UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA

FARMACOS IECAs, ARA II y DIURÉTICOS

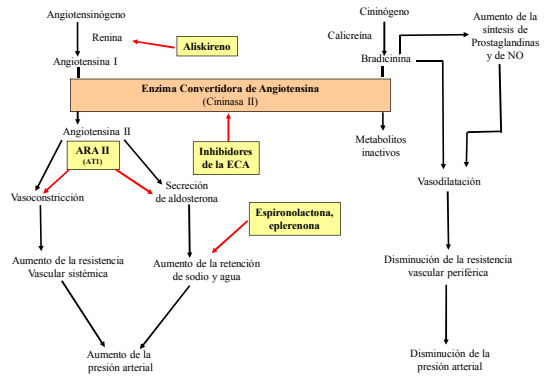
MIGUEL A. MORALES S.
PROFESOR ASOCIADO

FARMACOLOGIA – MEDICINA 3ª AÑO
PROGRAMA DE FARMACOLOGIA MOLECULAR Y CLINICA – ICBM

DOS CLASES PRINCIPALES DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RAA, BLOQUEAN LAS ACCIONES DE ANGIOTENSINA II POR DIFERENTES MECANISMOS:

- LOS **IECAs** BLOQUEAN LA FORMACIÓN DE ANGIOTENSINA II INHIBIENDO SU CONVERSIÓN DESDE ANGIOTENSINA I.
- LOS **IECAS** TAMBIEN BLOQUEAN LA INACTIVACIÓN DE BRADICININA.
- LA BRADICININA EJERCE IMPORTANTE ACCIÓN VASODILATADORA Y ANTIPROLIFERATIVA DE LA VASCULATURA.

- LOS **ARA II** BLOQUEAN DE MODO SELECTIVO EL RECEPTOR AT1 Y ASÍ EVITAN LOS EFECTOS DELETÉREOS DE ANGIOTENSINA II.
- LOS **ARA II** NO INFLUYEN EN EL METABOLISMO DE LA BRADICININA.



SITIOS DE ACCION DE FARMACOS QUE INTERFIEREN CON EL EJE RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (Figura Modificada de Katzung-2009)

Receptores de Angiotensina

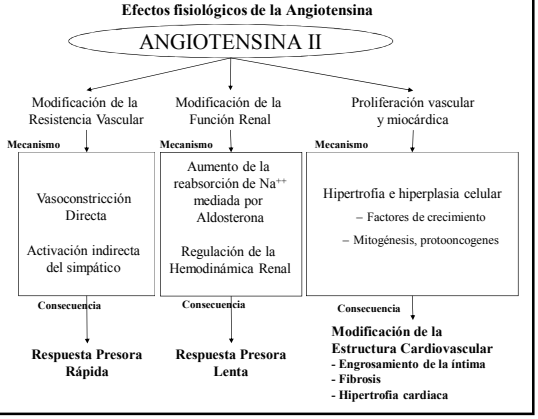
Receptor AT1

- Ubicación
  - Corazón, endotelio, músculo liso vascular, cerebro, riñón, suprarrenales
- Sistema de transducción de señales
  - Múltiples vías
- Media vasoconstricción, secreción de aldosterona y crecimiento celular

Receptor AT2

- Efecto antiproliferativo, proapoptótico y vasodilatador
- De expresión preferente en la vida fetal

Efectos fisiológicos de la Angiotensina



IECAs y ARA II

Utilidad Clínica

- Hipertensión Arterial
- Insuficiencia Cardiaca Congestiva
- Infarto Agudo del Miocardio
- Daño Renal
- Nefropatía diabética
- Enfermedad Arteriosclerótica

IECAs y ARA II

Usos y Efectos Buscados

- **EN LA HIPERTENSIÓN:**
  - **Disminución resistencia vascular periférica**
  - **Aumento flujo sanguíneo renal**
    - Vasodilatación postglomerular
    - Aumento excreción de sodio
  - **Mejoramiento función endotelial**
    - Bradicinina y prostaciclina
    - Oxido nítrico
  - **Sin cambios en gasto ni frecuencia cardíaca**
    - No hay activación simpática

