



FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Prof. Miguel A. Morales S.
Programa de Farmacología Molecular y Clínica
mmorales@med.uchile.cl

2012

PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA – ICBM



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

NO FARMACOLÓGICO

NORMALIZACIÓN DEL PESO

DIETA: reducción del sodio, adecuado ingreso de calcio, potasio y magnesio, pobre en grasas.

ACTIVIDAD FÍSICA AERÓBICA

ABANDONO DEL HÁBITO TABÁQUICO

MODERACIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL



FARMACOLÓGICO

Reduce la Presión Arterial

Aumenta la eficacia de los fármacos antihipertensivos

Disminuye el riesgo cardiovascular

Reduce la morbilidad

35-40% ACV

20-25% IAM

50% IC

METAS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

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

• Disminución de la morbilidad,

• Modificar los factores de riesgo cardiovascular

• Prevenir la enfermedad.



FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

ANTAGONISTAS α -ADRENÉRGICOS (Prazosina, Terazosina, Doxazosina)

• **ANTAGONISTAS β -ADRENÉRGICOS** (Atenolol, Propranolol, Metoprolol)
Jóvenes hipertensos, con patología cardíaca asociada: angina, infarto, arritmias

• **INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA** (Enalapril, Captopril, Lisinopril)
Intolerancia a diuréticos y β -. Pueden usarse en caso de ICC, diabetes e hipertrofia ventricular izquierda

• **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA** (Losartán)
Hipertensión esencial

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

• BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

(Nifedipino, Verapamilo, Nitrendipino)

Pacientes que no toleran diuréticos, o β -, hipertensos con baja actividad plasmática de renina, patología pulmonar asociada, enf vascular perif. o hipertrofia del ventriculo izquierdo.

• **DIURÉTICOS** (Furosemda, Hidroclorotiazida)

• En ancianos y en hipertensos

• **VASODILADORES DIRECTOS** (Hidralazina, Nitroglicerina, Nitroprusiato Sódico)

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

- Cuando el cuadro de hipertensión no se controla con un solo agente, debe reemplazarse por otro fármaco de distinta clase.
- Si con esto no es suficiente se debe utilizar asociaciones de fármacos.
- En general, los diuréticos deben asociarse, si no se usaron en primer lugar, al resto de los grupos terapéuticos, ya que potencian el efecto antihipertensivo de todos ellos.
- Si con dos agentes no se controla, añadir un tercer agente ha sido práctica común.
- En todo caso, siempre se debe evaluar, antes de hacer una nueva asociación, si hay falta de cumplimiento del paciente, dosificación inapropiada o consumo exagerado de alcohol o de otros factores inductores de hipertensión.

ANTAGONISTAS ADRENERGICOS

ANTAGONISTAS α -1:

Prazosina, Terazosina, Doxazosina, (Tamsulosina*)

EFFECTOS FARMACOLOGICOS:

Vasodilatación arteriolar y venosa
Disminución de la resistencia vascular periférica
Disminución de la presión arterial

MECANISMO DE ACCIÓN:

Bloqueo del receptor α -1 y desplazamiento de la acción de norepinefrina (vasoconstrictor)

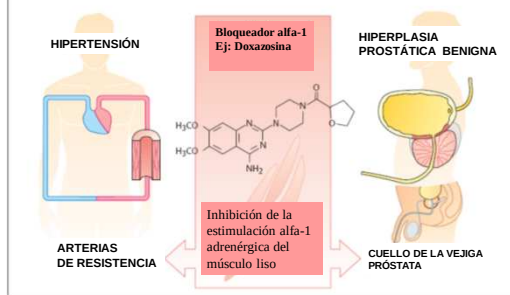
RAM:

Hipotensión y síncope (1era dosis)
Cefaleas, mareos, somnolencia, náuseas
Eyacuación retardada o inhibida

USOS TERAPÉUTICOS:

Hipertensión arterial, Falla cardíaca congestiva, HPB*.

INDICACIONES PARA ANTAGONISTAS ALFA-1 ADRENÉRGICOS



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

ANTAGONISTAS ADRENERGICOS

ANTAGONISTAS BETA

No selectivos. β 1, β 2: PROPRANOLOL
Cardioselectivos o β 1 selectivos: ATENOLOL
Mixtos α -1 y β : CARVEDILOL

MECANISMO DE ACCIÓN:

Bloqueo de receptores α -1 y β

EFFECTOS FARMACOLOGICOS

- Disminuyen frecuencia, contracción y veloc. conducción cardíaca
- Disminución del gasto cardíaco
- Disminución de la presión arterial
- Reducción persistente del gasto cardíaco sin aumento de la resistencia vascular periférica
- Disminuye requerimientos de oxígeno por el miocardio
- Efectos antiarrítmicos: disminuyen excitabilidad, conducción AV, automatismo.

