FICHERO

Módulo II - Vasodilatadores

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA	ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II	ANTAGONISTAS CALCICOS DIHIDROPIRIDINICOS
CALCIOANTAGONISTAS NO DIHIDROPIRIDINICOS	BLOQUEANTES ALFA1 ADRENERGICOS	VASODILATADORES DIRECTOS

FICHERO

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

GENERALIDADES DEL GRUPO	CLAVES DE LOS IECA	ESTUDIOS CLINICOS CON IECA
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS	CLASIFICACIÓN Y EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	INTERACCIONES	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
BENAZEPRIL		ENALAPRIL
LISINOPRIL	PERINDOPRIL	RAMIPRIL

Generalidades de los IECA

- El efecto de los IECA se ejerce sobre el sistema renina-angiotensina
- Son altamente selectivos y no interactúan con otros componentes del sistema renina-angiotensina Incrementan los niveles plasmáticos de AG 1 y AG 1-7 y AG 1-9
- Un efecto no deseado es el incremento de la renina ya que suprimen el feedback negativo
- A largo plazo el exceso de renina incrementa disponibilidad de Angiotensina I como sustrato de ECA, y resulta en un nuevo estado de equilibrio con aumento de Angiotensina II no suprimida pero con aumento de Angiotensina 1-7 con acción vasodilatadora
- Los principales efectos farmacológicos y clínicos de los IECA surgen de la supresión de la síntesis de angiotensina II y del aumento de la concentración de bradicinina y de la síntesis de prostaglandinas siendo estos últimos mecanismos de importancia para los efectos terapéuticos de estos fármacos
- La caida de la presión arterial puede observarse luego de la administración de la primera dosis de IECA en pacientes con elevados niveles de renina
- La hipotensión puede observarse en pacientes con dietas muy bajas en sodio, deshidratación, y también en esquemas antihipertensivos múltiples
- Evaluar previamente la función renal
- Evaluar la presencia de hiperkalemia antes de la indicación
- No utilizar en el embarazo ni en mujeres en la etapa fértil
- No utilizar en estenosis bilateral de las arterias renales o de arteria renal en paciente monorreno
- En general, se requiere cuidado en pacientes la enfermedad renal y hepática
- La mayoría de los IECA se metabolizan por el hígado o se excretan principalmente por orina o bilis en segundo lugar
- Si es necesario puede asociarse a bloqueantes cálcicos o diuréticos lo cual incrementa su efecto antihipertensivo

IECA	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Frecuencia de dosis/día	Eliminación
BENAZEPRIL	5-80	22	37	1	Renal y biliar
ENALAPRIL	2,5-40	11	60	1ó2	renal
ENALAPRILAT	0,625-12,5 IV/6 HS	11	60	4	renal
LISINOPRIL	5-40	12	30	1	renal
RAMIPRIL	10-40	25	75	1	renal
PERINDOPRIL	4-16	20-120	75	1	renal

Propiedades Farmacodinámicas de los IECA

- Disminuye la presión arterial a través de la inhibición del pasaje de Angiotensina I a II
- Mejora la natriuresis
- Inhibe la degradación de bradiquinina potenciando su efecto hipotensor
- Incrementa los niveles de renina
- Disminución del tono simpático tanto a nivel central como periférico, sin alterar los reflejos circulatorios y, por lo tanto, sin producir taquicardia refleja
- Todos los IECA son vasodilatadores, en particular de los vasos de resistencia, y por lo tanto reducen la resistencia vascular periférica.
- Mejoría de la función endotelial y del remodelado vascular en el largo plazo
- Puede observarse el efecto de primera dosis
- El perfil hemodinámico de los antagonistas del receptor IECA es muy similar al de los inhibidores de la AT1

Características Farmacológicas de los IECA

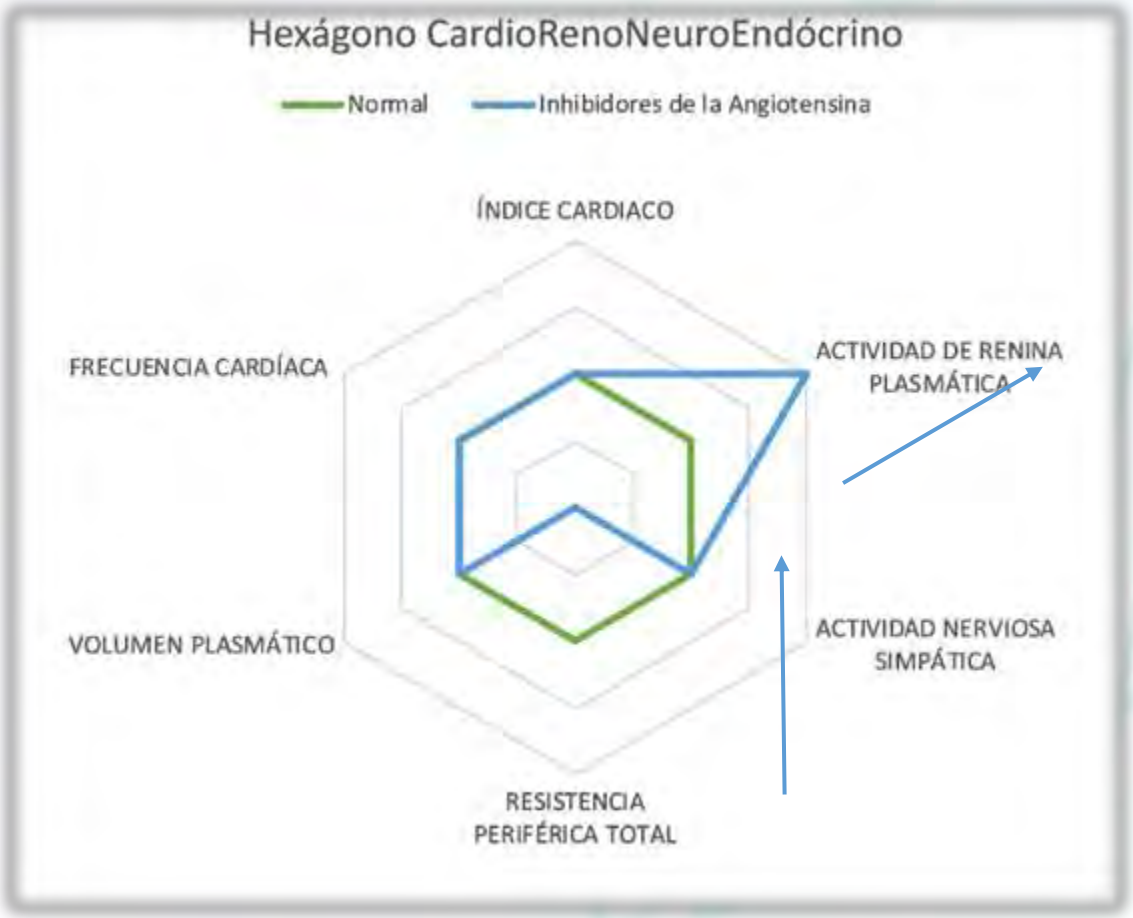
- La mayoría de los inhibidores de la enzima de conversión registrados poseen un grupo carboxilo: lisinopril, benazepril, enalapril, quinapril, perindopril ramipril y trandolapril
- El fosinopril tiene un grupo fosfonilo
- El captopril tiene un grupo sulfidrilo.
- La mayoría de estos compuestos son pro fármacos y necesitan de su activación a través de estearasas hepáticas