IECAs Y ARA II

•EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Vasodilatación y ↓ de la postcarga

- ↓ Estrés de la pared ventricular
- ↑ Gasto cardíaco y de la fracción de eyección
- ↓ Frecuencia cardíaca
  - Atenuación simpática

Disminución de la precarga

- Venodilatación
  - ↓ retorno venoso
  - ↓ estrés diastólico
    - ↓ presión arterial pulmonar
- ↓ Resistencia renovascular
  - Aumenta flujo sanguíneo renal
- ↑ Natriurésis
- ↓ Volumen sanguíneo

*** Disminución significativa de la mortalidad**

RESULTADOS CLÍNICOS

EFECTOS DE LOS IECAs EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SINTOMÁTICA

Estudio	CONSENSUS-I	SOLVD-T	V-HeFT II	SOLVD-P	SAVE	AIRE	TRACE
Pacientes	253	2.569	804	4.228	2.231	2.006	1.749
IM previo (%)	47	66	47	80	Sí	Sí	Sí
Tratamiento							
Inicio (días)	> 60	> 30	> 90	> 30	3-16	3-10	3-7
Fármaco	Enalaprilo	Enalaprilo	Enalaprilo	Enalaprilo	Captoprilo	Ramiprilo	Trandolaprilo
Dosis (mg)	5-20	2,5-10	5-20	2,5-10	12,5-10	2,5-5	1-4
Dosis/día	2	2	2	2	3	2	1
Duración (meses)	1 d-20	22-25	6-68	14,6-62	24-60	6-30	24-?
Reducción de la mortalidad (%)	27	16	11,1	8	19	27	18
Pacientes tratados para salvar una vida	7	22	19		24	17	13

IM: infarto de miocardio; CONSENSUS-I: Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study I; SOLVD-T: Studies of Left Ventricular Dysfunction, rama de tratamiento; V-HeFT II: Vasodilator-Heart Failure Trial II; SOLVD-P: Studies of Left Ventricular Dysfunction, rama de prevención; SAVE: Survival and Ventricular Enlargement; AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy; TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation.

J. Florez, Farmacología Humana

IECAs y ARA II

- **En el Infarto agudo del miocardio**
  - Disminución **morbimortalidad** y recurrencia
  - En Infarto con disfunción ventricular
    - Disminución remodelamiento y prevención dilatación VI
  - Mejoramiento función endotelial
  - Efecto antiaterogénico coronario y sistémico
- **En el Daño Renal**
  - Diabetes
  - Proteinuria de otro origen

ADMINISTRACIÓN DE IECAs EN LAS PRIMERAS 24 HORAS TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO

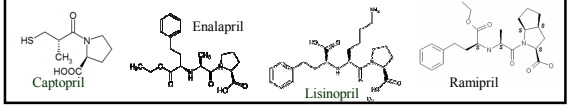
Estudio	SMILE	CONSENSUS-II	GISSI-3	ISIS-4	CCS
Pacientes	1.556	6.090	19.394	58.050	13.634
IM previo	Anterior	Sí	Sí	Sí	Sí
Tratamiento					
Inicio	6-24 horas	⩽ 1 día	⩽ 1 día	⩽ 1 día	⩽ 36 horas
Fármaco	Zofenoprilo	Enalaprilo IV	Lisinoprilo	Captoprilo	Captoprilo
Dosis (mg)	7,5-30	5-20	2,5-10	6,25-50	6,25-12,5
Dosis/día	2	2	1	2	3
Duración	12 meses	41-180 días	4 días	1 mes	28 días
Reducción de la mortalidad (%)	24	—	11	7,0	6,0
Pacientes tratados para salvar una vida	63	—	125	200	200

IM: infarto de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; SMILE: Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation; CONSENSUS-II: Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II; GISSI-3: Gruppo Italiano per lo studio della Sopravivenza nell'Infarcto Miocardio; ISIS-4: Fourth International Study of Infarct Survival; CCS: Chinese Captopril Study.