ANTAGONISTAS β -ADRENERGICOS

No selectivos. β 1, β 2: PROPRANOLOL
Cardioselectivos o β 1 selectivos: ATENOLOL
Mixtos α -1 y β : CARVEDILOL

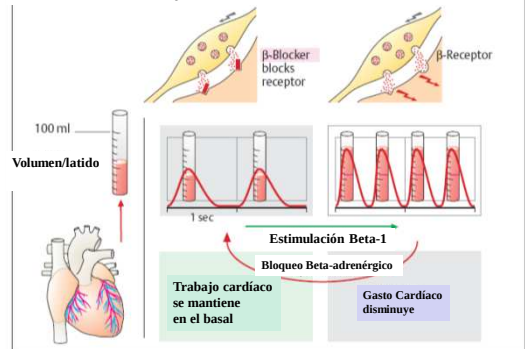
MECANISMO DE ACCIÓN:

Bloqueo de receptores α -1 y β

OTROS EFFECTOS FARMACOLOGICOS

- Cardioselectivos menor efecto
- Aumento de la contracción del músculo bronquial
- Evita advertencia y recuperación de hipoglicemia
- Bloquea temblor inducido por catecolaminas
- Disminuye producción del humor acuoso y facilita el drenaje
- Aumenta triglicéridos y disminuye HDL

EFFECTOS DE BETA BLOQUEADORES EN LA FUNCION CARDÍACA



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

ANTAGONISTAS ADRENERGICOS

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

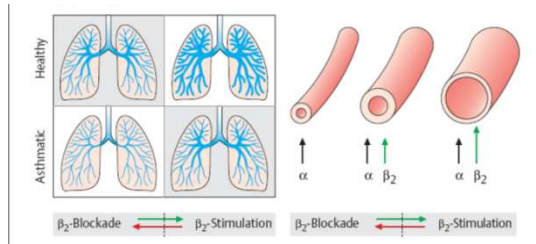
- Cardiopatía isquémica
- Angina
- Insuficiencia cardíaca leve
- Hipertensión (efectos metabólicos)
- Arritmias (supraventriculares)
- Otros: Ansiedad, prolapso mitral, temblor esencial, profilaxis de la migraña, síncope vasovagal, glaucoma.

ANTAGONISTAS ADRENERGICOS

Reacciones Adversas:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Bradicardia
- Broncoconstricción
- Hipoglicemia
- Síndrome de Raynaud
- Enf. Vascular Periférica
- Alucinaciones, insomnio, depresión, pesadillas, diarrea, náuseas, dolor epigástrico, flatulencia.
- Impotencia, fatiga, extremidades frías.

Simpaticolíticos: efectos en los bronquios y tono vascular



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

AGONISTAS ADRENERGICOS

AGONISTAS α -2: CLONIDINA ; METILDOPA

EFFECTOS FARMACOLOGICOS:

- Hipotensión
- Disminución del flujo simpático central y secreción de norepinefrina, mediante acción presináptica
- Disminuye resistencia vascular
- Disminuye retorno venoso
- Disminuye contractilidad y frecuencia cardíaca

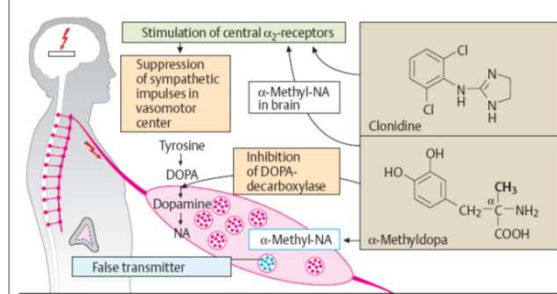
RAM

- Xerostomía y sedación
- Disfunción sexual

USOS TERAPEUTICOS

- Hipertensión arterial
- Adicción y Síndrome de abstinencia (Clonidina)

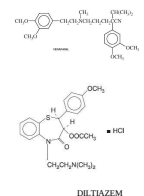
METILDOPA: INHIBIDOR DEL TONO SIMPÁTICO



Luellmann, Color Atlas of Pharmacology © 2005 Thieme

ANTAGONISTAS DEL CANAL DE CALCIO

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



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



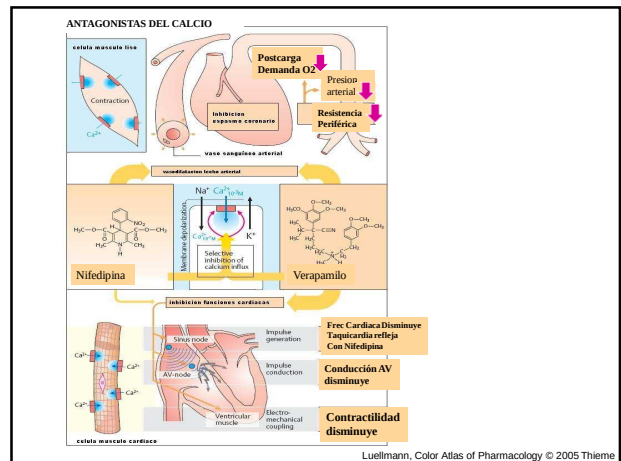
Acciones Farmacológicas

- Disminuyen el ingreso de calcio extracelular
- Limitan la concentración intracelular de calcio