Efectos hemodinámicos renales

- Aumenta el flujo plasmático renal
- Tasa de filtrado glomerular: no lo modifican o disminuye
- Disminuyen la resistencia arteriolar eferente
- Disminuyen la fracción de filtración

Efectos hemodinámicos cardiovasculares

- Disminuye la resistencia periférica, precarga, postcarga, presion arterial pulmonar, presion en auricula derecha
- Disminuye la Presión arterial media
- Volumen minuto: no lo modifican, pero pueden aumentarlo si está disminuido, como en el caso de la ICC
- Volumen sistólico: aumentan
- Disfunción diastólica: mejora
- Flujo sanguíneo cerebral: no lo modifican
- Tono de los vasos de capacitancia: disminuyen (efecto que contribuye a la disminución del edema ocasionado
- por los bloqueantes de los canales de calcio)
- Frecuencia cardiaca máxima al esfuerzo: no la modifican
- Presión arterial máxima al esfuerzo: disminuye



CLASIFICACION DE LOS IECA	
GRUPO SULFIDRILO	CAPTOPRIL
	ZOFENOPRIL
GRUPO CARBOXILO	ENALAPRIL
	LISINOPRIL
	BENAZEPRIL
	QUINAPRIL
	PERINDOPRIL
	RAMIPRIL
	TRANDOLAPRIL
GRUPO CON FOSFONILO	FOSINOPRIL

Interacciones de los IECA

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos, bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes
- No tiene efectos secundarios metabólicos
- No modifican los niveles de ácido úrico ni calcio

Interacciones negativas

- Hiperkalemia:diuréticos ahorradores de potasio, anticoagulantes (heparina)ciclosporinas, suplementos de potasio, trimetoprima, drospirenona
- Aumento de la respuesta hipotensora: Ingesta aguda de alcohol, anestésicos generales y locales, IMAO, betabloqueantes, diuréticos de asa, tiazidas, nitratos, relajantes musculares , inhibidores de la DPP4 (sitagliptina), antipsicóticos
- Disminución de la respuesta hipotensora: antiácidos, rifampicina ,AINE, estrógenos, orlistat, simpaticomiméticos , ingesta crónica de alcohol
- Leucopenia: procainamida, interferón alfa(severa granulocitopenia)
- Anemia: azatioprina
- Angioedema: everolimius, sirolimus,
- Hipoglucemia: hipoglucemiantes orales
- Deterioro renal: aine, ciclosporina
- Intoxicación digitálica
- Intoxicación por litio
- Hipersensibilidad cutánea: allopurinol

Efectos Adversos y Contraindicaciones de los IECA

Efectos Adversos

- Hipotensión arterial (efecto de primera dosis)
- Tos seca
- Hiperkalemia
- Angioedema
- Insuficiencia renal
- Rash cutáneo
- Efectos teratogénicos
- Menos frecuentes: disgeusia, neutropenia glucosuria , anemia y hepatotoxicidad

Contraindicaciones

- Embarazo principalmente en 2 y 3 trimestre
- Mujer en etapa fértil
- Insuficiencia renal (clearance <30-40 ml/min) disminuir la dosis
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Estenosis renal en paciente monorreno
- Hipotensión
- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Angioedema
- Alteraciones de la medula osea, neutropenia

Claves de los IECA

- Los IECA en su gran mayoría se encuentran como profármacos debiendo ser metabolizados por las estearasas hepáticas para ser transformadas en drogas activas, a excepción del captopril y lisinopril
- Son drogas eficaces y seguras
- Evaluar antes de su administración las contraindicaciones
- Pueden utilizarse como monoterapia o combinada
- Baja incidencia de efectos adversos
- En su mayoría se eliminan por vía renal y en una pequeña proporción por vía biliar

Estudios clínicos con IECA

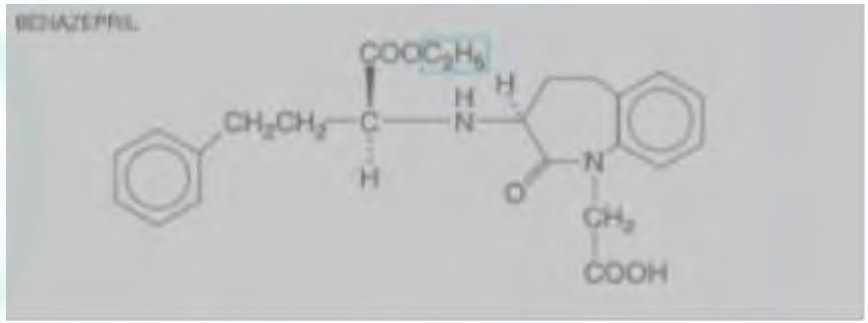
ESTUDIO	REFERENCIA	INHIBIDOR DE LA ACE	GRUPO DE PACIENTES	RESULTADO	COMENTARIO
CONSENSUS	CONSENSUS Trial Study Group, 1987	Enalaprilo contra placebo (n = 257)	CHF IV, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo reducida
SOLVD-Treatment	SOLVD Investigators, 1991	Enalaprilo contra placebo (n = 2 569)	CHF II y III, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo reducida
V-HeFt II	Cohn *et al.*, 1991	Enalaprilo contra hidralazina-isosorbida (n = 804)	CHF II y III, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Muerte súbita reducida
SAVE	Pfeffer *et al.*, 1992	Captoprilo contra placebo (n = 2 231)	MI con disfunción asintomática del LV	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo y MI recurrente reducidos
Kleber *et al.*	Kleber *et al.*, 1992	Captoprilo contra placebo (n = 170)	CHF II, NYHA	Progresión disminuida de CHF	Tratamiento por 2.7 años
SOLVD-Prevention	SOLVD Investigators, 1992	Enalaprilo contra placebo (n = 4 228)	Disfunción asintomática del LV	Disminución de las muertes + hospitalización por CHF	Tratamiento por 14.6-62 meses
CONSENSUS II	Swedberg *et al.*, 1992	Enalaprilato, después enalaprilo contra placebo (n = 6 090)	MI	Ningún cambio de la supervivencia	Hipotensión después de enalaprilato IV
AIRE	AIRE Study Investigators, 1993	Ramiprilo contra placebo (n = 2 006)	MI con CHF manifiesta	Decremento de la mortalidad general	Beneficio en 30 días
ISIS-4	ISIS-4 Collaborative Group, 1995	Captoprilo contra placebo (n = 58 050)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 1 mes
GISSI-3	Gruppo Italiano, 1994	Lisinoprilo contra testigos abiertos (n = 19 394)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 6 semanas
TRACE	Kober *et al.*, 1995	Trandolaprilo contra placebo (n = 1 749)	MI con disfunción del LV	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 24-50 meses
SMILE	Ambrosioni *et al.*, 1995	Zofenoprilo contra placebo (n = 1 556)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 6 semanas
FEST	Erhart *et al.*, 1995	Fosinoprilo contra placebo (n = 308)	CHF II y III, NYHA	Mejoría en la tolerancia al ejercicio	Tratamiento por 12 meses
TREND	Mancini *et al.*, 1996	Quinaprilo contra placebo (n = 105)	CAD	Mejoría en la función del endotelio coronario	Tratamiento por 6 meses
FAMIS	Borghi *et al.*, 1997	Fosinoprilo contra placebo (n = 285)	MI	Disminución de la mortalidad global y la incidencia en CHF	Inicio temprano del tratamiento (antes de 9 h) Tratamiento por 3 meses
QUIET	Cashin-Hemphill *et al.*, 1999	Quinaprilo contra placebo (n = 1 750)	Sometidos a angioplastia	Ningún cambio en la evolución de la ateroesclerosis	Tratamiento por 3 años
ATLAS	Parker *et al.*, 1999	Dosis de lisinoprilo baja comparada con alta (n = 3 164)	CHF II y IV, NYHA	Menor hospitalización con dosis altas	Tratamiento por 39-58 meses
APRES	Kjoller-Hansen *et al.*, 2000	Ramiprilo contra placebo (n = 159)	Revascularización con disfunción moderada del LV	Menos mortalidad cardiaca, por MI o CHF clínica	Tratamiento por 33 meses
HOPE	Heart Outcomes Prevention Study Investigators, 2000	Ramiprilo contra placebo (n = 9 297)	CAD o riesgo alto de CVD sin CHF	Disminución de la mortalidad por CVD, MI, apoplejía, mortalidad total	Tratamiento por 5 años
PEACE	Pfeffer *et al.*, 2001	Trandolaprilo contra placebo (n = 8 290)	CAD sin CHF	En curso para 02/04	Tratamiento por 5.2 años
HOPE	Arnold *et al.*, 2003	Ramiprilo contra placebo (n = 9 297)	CAD o riesgo alto de CVD sin CHF	Menos tasa de desarrollo de CHF	Tratamiento por 4.5 años
EUROPA	European Trial, 2003	Perindoprilo contra placebo (n = 12 218)	CAD sin CHF	Menor mortalidad por CVD y MI	Tratamiento por 4.2 años

BENAZEPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del BENAZEPRIL

- El BENAZEPRIL inhibidor de la ECA, es un PROFARMACO que a través de las esterasas hepáticas se transforma en un metabolito activo el BENAZAPRILATO
- Pertenece al grupo carboxilo
- La dosis es de 5-80 mg
- Duración de acción prolongada pudiendo indicarse en una única toma diaria
- Eliminación renal y biliar

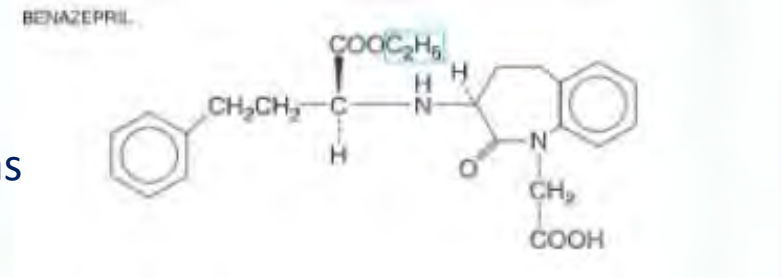


B

IE

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del BENAZEPRIL

- BENAZEPRIL pro droga
- BENAZAPRILATO forma activa de la droga
- No tiene interferencia por la presencia de alimentos
- Tiene una unión a proteínas del 90%
- Inicio de acción entre las 2-6 horas
- Concentración plasmática máxima 2 a 6 horas (las concentraciones plasmáticas máximas son obtenidas a las 1-2 horas luego de la administración del fármaco en ayunas y a las 2-4 horas si se ingiere con alimentos)
- En plasma la vida media es de aproximadamente 22 h.
- El aclaramiento plasmático del benazepril se debe a la eliminación renal (90%) y excreción biliar (10%).
- No se acumula en tejidos, excepto en pulmón
- Duración de acción >24 horas
- Intervalo de administración una vez al día



B

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del BENAZEPRIL

EL BENAZEPRIL es un profármaco que luego de un proceso de hidrólisis, da lugar a la sustancia activa, el BENAZAPRILATO el cual inhibe a la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (ECA)

reduciendo consecuentemente todos los efectos mediados por la angiotensina II, es decir:

- vasoconstricción
- producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo renal y aumenta el volumen minuto cardíaco.

Benazepril disminuye el aumento reflejo simpático de la frecuencia cardiaca en respuesta a la vasodilatación.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, también inhibe la degradación de la bradiquinina por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto de disminución de la presión arterial.

B

IE

Interacciones del BENAZEPRIL

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos, bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes
- No tiene efectos secundarios metabólicos
- No modifican los niveles de ácido úrico ni de calcio

Interacciones negativas

- HIPERKALEMIA :diuréticos ahorradores de potasio, anticoagulantes (heparina)ciclosporinas, suplementos de potasio, trimetoprima, drospirenona
- AUMENTO DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : Ingesta aguda de alcohol, anaestesicos generales y locales, IMAO,aliskiren , betabloqueantes, diureticos de asa, tiazidas, nitratos, relajantes musculares , inhibidores de la DPP4(sitagliptina), antipsicóticos
- DISMINUCION DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : antiácidos, rifampicina ,AINE, estrógenos , orlistat, simpaticomiméticos , ingesta crónica de alcohol
- LEUCOPENIA: procainamida, interferón alfa(severa granulocitopenia)
- ANEMIA: azatioprina
- ANGIOEDEMA: everolimius, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol

B

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del BENAZEPRIL

Efectos Adversos

- Hipotensión arterial
- Tos
- Hiperkalemia
- Angioedema
- Insuficiencia renal
- Rash cutáneo
- Efectos teratogénicos
- Menos frecuentes: disgeusia, neutropenia glucosuria , anemia y hepatotoxicidad

Contraindicaciones

- Embarazo principalmente en 2 y 3 trimestre
- Mujer en etapa fértil
- Insuficiencia renal (clearance <30-40 ml/min) disminuir la dosis
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Estenosis renal en paciente monorreno
- Hipotensión
- **Hipersensibilidad** a la droga
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Angioedema
- Alteraciones de la medula osea, neutropenia

B

IE

Claves del BENAZEPRIL

- Benazepril es un profármaco adecuado para uso oral.
- Se convierte rápidamente en el principio activo, benazaprilato, por acción de estearasas hepáticas
- Posee una prolongada vida media pudiendo administrarse en una única toma
- Posee una baja tasa de efectos adversos
- El aclaramiento plasmático del benazepril se encuentra afectado por insuficiencia renal
- No es necesario ajustar dosis en caso de Insuficiencia hepática

B

IE

ENALAPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

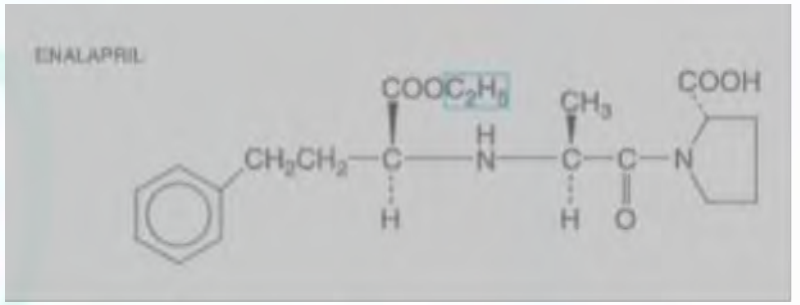
Generalidades del ENALAPRIL

- El ENALAPRIL inhibidor de la ECA, es un PROFARMACO que a través de las estearasas hepáticas se transforma en metabolito activo el ENALAPRILATO
- Pertenece al grupo carboxilo
- La dosis 2,5-40 mg
- Intervalo de dosis 12hs
- Eliminación renal en el 95%