J. Flórez, Farmacología Humana

IECAs
Farmacocinética

	Metabolito	F	Comida	Tmax	$T_{1/2}$	Eliminación
Captopril	No	75	↓ F	<1Hr	2 Hrs	Renal
Enalapril	Si	60	No	3-4 Hrs	11 Hrs	Renal
Lisinopril	No	30	Poco	7 Hrs	12 Hrs	Renal
Ramipril	Si	50-60	Retarda	3 Hrs	15 Hrs	Renal



IECAs

Reacciones Adversas

- **Hipotensión**
  - Factores de riesgo
    - Hipovolemia
    - Diuréticos o múltiples antihipertensivos
    - ICC severa descompensada
    - Enfermedad renovascular oclusiva
- **Hiperkalemia*(determinar K+ plasmático)**
  - Factores de riesgo
    - Insuficiencia renal
    - Uso de Ahorradores de potasio
    - Uso de AINES
- **Aumento de la uremia** (inhibición del intercambiador cloro-úrico en el túbulo proximal)
- **Efectos atribuidos a bradicinina**
  - Tos, edema angioneurótico

IECAs

Reacciones Adversas

- **Teratogénesis**
  - Secundaria a hipotensión fetal
  - Anomalías óseas, falla renal, hipoplasia pulmonar, retardo del crecimiento
- **Efectos poco frecuentes**
  - Glucosuria
  - Hepatotoxicidad
- **Efectos de grupos -SH (captopril)**
  - Erupción cutánea
  - Proteinuria (dosis muy altas)
  - Neutropenia (< 1.000-1.500 neutrófilos/mm³)

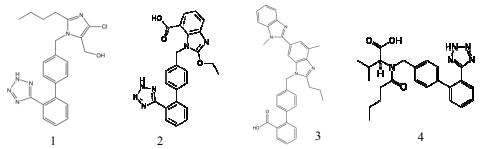
IECAs
Contraindicaciones

- Estenosis renal bilateral o en riñón único
- Hipotensión
- Embarazo
- Antecedentes de angioedema

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (AT1)

Losartán (1), Candesartán (2), Telmisartan (3), Valsartan (4)

Losartán: 2-butil-4-cloro-1-[p- (o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]imidazol-5-metanol



1 2 3 4

USO TERAPÉUTICO: HIPERTENSIÓN

Bloqueadores de receptores de Angiotensina II
(ARA II, ARBs)

LOSARTAN

- Bloqueo selectivo de receptores AT_1
- No produce tos
- No tiene efecto sobre bradicinina ni prostaglandinas
- Alternativa en pacientes intolerantes a IECAS
- Su eficacia no es superior a la de los IECAs
- Efecto máximo se alcanza en 3 a 6 semanas

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ARA II

Fármaco	*Tmax (horas)*	*Biodisponibilidad absoluta (%)*	*Vida media de eliminación (horas)*	*Unión a proteínas*
Candesartán	3-4	15 %	9	>99%
Eprosartán	1.5-2	13%	5-7	98%
Irbesartán	1.5 2	60% 80%	11 15	90%
Losartán	1, 3-4 (*)	33%	2, 6-9 (*)	98.7%
Telmisartán	0.5-1	42%-58%	24	99.5%
Valsartán	2-4	25%	6	95%

Farmacocinética de Losartán:
Biodisponibilidad: 33%
Vida media: 2 h; metabolito activo: 9 h
Eliminación por vía hepática
No es profármaco

PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE ANTIHIPERTENSIVOS

Efecto Adverso	*ARA II*	*IECA*	*Diuréticos*	*β-bloqueantes*	*Ca-antagonistas*
Cefalea	–	–	–	–	+
Rubefacción	–	–	–	–	+[a]
Edema	–	–	–	–	+
Disnea	–	–	–	+	–
Bradicardia/Arritmia	–	–	–	+	+[b]
Fatiga	–	–	±	+	–
Frío en extremidades	–	–	–	+	–
Impotencia	–	–	+	+	–
Gota	–	–	+	–	–
Tos	–	+	–	–	–
Hipotensión Ortostática	–	–	+	–	–[c]

REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y DISMINUCIÓN DE LA TASA DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

REDUCCIÓN DE 5-6 mm Hg EN LA PRESIÓN DIASTÓLICA Y DE 10-12 mm Hg EN LA PRESIÓN SISTÓLICA SE TRADUCE EN:

•REDUCCIONES DEL RIESGO DE 35-42% DE INFARTO

•REDUCCIÓN DE 12-16% DE ENFERMEDAD CORONARIA

(TRAS 5 AÑOS DE TRATAMIENTO).