- ↓ dromotropismo
- ↓ cronotropismo
- ↓ inotropismo

} Cardíacos

- Relajación del músculo liso arterial



	Característica	CAPTAPRIL	ENALAPRIL	FOSINOPRIL
	Grupo funcional	-SH	-COOH	-PO ₂
Captopril	Biodisponibilidad	70%	40%	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				

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA) Captopril, Enalapril y Fosinopril

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y APLICACIONES

Hipertensión

- Disminuye resistencia vascular periférica
- Disminuye hipertrofia ventricular izq.
- Mejora función endotelial coronaria
- Aumenta flujo sanguíneo renal

Falla cardíaca

- Vasodilatación y disminución de la postcarga
- Disminuye la precarga
- Disminuye resistencia renovascular

Infarto agudo del miocardio

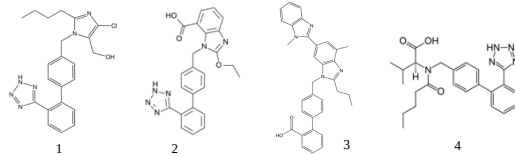
- Disminuye remodelamiento
- Mejora función endotelial

RAM

- Hipotensión
- Hiperkalemia
- Disminución de la función renal
- Tos,
- Edema angioneurótico,
- Disgeusia

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (AT1)

Losartán (1), **Candesartán** (2), **Telmisartán** (3), **Valsartán** (4)
Losartán: 2-butil-4-cloro-1-[p- (o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]imidazol-5-metanol



USO TERAPÉUTICO: HIPERTENSIÓN

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (ARA II)

- Es una alternativa en intolerancia a IECAs
- No tiene efectos adversos relacionados con bradikina
- No es superior al efecto de IECAs
- Efecto máximo: 3- 6 semanas

Receptor AT1:

Tejidos: Muscular Liso, Miocardio, Glándula adrenal, cerebro, riñón, suprarrenales.

Sartanes inhiben su efecto presor y liberador de aldosterona

USO TERAPÉUTICO: HIPERTENSIÓN

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%
Ibesartán	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



IMPORTANCIA DE LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL PARA DISMINUIR LAS TASAS 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).

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS:

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

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



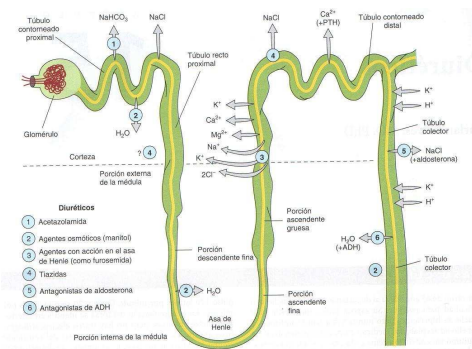
DIURETICOS



Aumentan la tasa de flujo urinario y la excreción de electrolitos Na^+ y Cl^-

• **Diuréticos de asa: Furosemida**
(Porciones medular y cortical del Asa de Henle)

• **Diuréticos Tiazídicos: Tiazida**
(porción cortical del asa de Henle y primera porción del túbulo distal)



Katzung 2009

Diuréticos de asa: FUROSEMIDA

Inhibe la reabsorción de Na^+ , Cl^- , Ca^{++} y Mg^{++}
Aumenta la excreción de H^+ , K^+ , HCO_3^- 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
- $\text{LDL} \uparrow$ $\text{HDL} \downarrow$

Diuréticos tiazida: HIDROCLOROTIAZIDA

Acción a nivel del túbulo distal:
Aumento moderado de la excreción de NaCl , HCO_3^- , fosfato, K^+ , H^+ , magnesio y reabsorción de Ca^{++}

Aplicaciones terapéuticas

- Edema
 - ICC, cirrosis, síndrome nefrótico,
 - Falla renal crónica
 - Inefectivos a filtración glomerular de $< 30-40 \text{ L/min}$
- Hipertensión
- Osteoporosis
- Cálculos renales de calcio
- Diabetes insípida nefrótica

RAM y toxicidad

- Hipovolemia e Hipotensión
 - $\downarrow \text{K}^+, \text{Na}^+, \text{Cl}^-, \text{Mg}^{++}$
 - $\uparrow \text{Ca}^{++}$, ácido úrico
- Alcalosis metabólica
- Disminuye tolerancia a la glucosa
- Disminuye secreción de insulina
- $\uparrow \text{LDL}$ y $\text{HDL} \downarrow$ Triglicéridos



PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE ANTIHIPERTENSIVOS

Efecto Adverso	ARA II	IECA	Diuréticos	β -bloqueantes	Ca-antagonistas
Cefalea	-	-	-	-	+
Rubefacción	-	-	-	-	+
Edema	-	-	-	-	+
Disnea	-	-	-	+	-
Bradicardia/Aritmia	-	-	-	+	+
Fatiga	-	-	±	+	-
Frío en extremidades	-	-	-	+	-
Impotencia	-	-	+	+	-
Gota	-	-	+	-	-
Tos	-	+	-	-	-
Hipotensión Ortostática	-	-	+	-	-