SANTA MARÍA DE LA SALUD

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del ENALAPRIL

- El ENALAPRIL prodroga
- ENALAPRILATO forma activa de la droga
- No tiene interferencia por la presencia de alimentos
- Tiene una unión a proteínas del 50%
- Inicio de acción entre las 1-4 horas
- Concentración plasmática máxima 3-4 horas
- En plasma la vida media es de aproximadamente 11 h.
- El aclaramiento plasmático del enalapril se debe a la eliminación renal (95%) y excreción biliar (5%).
- Duración de acción 12-24 horas
- El intervalo de administración es de una o dos veces al día



E

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del ENALAPRIL

- EL ENALAPRIL es un profármaco que luego de un proceso de hidrólisis, da lugar a la sustancia activa, el ENALAPRILATO, el cual inhibe a la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (ECA) reduciendo consecuentemente todos los efectos mediados por la angiotensina II, es decir:
  - Vasoconstricción
  - producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo renal y aumenta el volumen minuto cardíaco.
- Enalapril disminuye el aumento reflejo simpático de la frecuencia cardiaca en respuesta a la vasodilatación
- Al igual que otros inhibidores de la ECA, también inhibe la degradación de la bradiquinina por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto de disminución de la presión arterial

E

IE

Interacciones del ENALAPRIL

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos, bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes
- No tiene efectos secundarios metabólicos
- No modifican los niveles de ácido úrico ni calcio

Interacciones negativas

- HIPERKALEMIA :diuréticos ahorradores de potasio, anticoagulantes (heparina)ciclosporinas, suplementos de potasio, trimetoprima, drospirenona
- AUMENTO DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : Ingesta aguda de alcohol, anaestesicos generales y locales, IMAO,aliskiren , betabloqueantes, diureticos de asa, tiazidas, nitratos, relajantes musculares , inhibidores de la DPP4(sitagliptina), antipsicóticos
- DISMINUCION DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : **antiácidos***, **rifampicina*** ,AINE, estrógenos , **orlistat*** , simpaticomiméticos , ingesta crónica de alcohol
- LEUCOPENIA: procainamida, interferón alfa(severa granulocitopenia)
- ANEMIA: azatioprina
- ANGIOEDEMA: everolimius, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, **aspirina***, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: **allopurinol***

* En especial con enalapril

E

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del ENALAPRIL

Efectos Adversos

- Hipotensión arterial
- Tos
- Hiperkalemia
- Angioedema
- Insuficiencia renal
- Rash cutáneo
- Efectos teratogénicos
- Menos frecuentes: disgeusia, neutropenia, glucosuria , anemia y hepatotoxicidad

Contraindicaciones

- Embarazo principalmente en 2 y 3 trimestre
- Mujer en etapa fértil
- Insuficiencia renal (clearance <30-40 ml/min) disminuir la dosis
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Estenosis renal en paciente monorreno
- Hipotensión
- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Angioedema
- Alteraciones de la medula osea, neutropenia

E

IE

Claves del ENALAPRIL

- El enalapril es un profármaco adecuado para uso oral, su metabolito activo es enalaprilato
- Posee una vida media de 11 horas, siendo su forma de administración preferentemente dos veces por día
- Dosis 2,5-40 mg
- Posee una baja tasa de efectos adversos
- El aclaramiento plasmático del enalapril se ve afectado por insuficiencia renal
- No es necesario ajustar dosis en caso de Insuficiencia hepática

E

IE

LISINOPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del LISINOPRIL

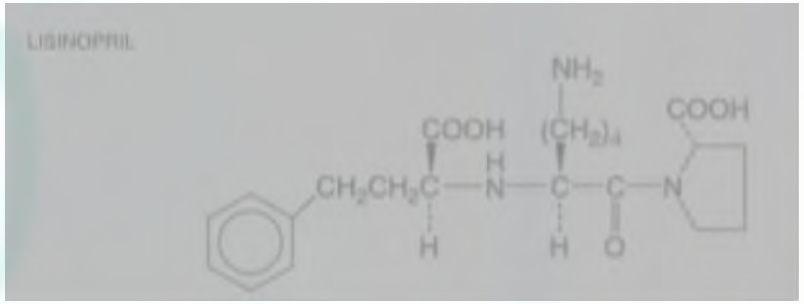
- El LISINOPRIL inhibidor de la ECA es un FARMACO ACTIVO
- Pertenece al grupo carboxilo
- La dosis 5-40 mg
- Duración de acción prolongada
- Intervalo de dosis 24hs
- Eliminación renal

L

IE

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del LISINOPRIL

- El LISINOPRIL es un FARMACO activo
- Los alimentos no alteran la absorción y ésta es incompleta en alrededor de 30%
- Inicio de acción durante la primera hora
- Concentración plasmática máxima 7 horas
- En plasma la vida media es de aproximadamente 12 h.
- La vía de eliminación es renal
- Duración de acción >24 horas
- Debe administrarse por vía oral una vez al día



Propiedades FARMACODINÁMICAS del LISINOPRIL

EL LISINOPRIL es un fármaco activo el cual inhibe a la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (ECA) reduciendo consecuentemente todos los efectos mediados por la angiotensina

II, es decir:

- vasoconstricción
- producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo renal y aumenta el volumen minuto cardíaco.

Lisinopril disminuye el aumento reflejo simpático de la frecuencia cardiaca en respuesta a la vasodilatación.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, también inhibe la degradación de la bradiquinina por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto de disminución de la presión arterial

L

IE

Interacciones del LISINOPRIL

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos, bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes
- No tiene efectos secundarios metabólicos
- No modifican los niveles de ácido úrico ni calcio

Interacciones negativas

- HIPERKALEMIA :diuréticos ahorradores de potasio, anticoagulantes (heparina)ciclosporinas, suplementos de potasio, trimetoprima, drospirenona
- AUMENTO DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : Ingesta aguda de alcohol, anestésicos generales y locales, IMAO, betabloqueantes, diuréticos de asa, tiazidas, nitratos, relajantes musculares , inhibidores de la DPP4(sitagliptina), antipsicóticos
- DISMINUCION DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : antiácidos, rifampicina ,AINE, estrógenos , orlistat, simpaticomiméticos , ingesta crónica de alcohol
- LEUCOPENIA: procainamida, interferón alfa(severa granulocitopenia)
- ANEMIA: azatioprina
- ANGIOEDEMA: everolimius, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol

L

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del LISINOPRIL

Efectos Adversos

- Hipotensión arterial
- Tos
- Hiperkalemia
- Angioedema
- Insuficiencia renal
- Rash cutáneo
- Efectos teratogénicos
- Menos frecuentes: disgeusia, neutropenia, glucosuria , anemia y hepatotoxicidad

Contraindicaciones

- Embarazo principalmente en 2 y 3 trimestre
- Mujer en etapa fértil
- Insuficiencia renal (clearance <30-40 ml/min) disminuir la dosis
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Estenosis renal en paciente monorreno
- Hipotensión
- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Angioedema
- Alteraciones de la medula osea, neutropenia

L

IE

Claves del LISINOPRIL

- El LISINOPRIL es un fármaco adecuado para uso oral.
- Tiene una regular absorción y no se metaboliza
- Posee una vida media de 12 horas, siendo su forma de administración preferentemente en una única toma diaria
- Dosis de 5-40mg
- Posee una baja tasa de efectos adversos
- El aclaramiento plasmático se ve afectado por insuficiencia renal
- No es necesario ajustar dosis en caso de Insuficiencia hepática

