiazem y Cd ²⁺
	N(alpha _{1b})	Neuronas simpáticas (+++), neuronas sensoriales (+++), neuronas centrales (++) y células secretoras (++) y células cromafines (++)	alpha-Conotoxina GVIA, omega-conotoxina MVIIA, omega-conotoxina MVIIIC y Cd ²⁺
	P(alpha _{1a})	Neuronas centrales (+++), neuronas sensoriales (+), células secretoras (++) y células cromafines (++)	alpha-Agatoxina IVA, omega-conotoxina MVIIIC y Cd ²⁺
	Q(alpha _{1g})	Neuronas centrales (++) y células cromafines bovinas (++)	omega-Conotoxina MVIIIC, omega-agatoxina IVA (débilmente) y Cd ²⁺
	R(?)	Neuronas centrales (++)	Cd ²⁺ y Ni ²⁺ (débilmente)

En parentesis se identifica la subunidad alpha₁ donada correspondiente al subtipo de canal caracterizado funcional y farmacológicamente.

J. Florez, Farmacología Humana

Antagonistas de Ca⁺⁺: Clasificación

- ◆ Fenilalquilaminas:
Verapamilo, anipamilo gallopamilo
- ◆ Benzotiazepinas:
Diltiazem
- ◆ Dihidropiridinas:
Nifedipina, Amlodipina, Felodipina, Isradipina, Nocardipina, Niguldipina, Nimodipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Teludipina



Antagonistas de Ca⁺⁺:
Acciones Farmacológicas

- ◆ Acciones
 - ◆ Disminuyen el ingreso de calcio extracelular
 - ◆ Limitan la concentración intracelular de calcio
- ◆ Consecuencias
 - ◆ ↓ dromotropismo
 - ◆ ↓ cronotropismo
 - ◆ ↓ inotropismo
 - ◆ Relajación del músculo liso arterial

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE ANTAGONISTAS DEL CALCIO

	Nifedipina	Diltiazem	Verapamilo
PAM	-	-	-
Vasodilatación arterial	+++	++	++
Frecuencia Sinusal	++*	-	-
Inotropismo	0/+*	0	0/-
Vasodilatación Coronaria	+++	+++	++
Flujo sanguíneo	+++	+++	++
Conducción A-V	0	-	--

+ Aumento; - disminución; 0 efecto no significativo
*: Respuesta refleja

Efectos observados en la terapia de la hipertensión o de la angina

Adaptado de: Pharmacy and Modern Pharmacology with Clinical Applications
Sexta Edición, Craig & Stitzel, 2003

Antagonistas del Calcio: Selectividad vascular frente a cardíaca

Fármaco	Contractilidad	Frecuencia cardíaca	Selectividad vasos/corazón
Verapamilo	↓↓↓	↓↓↓	1
Diltiazem	↓↓↓	↓↓↓	1
Nifedipino ^a	↓	↑↑	10
Amlodipino	---	---	10
Nitrendipino	↓	↑	100
Nicardipino	---	↑	100
Isradipino	---	---	100
Felodipino	---	---	100
Nisoldipino	---	---	1.000

J. Florez, Farmacología Humana

Los antagonistas de calcio presentan:

- Uso-Dependencia (verapamilo-diltiazem)
- Voltaje-dependencia (potenciales mas despolarizados)

Vasodilatación arterial selectiva

arteriales >> venosos

Selectividad tisular

Arterias coronarias, musc. esquelético > renales, GI, cerebrales

Además provocan:

- Taquicardia refleja (Dihidropiridinas)
- Efectos cardíacos directos: dromotropismo (-)
cronotropismo (-)
inotropismo (-)

Parámetros farmacocinéticos más importantes de algunos antagonistas del calcio

	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Semivida de eliminación (h)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Excreción urinaria sin metabolizar (%)	Intervalo normal de dosificación (h)
Nifedipino	50	96	0,78	1,8	7,0	0	8
Verapamilo	oral: 22 sublingual: 35	90	5	4,0	15 ^{a,b}	< 3	8
Diltiazem	44	78	3,1	3,7	12	< 4	6-8
Amlodipino	74	93	16	39	5,9	10	24
Felodipino	15	99,6	10 ^b	14 ^a	12	< 1	24
Nicardipino	18	98-99,5	1,1	1,3	10,4	< 1	8
Nimodipino	10	98	1,7	1,1	19	< 1	4-8
Nitrendipino	11	98	3,8	4	21	< 1	12-24