***American Heart Journal* 148: 747-754, 2004**

LOS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS
QUE ACTUAN EN EL SISTEMA RAA TIENEN UN MAYOR IMPACTO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR QUE OTROS ANTIHIPERTENSIVOS, ANTERIORMENTE DESARROLLADOS, QUE PRODUCEN REDUCCIONES SIMILARES EN LA PRESIÓN ARTERIAL

(*American Heart Journal* 148: 747-754, 2004.)

ESTUDIOS CLÍNICOS:

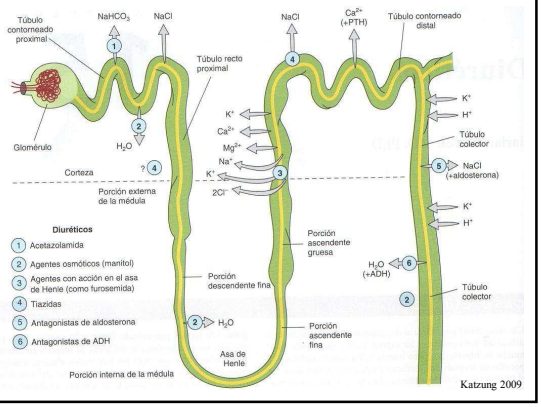
IECAs: CAPPP, STOP-2, HOPE, PROGRESS, ALLHAT, ANBP2, CONSENSUS I…

ARA II: LIFE, SCOPE, VALUE, ONTARGET, TRANSCEND…

NO HAY RESULTADOS CLÍNICOS QUE FUNDAMENTEN LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL O EL USO DE IECAs o ARA II PARA LA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE INFARTO EN PACIENTES NORMOTENSOS

***Hypertension* 2010;55:819-831**

GENERALIDADES ACERCA DE LOS DIURÉTICOS



Katzung 2009

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

ACETAZOLAMIDA

Mecanismo de Acción:
Inhibición de la enzima evita la deshidratación de H_2CO_3 y la hidratación de CO_2

Efectos:
Disminuye la reabsorción de HCO_3- en el riñón y así origina diuresis autolimitada. La acidosis metabólica hiperclorémica disminuye (acidifica) el pH corporal y aminora la presión intraocular.

Aplicaciones clínicas:
Glaucoma Alcalosis Metabólica
Mal de montaña
Edema con alcalosis

Presentaciones: oral y tópica. Duración de acción: 8 a 12 horas.
RAM y Efectos tóxicos: acidosis metabólica, Cálculos renales hiperamoniemia en cirróticos

DIURÉTICOS CON ACCIÓN EN EL ASA DE HENLE

FUROSEMIDA

Mecanismo de Acción:
Inhibición del transportador de Na/K/2Cl en la porción ascendente del asa de Henle

Efectos:
Incremento notable de la excreción de NaCl , moderada pérdida de potasio, alcalosis metabólica hipopotasémica y mayor excreción de calcio y magnesio por la orina.

Aplicaciones clínicas:
Edema Pulmonar, Edema periférico, Hipertensión con hipervolemia, Hipercalcemia o Hiperpotasemia aguda, Insuficiencia renal aguda, sobredosis aniónica.

Presentaciones: Parenterales y orales. Duración de acción: 2 a 4 horas.

RAMs y Efectos tóxicos: Ototoxicidad, hipovolemia, pérdida de potasio, hiperuricemia e hipomagnesemia.

Diuréticos de asa: FUROSEMIDA

Inhibe la reabsorción de Na+, Cl-, Ca++ y Mg++
Aumenta la excreción de H+, K+, HCO3- y fosfato.