L

IE

RAMIPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del RAMIPRIL

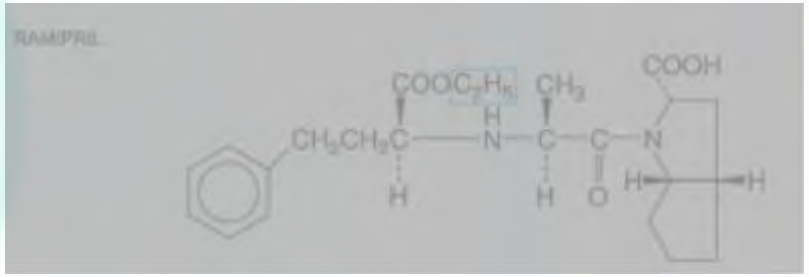
- El RAMIPRIL inhibidor de la ECA, es un PROFARMACO que a través de las esterasas hepáticas se transforma en metabolito activo el RAMIPRILATO
- Pertenece al grupo carboxilo
- La dosis 1,25-20mg
- Tiene una amplia distribución en el organismo, y tiene excreción trifásica lo cual aumenta la duración de su acción por más de 24 horas
- Intervalo de dosis 24horas
- Eliminación renal

R

IE

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del RAMIPRIL

- RAMIPRIL prodroga
- RAMIPRILATO forma activa de la droga
- Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción , oscilando ésta entre el 50 y 60%
- Inicio de acción entre 1-2 horas
- Concentración plasmática máxima 1-2 horas
- En plasma la vida media es de aproximadamente 11 horas (3-17 horas)
- Tiene una excreción trifásica con amplia distribución corporal siendo la vía renal su forma de eliminación
- Duración de acción >24 horas
- Debe administrarse por vía oral una o dos veces al día



R

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del RAMIPRIL

EL RAMIPRIL es un profármaco que luego de un proceso de hidrólisis, da lugar a la sustancia

activa, el RAMIPRIPRILATO el cual inhibe a la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (ECA)

reduciendo consecuentemente todos los efectos mediados por la angiotensina II, es decir:

- vasoconstricción

- producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo renal y aumenta el volumen minuto cardíaco.

Ramipril disminuye el aumento reflejo simpático de la frecuencia cardiaca en respuesta a la

vasodilatación.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, también inhibe la degradación de la bradiquinina

por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto de disminución de la presión arterial

R

IE

Interacciones del RAMIPRIL

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos, bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes
- No tiene efectos secundarios metabólicos
- No modifican los niveles de ácido úrico ni calcio

Interacciones negativas

- HIPERKALEMIA :diuréticos ahorradores de potasio, anticoagulantes (heparina)ciclosporinas, suplementos de potasio, trimetoprima, drospirenona
- AUMENTO DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : Ingesta aguda de alcohol, anestésicos generales y locales, IMAO, betabloqueantes, diuréticos de asa, tiazidas, nitratos, relajantes musculares , inhibidores de la DPP4(sitagliptina), antipsicóticos
- DISMINUCION DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : antiácidos, rifampicina ,AINE, estrógenos , orlistat, simpaticomiméticos , ingesta crónica de alcohol
- LEUCOPENIA: procainamida, interferón alfa(severa granulocitopenia)
- ANEMIA: azatioprina
- ANGIOEDEMA: everolimius, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol

R

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del RAMIPRIL

Efectos Adversos

- Hipotensión arterial
- Tos
- Hiperkalemia
- Angioedema
- Insuficiencia renal
- Rash cutáneo
- Efectos teratogénicos
- Menos frecuentes: disgeusia, neutropenia, glucosuria , anemia y hepatotoxicidad

Contraindicaciones

- Embarazo principalmente en 2 y 3 trimestre
- Mujer en etapa fértil
- Insuficiencia renal (clearance <30-40 ml/min) disminuir la dosis
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Estenosis renal en paciente monorreno
- Hipotensión
- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Angioedema
- Alteraciones de la medula osea, neutropenia

R

IE

Claves del RAMIPRIL

- Ramipril es un profármaco adecuado para uso oral.
- Se convierte rápidamente en el principio activo, ramiprilato, por acción de estearasas hepáticas
- Su velocidad de absorción es disminuida por la presencia de alimentos
- Posee una prolongada vida media, debido al tipo de excreción trifásica pudiendo administrarse en una única toma
- Dosis 1,25-20 mg
- Posee una baja tasa de efectos adversos
- El aclaramiento plasmático del ramipril se ve afectado por insuficiencia renal
- No es necesario ajustar dosis en caso de Insuficiencia hepática

R

IE

PERINDOPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del PERINDOPRIL

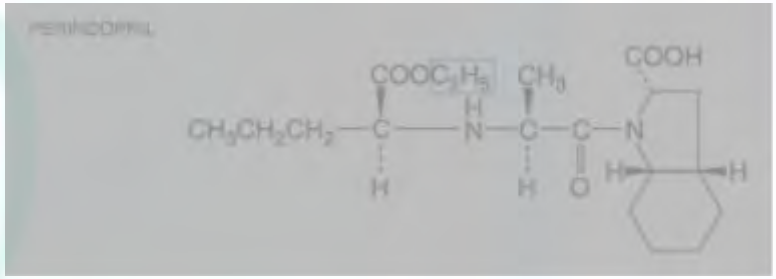
- El PERINDOPRIL inhibidor de la ECA, es un PROFARMACO que a través de las estearasas hepáticas se transforma en metabolito activo el PERINDOPRILATO
- Pertenece al grupo carboxilo
- La dosis 4-16 mg
- Duración de acción de prolongada
- Intervalo de dosis 24hs
- Eliminación renal

P

IE

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del PERINDOPRIL

- PERINDOPRIL prodroga
- PERINDOPRILATO forma activa de la droga
- Su absorción es interferida ante la presencia de alimentos
- Tiene una unión a proteínas del 50%
- Inicio de acción 1,5 horas
- Las concentración plasmáticas máxima 2-3 horas
- En plasma la vida media es de 25 horas
- El aclaramiento plasmático del perindopril es bifásico otorgándole una prolongada duración de su acción
- La eliminación es renal predominantemente
- Duración de acción >24 horas
- Intervalo de administración 24 horas



P

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del PERINDOPRIL

EL PERINDOPRIL es un profármaco que luego de un proceso de hidrólisis, da lugar a la sustancia activa, el PERINDOPRILATO el cual inhibe a la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (ECA)

reduciendo consecuentemente todos los efectos mediados por la angiotensina II, es decir:

- vasoconstricción

- producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo renal y aumenta el volumen minuto cardíaco.