J. Florez, Farmacología Humana

ANTAGONISTAS DE Ca⁺⁺:

Usos e Indicaciones

- ◆ Hipertensión arterial
- ◆ Arritmias
Taquicardia supraventricular
- ◆ Anginas (Enfermedad isquémica cardíaca)

REACCIONES ADVERSAS MAS IMPORTANTES DE ALGUNOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO (%)

	Erojecimiento facial	Cefaleas	Taquicardia	Malestar y mareos	Estreñimiento	Edema maleolar	Provocación de angina
Nifedipino (liberación rápida)	6-25	7-34	Bajo-25	3-12	0	1-8	Bajo-14
Nifedipino (liberación lenta)	0	16 ^a	0	4	3	10-30	0
Verapamilo	6-7	6	0	7	34	6	0
Diltiazem	0,3	4-9	0	6-7	4	6-10	0
Amlodipino	2	< Placebo	0	5	0	10	0
Felodipino (liberación lenta)	4-8	11-19 ^a	1-2	6	0	14-36	0

^a 10 % con placebo.
^b 12 % con placebo.



VASODILADORES

Antagonistas de canales de calcio ✓

Nitratos orgánicos

Vasodilatadores directos

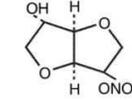
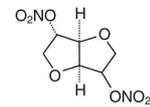
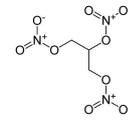
NITRATOS ORGANICOS

Nitroglicerina

Dinitrato de Isosorbide

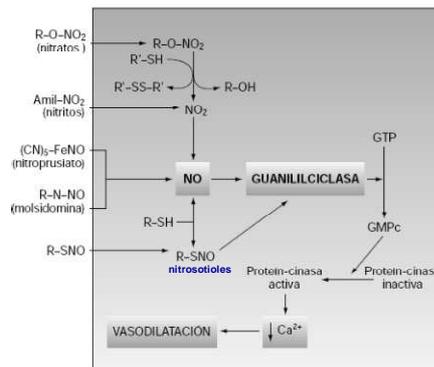
5 – Mononitrato de isosorbide

Nitroprusiato de Sodio



Nitratos Orgánicos: Mecanismo

- ◆ Liberan **óxido nítrico (NO)** por acción enzimática y oxidación de grupos -SH
 - ◆ Nitroglicerina
 - ◆ Dinitrato de isosorbide
 - ◆ Mononitrato de isosorbide
- ◆ Libera **óxido nítrico** por acción no enzimática
 - ◆ Nitroprusiato de sodio



J. Florez, Farmacología Humana

Nitratos Orgánicos:

Acciones Farmacológicas

- ◆ Acción del óxido nítrico
 - ◆ Estimulación de Guanilato Ciclasa
 - ◆ Producción de GMPc
 - ◆ Disminución Ca⁺⁺ intracelular
- ◆ Tejidos Afectados:
 - ◆ Músculo liso arterial y venoso, y plaquetas

Nitratos Orgánicos: Usos y efectos buscados

Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Coronaria

- ◆ **Venodilatación** (Dosis bajas)
 - ◆ Disminuye:
 - ◆ Retorno venoso
 - ◆ Presión de llenado ventricular
 - ◆ Tamaño de ventrículo izquierdo
 - ◆ Tensión de la pared ventricular
 - ◆ Consumo de oxígeno
- ◆ **Vasodilatación coronaria**
 - ◆ Mejora función del endotelio dañado
 - ◆ Dilatación de colaterales

ACCIONES CARDIOVASCULARES PRIMARIAS DE NITROVASODILADORES

Vasculatura sistémica

- Vasodilatación (dilatación venosa > dilatación arterial)
- Reducen presión venosa
- Reducen presión arterial (efecto ligero)