Aplicaciones terapéuticas

Insuficiencia Cardíaca Cong. crónica
Hipertensión (no son de 1era línea)
Síndrome nefrótico
Edema agudo de pulmón

RAM y toxicidad

- **Hiponatremia y depleción de volumen.**
- **Hipopotasemia, Hipomagnesemia e Hipocalcemia**
- **Alcalosis metabólica**
- **Hiperuricemia, Hiperglicemia**
- **LDL ↑ HDL ↓**

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

HIDROCLOROTIAZIDA

Mecanismo de Acción:
Inhibición del transportador de Na/Cl en el túbulo contorneado distal

Efectos:
Incremento pequeño en la excreción de NaCl, pérdida de potasio moderada, alcalosis metabólica hipopotasémica, menor cantidad de calcio en la orina.

Aplicaciones clínicas:
Hipertensión, insuficiencia cardíaca leve, nefrolitiasis, diabetes insípida nefrógena.

Presentaciones: Preparados ingeribles. Duración de acción: 8 a 12 horas.

RAMs y Efectos tóxicos: Alcalosis metabólica hipopotasémica, hiperuricemia, hiperglicemia, hiponatremia.

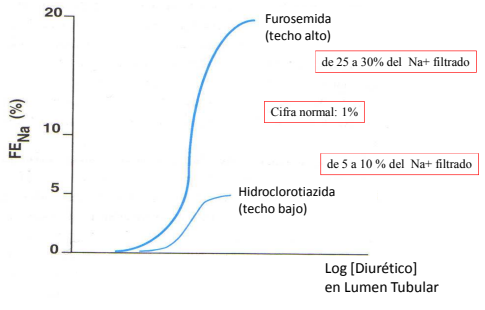
Diuréticos tiazida: HIDROCLOROTIAZIDA

Acción a nivel del túbulo distal:
Aumento moderado de la excreción de NaCl, HCO3, fosfato, K+, H+, magnesio y reabsorción de Ca++

Aplicaciones terapéuticas
- Edema
  - **-ICC, cirrosis, sindrome nefrotico, Falla renal crónica**
  - **-Inefectivos a filtración glomerular de < 30-40 L/min**
- Hipertensión
- Osteoporosís
- Cálculos renales de calcio
- Diabetes insípida nefrógena

RAM y toxicidad
- Hipovolemia e Hipotensión
- ↓ K+, Na+, Cl-, Mg++
- Alcalosis metabólica
- ↑ Ca++, ácido úrico
- Disminuye tolerancia a la glucosa
- Disminuye secreción de insulina
- ↑ LDL y Triglicéridos HDL ↓

Porcentaje de Na^+ excretado por diuréticos



ANEXOS

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

ESPIRONOLACTONA

Mecanismo de Acción:
Antagonista de la aldosterona, antagonista débil de los receptores de andrógeno.

Efectos:
Disminuye la retención de sodio y la pérdida de potasio por los riñones.
Antagonismo de la aldosterona en corazón y vasos, poco comprendida.

Aplicaciones clínicas:
Aldosteronismo de cualquier causa; hipopotasemia por otros diuréticos, estado ulterior al infarto de miocardio.

Presentaciones: Parenterales y orales. Duración de acción: 24 a 48 horas.
Inicio lento del efecto.

RAMs y Efectos tóxicos: Hiperpotasemia, ginecomastia (con la espironolactona).
Interacciones aditivas con otros fármacos que retienen potasio.

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

AMILORIDA

Mecanismo de Acción:
Antagonista de los canales de Ca++ en el epitelio de los túbulos colectores.

Efectos:
Disminuye la retención de sodio y la pérdida de potasio por los riñones.
Incrementa la eliminación de Litio.

Aplicaciones clínicas:
Hipopotasemia por otros diuréticos. Disminuye la poliuria inducida por Litio.

Presentaciones: Oral. Duración de acción: 24 horas.

RAMs y Efectos tóxicos: Acidosis metabólica hiperpotasémica

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

MANITOL

Mecanismo de Acción:
Efecto osmótico fisico en la distribución de agua hística, porque es retenido en el compartimiento vascular.

Efectos:
Incremento notable en la producción de orina; disminución del volumen encefálico; menor presión intraocular; hiponatremia inicial seguida por hipernatremia.

Aplicaciones clínicas:
Insuficiencia renal por una mayor carga de solutos (Rabdomiolísis, quimioterápicos); incremento de la presión intracraneal; glaucoma.