El perindopril disminuye el aumento reflejo simpático de la frecuencia cardiaca en respuesta a la vasodilatación.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, también inhibe la degradación de la bradiquinina por la quininasa, inhibición que puede contribuir al efecto de disminución de la presión arterial

P

IE

Interacciones del PERINDOPRIL

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos, bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes
- No tiene efectos secundarios metabólicos
- No modifican los niveles de ácido úrico ni calcio

Interacciones negativas

- HIPERKALEMIA :diuréticos ahorradores de potasio, anticoagulantes (heparina)ciclosporinas, suplementos de potasio, trimetoprima, drospirenona
- AUMENTO DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : Ingesta aguda de alcohol, anestésicos generales y locales, IMAO, betabloqueantes, diuréticos de asa, tiazidas, nitratos, relajantes musculares , inhibidores de la DPP4(sitagliptina), antipsicóticos
- DISMINUCION DE LA RESPUESTA HIPOTENSORA : antiácidos, rifampicina ,AINE, estrógenos , orlistat, simpaticomiméticos , ingesta crónica de alcohol
- LEUCOPENIA: procainamida, interferón alfa(severa granulocitopenia)
- ANEMIA: azatioprina
- ANGIOEDEMA: everolimius, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol

P

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del PERINDOPRIL

Efectos Adversos

- Hipotensión arterial
- Tos
- Hiperkalemia
- Angioedema
- Insuficiencia renal
- Rash cutáneo
- Efectos teratogénicos
- Menos frecuentes: disgeusia, neutropenia, glucosuria , anemia y hepatotoxicidad

Contraindicaciones

- Embarazo principalmente en 2 y 3 trimestre
- Mujer en etapa fértil
- Insuficiencia renal (clearance <30-40 ml/min) disminuir la dosis
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Estenosis renal en paciente monorreno
- Hipotensión
- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Angioedema
- Alteraciones de la medula osea, neutropenia

P

IE

Claves del PERINDOPRIL

PERINDOPRIL es un profármaco adecuado para su uso oral

Se convierte rápidamente en el principio activo, PERINDOPRILATO, por acción de estearasas hepáticas

Su absorción no es interferida por la presencia de alimentos

Posee una prolongada vida media, debido al tipo de excreción bifásica pudiendo administrarse en una única toma , siendo su dosis de 2-16 mg

Posee una baja tasa de efectos adversos

Eliminación renal

El aclaramiento plasmático del perindopril se ve afectado por insuficiencia renal

No es necesario ajustar dosis en caso de Insuficiencia hepática

P

IE

FICHERO

Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

GENERALIDADES DEL GRUPO	CLAVES DE LOS ARAII	ESTUDIOS CLINICOS CON ARAII
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS	EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
CANDESARTAN	IRBESARTAN	LOSARTAN
OLMESARTAN	TELMISARTAN	VALSARTAN

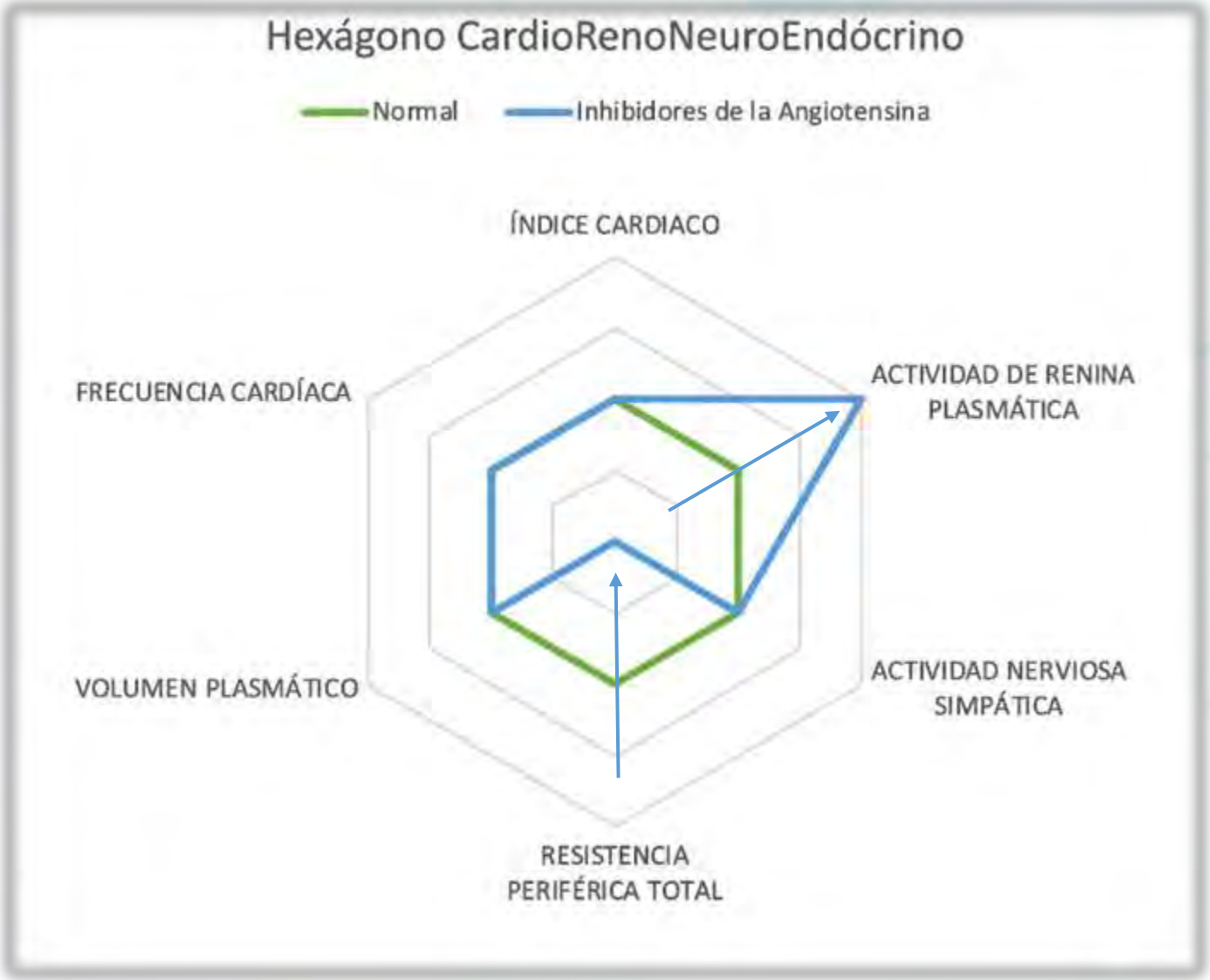
Generalidades de los ARAII

- Los ARAII no presentan en forma significativa el fenómeno de "escape de la Angiotensina II“
- Los ARAII generalmente no causan tos
- Se pueden usar de forma segura en pacientes que desarrollan angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA
- La hipotensión de primera dosis normalmente no se observa
- La hipotensión ortostática es rara
- Se debe reducir la dosis en cuando existe depleción de volumen
- Cuidado con las complicaciones renales
- Verificar si hay hiperkalemia antes de la indicación

- No usar en el embarazo o en estenosis bilateral de las arterias renales
- En general, se requiere cuidado en la enfermedad hepática o renal
- La mayoría de los ARAII se metabolizan por el hígado o se excretan directamente por la bilis o los riñones
- Un buen efecto antihipertensivo se espera en 1 semana
- EL efecto completo se consigue a las 3-6 semanas
- Si es necesario, se agrega un diurético en lugar de aumentar la dosis del ARAII

ARAII	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Tiempo de disociación del receptor (min)	Eliminación Renal %
LOSARTAN	25-100	2,5	33	25	35
VALSARTAN	80-320	7	23	56	13
IRBESARTAN	150-300	11-15	70	17	20
CANDESARTAN	4-32	9-13	42	152	33
TELMISARTAN	40-80	24	43	75	2
OLMESARTAN	10-40	12-14	26	-	49

AR


Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino
Normal
Inhibidores de la Angiotensina
ÍNDICE CARDIACO
ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA
ACTIVIDAD NERVIOSA SIMPÁTICA
RESISTENCIA PERIFÉRICA TOTAL
VOLUMEN PLASMÁTICO
FRECUENCIA CARDÍACA

Características Farmacológicas de los ARAII

- La mayoría de los antagonistas de los receptores de angiotensina II registrados poseen un componente de bifenilo, con la excepción de eprosartán.
- Losartán, irbesartán, olmesartán y eprosartán contienen un sustituyente de imidazol.
- En candesartán y telmisartán este imidazol se condensa con un anillo fenilo.
- Inicialmente se pensó que un componente de tetrazolio era esencial, pero solo se encuentra en losartán, candesartán, olmesartán e irbesartán, no en otros agentes

Propiedades Farmacodinámicas de los ARAII

- Todos los compuestos son vasodilatadores, en particular de los vasos de resistencia, y por lo tanto reducen la resistencia vascular periférica.
- Se puede demostrar que ocurre dilatación venosa, pero es mucho más débil que los efectos dilatadores sobre el sistema arterial.
- En las dosis habituales, la hipotensión ortostática no ocurre en el tratamiento antihipertensivo.
- El perfil hemodinámico de los antagonistas del receptor AT1 es muy similar al de los inhibidores de la ECA.
- La frecuencia cardíaca permanece sin cambios (no taquicardia refleja).
- La eficacia de los diversos compuestos registrados como antihipertensivos es muy similar, aunque unos pocos informes parecen indicar que algunos de los agentes más nuevos son algo más efectivos que losartan. Esto puede ser una cuestión de dosificación.