Cardíacos

- Reducen precarga y postcarga
- Disminuyen demanda de O₂

Coronarios

- Impiden/reverten vasoespasmo
- Vasodilatación (primariamente vasos epicárdicos)
- Mejoran perfusión subendocardial
- Aumentan la entrega de oxígeno

Nitratos Orgánicos: Farmacocinética

Vía de administración	Nitroglicerina		Dinitrato de isosorbide		5-Mononitrato de isosorbide
	Sublingual	Oral	Sublingual	Oral	Oral
Biodisponibilidad	30 – 50%	20%	45 – 60%	22%	100%
Vida media	1 – 4 min	–	60 min	4 hrs	5 – 6 hrs
Inicio de acción (minutos)	2 – 5	2 – 5	5 – 20	15 – 45	30 – 60
Duración efectiva de la acción	20 – 30 min	30 – 300 min	60 – 120 min	2 – 6 hrs	3 – 6 hrs
Metabolitos activos	si		si		no

Nitroglicerina i.v. 5mcg/min; incrementada cada 3 a 5 min hasta 20mcg/min
Inicio: 2-5 min; duración: 5 a 10 min; t1/2: 1-3 min

Nitroprusiato de Sodio (Uso Parenteral):

Características

- ♦ Complejo de ferrocianuro y una molécula de NO
- ♦ Efecto vasodilatador mixto (arterial y venoso)
- ♦ Liberación no enzimática de Óxido Nítrico
 - ♦ Afecta microvasculatura coronaria
 - ♦ Fenómeno de robo coronario



Mecanismo de acción:

Activa Guanilato ciclasa vascular,
Provoca desfosforilación de la miosina

Dosis: 0,3-0,5 µcg/kg/min;
Incrementos de 0,5 µcg/kg/min
Inicio: < 1 minuto
Duración: 2 a 3 minutos

Nitroprusiato de Sodio:

Farmacocinética

- ♦ Vida media muy corta
 - ♦ Efecto dosificable y fácilmente titulable
- ♦ Fotosensible: No exponer a la luz
- ♦ Libera cianuro por su metabolismo
 - ♦ No es tóxico a las concentraciones empleadas
 - ♦ Se convierte en tiocianato que es poco tóxico (Antídotos: Tiosulfato; Vitamina B12a hidroxocobalamina)
 - ♦ No usar por más de 48 horas

Nitroprusiato de Sodio

USOS

- ♦ Unidad de cuidados intensivos
- Hipertensión arterial severa
- Edema agudo de pulmón

CONTRAINDICACIONES

- Infarto agudo del miocardio sin falla cardíaca
 - Hipotensión
 - Falla renal

Nitratos Orgánicos:

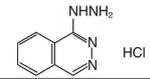
REACCIONES ADVERSAS

- ♦ Cefalea
Desaparece con el tiempo o con aspirina
- ♦ Metahemoglobinemia (nitroglicerina, X terapia prolongada)
- ♦ Hipotensión ortostática por arteriodilatación a dosis altas
- ♦ Náuseas
- ♦ Fenómeno de rebote por suspensión abrupta de infusión continua
- ♦ Erupciones cutáneas

VASODILADORES DIRECTOS

Hidralazina
Diazóxido
Minoxidil

HIDRALAZINA:

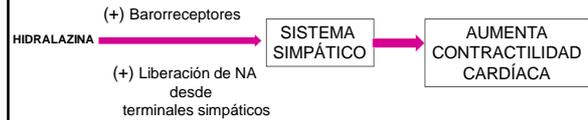


Farmacodinamia

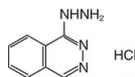
Inhibe salida de Ca^{++} desde el Retículo Sarcoplásmico
Semejante a Nitratos orgánicos, (selectivo por las arteriolas)

Efecto vasodilatador **arteriolar** directo

- ◆ No afecta coronarias
- ◆ No afecta venas



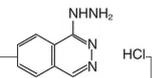
HIDRALAZINA: Acciones Farmacológicas



- ◆ Disminución resistencia vascular
- ◆ En insuficiencia cardiaca (a dosis bajas)
 - ◆ Disminución de la postcarga
 - ◆ Disminución resistencia pulmonar
 - ◆ Disminución resistencia renal
 - ◆ Aumento flujo sanguíneo renal
- ◆ Desencadena reflejos simpáticos compensatorios
 - ◆ Estímulo barorreflejo
 - ◆ Liberación de renina
 - ◆ Retención de agua y sodio

Lechos Cerebral
Coronario, Renal,
y esplácnico
mas que en músculo
esquelético o en la piel.