Presentaciones: Administración I.V.

RAMs y Efectos tóxicos: Náuseas, vómitos, cefalea.

DIURÉTICO ANTAGONISTA DE VASOPRESINA

CONIVAPTÁN

Mecanismo de Acción:
Antagonista al nivel de receptores de Vasopresina, ADH, V_{1a} y V_2

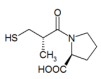
Efectos:
Disminuye la reabsorción de agua e incrementa la concentración de sodio plasmático.

Aplicaciones clínicas:
Hiponatremia. Falla cardíaca.

Presentaciones: Administración I.V. solamente.

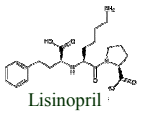
RAMs y Efectos tóxicos: Reacciones en el sitio de venoclísis; Diabetes insípida nefrogénica. (No autorizado por la FDA).

IECAS (Farmacocinética)

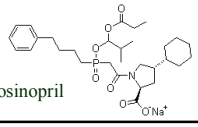


Captopril

Característica	CAPTOPRIL	ENALAPRIL	FOSINOPRIL
Grupo funcional	-SH	-COOH	-PO2
Biodisponibilidad	75%	60%	36%
Vida Media	2h	11h	11,5h
Durac. de acción	3-4 h	12-24 h	12-24 h
Eliminación	renal	renal	Renal/hepat.
Profármaco	No	Si	Si



Lisinopril



Fosinopril

Grados de hipertensión arterial según valores de presión arterial en mayores de 18 años

	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Normal elevada	130-139	85-89
Hipertensión		
Estadio 1 (leve)	140-159	90-99
Estadio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estadio 3 (grave)	180-209	110-119
Estadio 4 (muy grave)	≥ 210	≥ 120

J. Flórez, Farmacología Humana

Óptimo: 120/80 mmHg

METAS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

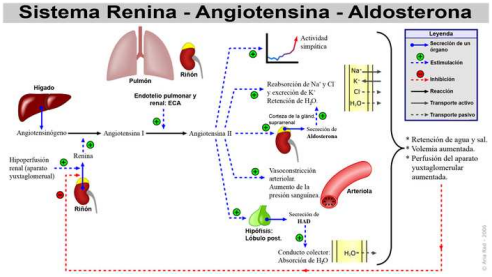
•Reducción de las cifras de presión arterial, a lo mas normal que sea alcanzable.

•Disminución de la morbimortalidad,

•Modificar los factores de riesgo cardiovascular

•Prevenir la enfermedad.

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

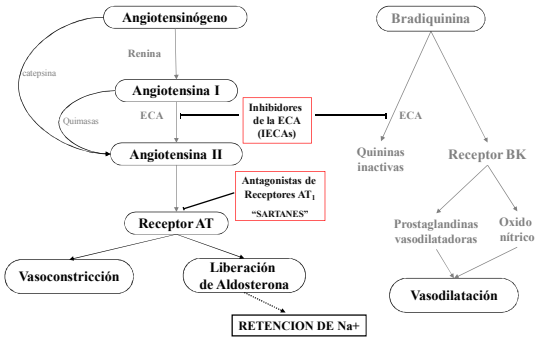


Manejo de efectos adversos de IECA y ARA II

¿Qué hacer si aparece…
…hipotensión sintomática?
– Reconsiderar la necesidad de nitratos, antagonistas del calcio y otros vasodilatadores.
– Reducir dosis de diuréticos si no hay signos/síntomas de congestión.

…empeoramiento de la función renal?
– Si el incremento de urea, creatinina y potasio es pequeño: no hacer NADA.
– Son aceptables ligeros incrementos de creatinina y de potasio (hasta 5,5 mEq/L).
– Suspender medicamentos: nefrotóxicos (ej: AINE), diuréticos ahorradores de K+ y disminuir dosis de diuréticos.
– Disminuir dosis de IECA o suspender tratamiento.

…tos (por IECA)?
– Descartar que la tos sea debida a la propia IC o a otras patologías.
– Cuando sea muy molesta y se haya probado que es debido al IECA: sustituir por ARA II.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN;2007. (SIGN Guideline nº 95).

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
Tisular o sistémico