- Todos los antagonistas de los receptores de angiotensina II registrados son altamente selectivos para el receptor AT1.
- Esta selectividad se ha establecido mediante experimentos de radioligando, generalmente en las membranas de la corteza suprarrenal de rata o hepatocitos.
- La afinidad altamente selectiva por el receptor AT1 se refleja por valores de CI50 en el rango de 1–2 nmol / L. La afinidad suele ser 10000–20000 veces más que para los receptores AT2.
- La selectividad para el receptor AT1 implica que durante el tratamiento con los medicamentos, el AT2 está expuesto a altas concentraciones de angiotensina II.
- Puede ser posible que el receptor AT2 estimulado pueda inhibir e incluso revertir los efectos promotores del crecimiento de la angiotensina II indirectamente, a través del bloqueo del receptor AT1.
- La cuestión del antagonismo “competitivo vs no competitivo" es de interés teórico pero no relevante para la aplicación clínica (variable según el modelo de estudio).

AR

Interacciones de los ARAII

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC
- Estatinas y estrógenos disminuyen la densidad de rAT1

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperkalemia
- La administración conjunta de telmisartan y digital puede provocar un aumento en la concentración plasmática de ambos

Contraindicaciones de los ARAII

Contraindicaciones (compartidas con los IECAs)

- Embarazo
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Claves de los ARAII

- Afinidad 10,000
- Monoterapia o combinada
- Eficacia y seguridad
- Menor incidencia de efectos adversos
- Posología
- La densidad del rAT1es regulada por varios agonistas
- Fenómeno de Taquifilaxia
- Muy baja incidencia de angioedema

ESTUDIOS CLINICOS CON ARA II

ESTUDIO	CITA	DROGA	OBJETIVO
ACTIVE-I	N Engl J Med 2011;364:928-938	Irbesartan	FA
CHARM	Lancet 2003;362:759-766	Candesartan	IC
DIRECT	Lancet 2008;372:1394-1402	Candesartan	RTP DBT
ELITE-II	Lancet 2000;355:1582-1587	Losartan	IC
GISSI-AF	N Engl J Med 2009;360:1606-1617	Valsartan	FA
HIJ-CREATE	Eur Heart J 2009;30:1203-1212	Candesartan	RCV
IDNT	N Engl J Med 2001;345:870-878.141	Irbesartan	NFP DBT
I-PRESERVE	N Engl J Med 2008;359:2456-2467	Irbesartan	IC
JIKEI	Lancet 2007;369:1431-1439.184	Valsartan	RCV
LIFE	Lancet 2002 Mar 23;359:995-1003	Losartan	RCV
NAVIGATOR	N Engl J Med 2010;362:1477-1490	Valsartan	PRE DBT
ONTARGET	N Engl J Med 2008;358:1547-1559	Telmisartan	RCV
OPTIMAAL	Lancet 2002;360:752-760	Losartan	IM
PRoFESS	N Engl J Med 2008;359:1225-1237	Telmisartan	ACV
RENAAL	N Engl J Med 2001;345:861-869.147	Losartan	NFP DBT
ROADMAP	N Engl J Med 2011;364:907-917	Olmesartan	NFP DBT
SCOPE	J Am Coll Cardiol 2004 15;44:1175-1180	Candesartan	HTA
TRANSCEND	Lancet 2008;372:1174-1183	Telmisartan	RCV
Val-HeFT N	Engl J Med 2001;345:1667-1675.116	Valsartan	IC
VALIANT	N Engl J Med 2003;349:1893-1906	Valsartan	IM
VALUE	Lancet 2004;363:2022-2031	Valsartan	HTA
VA-NEPHRON-D	N Eng J Med 2013. 369(20):1892-1903	Losartan	NFP DBT

AR

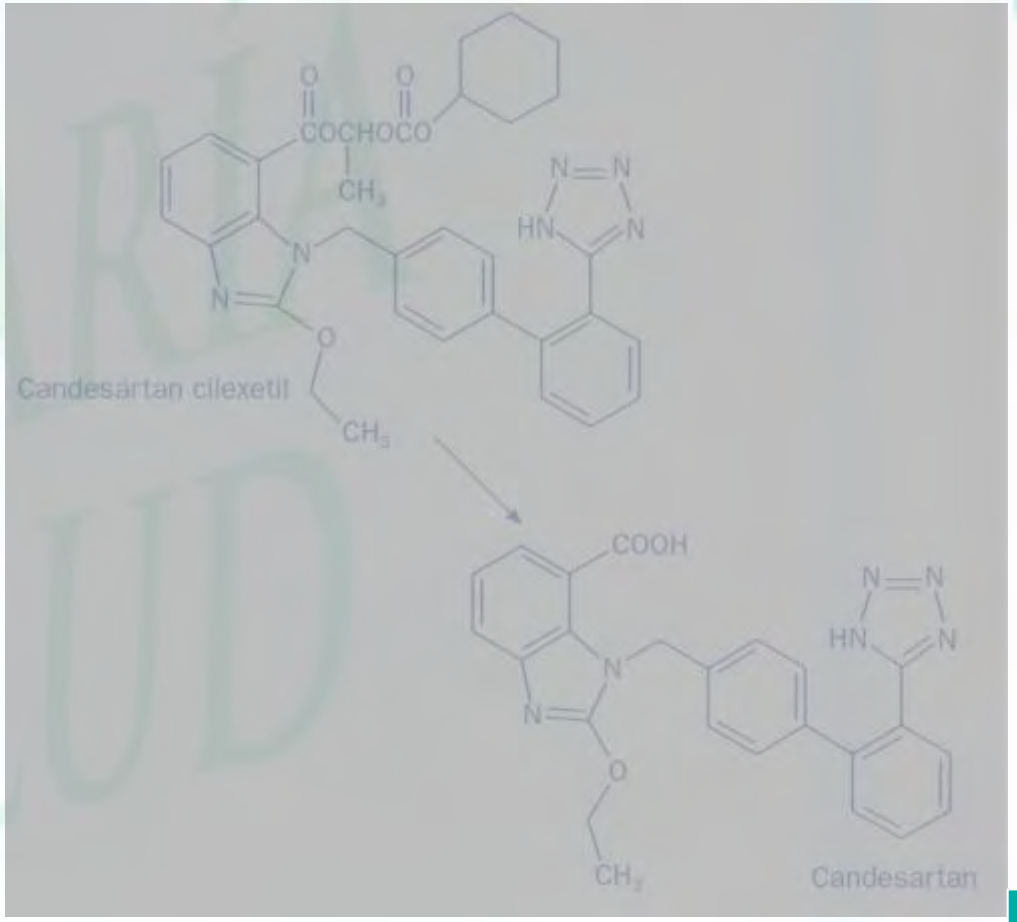
CANDESARTAN

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

AR

Generalidades del CANDESARTAN

- La forma activa se genera durante la absorción intestinal
- La dosis inicial habitual es de 16 mg una vez al día, menor en contexto de depleción de volumen
- La dosis máxima es de 32 mg al día, administrada en una o dos dosis
- Cuando se administra una vez al día (dosis de 16 mg) todavía hay a las 48 horas aproximadamente dos tercios del efecto visto en las primeras 24 horas
- El efecto hipotensor completo puede tomar varias semanas