HIDRALAZINA:



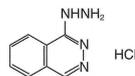
Usos e Indicaciones

- ◆ Hipertensión (No como monoterapia largo plazo)
- ◆ Crisis hipertensivas
- ◆ Hipertensión asociada a pre-eclampsia
Labetalol es alternativa
- ◆ Insuficiencia cardiaca congestiva
Mayor eficacia combinado con nitratos
Mejor IECAs

Contraindicación:

Pacientes con aneurisma disecante de la aorta
Hipertensos con arteriopatía coronaria
Hipertensos mayores de 40 años

HIDRALAZINA: Farmacocinética



- ◆ Administración : oral; i.v.; i.m.
- ◆ Biodisponibilidad oral 40%
- ◆ Unión a proteínas 90%
- ◆ $T_{1/2} = 1,5$ h
- ◆ Inicio del efecto: (i.v.) : 10 a 20 min
- ◆ Duración de efecto > 12 h
(metabolitos, unión a la pared arteriolar, efecto sostenido sobre el EDRF)
- ◆ Metabolismo hepático por acetilación (polimorfismo)
(N-acetiltransferasa: acetiladores rápidos y lentos)

HIDRALAZINA: Reacciones Adversas

- Taquicardia, palpitaciones, aumento del gasto cardíaco, aumento del volumen circulante, angina por robo coronario
- Cefalea, náuseas, rubor
- Retención hidrosalina
- Episodios de isquemia en el miocardio (pacientes con enfermedad coronaria)
- Hipotensión ortostática: más frecuente en ancianos
- Lupus, anemia hemolítica, glomerulonefritis
(En Acetiladores lentos)

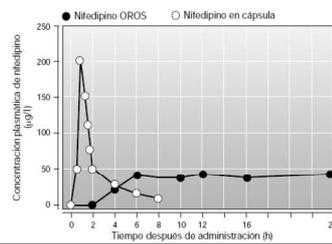
ANTAGONISTAS DE CALCIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN:
(Tipo de fármaco, curso temporal del efecto antihipertensivo y dosis)

Subclase Farmacológica	Agente	Formulación	Inicio del efecto	Duración del efecto	Dosis diaria Total (mg)	Número de dosis
Fenilalquilaminas	Verapamilo	Clásica	Rápida	Corta	80-320	2-3
		LP	Moderada	Moderada	120-240	1-2
		FR	Lenta	Largo	120-240	1
Benzotiazepinas	Diltiazem	Clásica	Rápida	Corta	120-360	2-3
		LP	Lenta	Largo	120-240	1
Dihidropiridinas	Amlodipina	Clásica	Lenta	Larga	2,5-10	1
	Felodipina	LP	Moderada	Moderada	2,5-10	1
	Nifedipina	Clásica	Rápida	Corta	30-40	3
		LP	Moderada	Moderada	10-40	2
		OROS	Lenta	Larga	20-60	1
Nitrendipina	Clásica	Rápida	Moderada	20-40	2	

LP: Liberación Prolongada
FR: Formulación Retard
OROS: Oral release osmotic system (Bomba osmótica)

Inicio: Rápido: 0,5 h; moderado: 1,5-5h; lento: >5h
Duración: Corta: 6-8 h; moderada >8h; Larga: >24h

International Congress Series 1232:109-117, 2002



Fundamento del uso de presentaciones farmacéuticas de liberación lenta y sostenida

Evolución de los niveles plasmáticos de nifedipino tras su administración en forma de una tableta de liberación lenta o de una cápsula de tipo OROS (oral release osmotic system).

J. Florez, Farmacología Humana