C

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del CANDESARTAN

- El candesartán cilexetilo es un éster inactivo profármaco que se hidroliza completamente a la forma activa, candesartán, durante la absorción del tracto gastrointestinal.
- In vivo se convierte en su metabolito más activo CV11974, el fármaco activo del candesartán.
- Niveles plasmáticos máximos se obtienen 3-4 h después de la administración oral.
- En plasma la vida media es de aproximadamente 9 h.
- El aclaramiento plasmático del candesartán se debe a la eliminación renal (33%) y excreción biliar (67%).
- El aclaramiento plasmático de candesartán se ve afectado por insuficiencia renal pero no por insuficiencia hepática leve a moderada.
- El candesartán cilexetilo debe administrarse por vía oral una o dos veces al día, con una dosis diaria total de 4 a 32 mg.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
42 (34–56)	52
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
99,8	0.37 (0.31–0.47) ↓ IRC
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.13 (0.09–0.17)	9.7 (4.8–13) ↑ IRC
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
4.0 ± 1.3	119 ± 43 ng/mL

C

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del CANDESARTAN

- Candesartán cilexetilo es un profármaco adecuado para uso oral.
- Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal.
- El candesartán es un ARAII, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente.
- No presenta actividad agonista.

C

AR

Interacciones del CANDESARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC
- Estatinas y estrógenos disminuyen la densidad de rAT1

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio, AINES o heparina puede provocar hiperkalemia
- Cuando se asocia a Nidfedipina GITS aumenta la probablilidad de cefaleas

C

AR

Efectos Adversos y Contraindicaciones del CANDESARTAN

Efectos Adversos

- Las reacciones adversas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias.
- La incidencia global de acontecimientos adversos no mostró relación con la dosis o la edad.
- Los abandonos durante el tratamiento debidos a acontecimientos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

Contraindicaciones

- Embarazo
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

C

AR

Claves del CANDESARTAN

- Candesartán cilexetilo es un profármaco adecuado para uso oral.
- Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal.
- El candesartán es un ARAII, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.
- Los abandonos durante el tratamiento debidos a acontecimientos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

C

AR

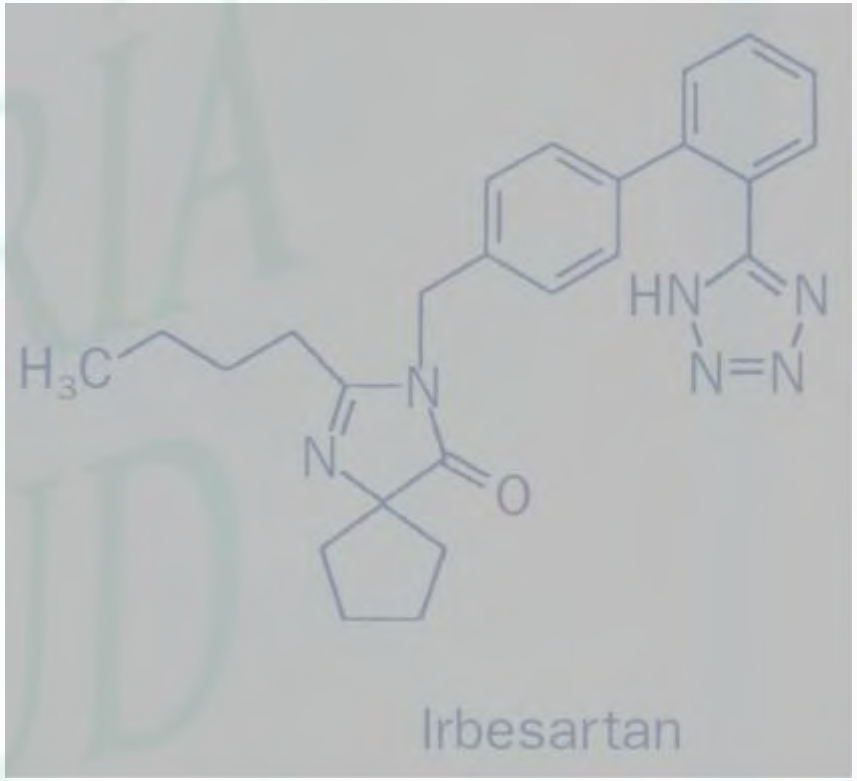
IRBESARTAN

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

AR

Generalidades del IRBESARTAN

- No tiene metabolito activo
- Vida media de 11-15 h
- Para HTA, dosis diaria única de 150-300 mg
- Usar una dosis más baja en contexto de depleción de volumen
- Efecto hipotensor rápido inicial
- Efecto completo en semanas
- Se obtiene una mejor respuesta al diurético agregado que a un dosis aumentada



I

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del IRBESARTAN

- Los niveles plasmáticos máximos se obtienen aproximadamente 1.5–2 h después de la administración oral.
- La vida media en plasma es de 11-15 h.
- Irbesartan se metaboliza en parte al conjugado de glucurónido, y el compuesto original y su glucurónido se eliminan por via renal (20%) y excreción biliar (80%).
- Metabólicamente eliminado por UGT y CYP2C9
- El aclaramiento plasmático de irbesartán no se ve afectado por fallo renal o insuficiencia hepática leve a moderada.
- La dosis oral de irbesartán es de 150 a 300 mg una vez al día.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
60–80	2.2 ± 0.9
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
90	2.12 ± 0.54 ↓ edad
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.72 ± 0.20	13 ± 6.2
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
1.2 (0.7–2)	1.3 ± 0.4 µg/mL

I

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del IRBESARTAN

- Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT1), activo por vía oral.
- Parece bloquear todas las acciones de la angiotensina-II mediadas por el receptor AT1, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II.
- El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT1) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona.
- Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia.

I

AR

Interacciones del IRBESARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC
- Estatinas y estrógenos disminuyen la densidad de rAT1

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio AINES, COX-2 o heparina puede provocar hiperkalemia.
- Imatinib aumenta la concentración plasmática de irbesartán (es un potente inhibidor de CYP2C9).

Efectos Adversos y Contraindicaciones del IRBESARTAN

Efectos Adversos

- El perfil de efectos secundarios no difiere del del placebo.
- En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%).

Contraindicaciones

- Embarazo
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad

I

AR

Claves del IRBESARTAN

- No tiene metabolito activo
- Efecto hipotensor rápido inicial
- Irbesartan se metaboliza en parte al conjugado de glucurónido, y el compuesto original y su glucurónido se eliminan por vía renal (20%) y excreción biliar (80%)
- Metabólicamente eliminado por UGT y CYP2C9
- En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos no fue diferente entre el grupo irbesartán (56,2%) y el grupo placebo (56,5%).

I

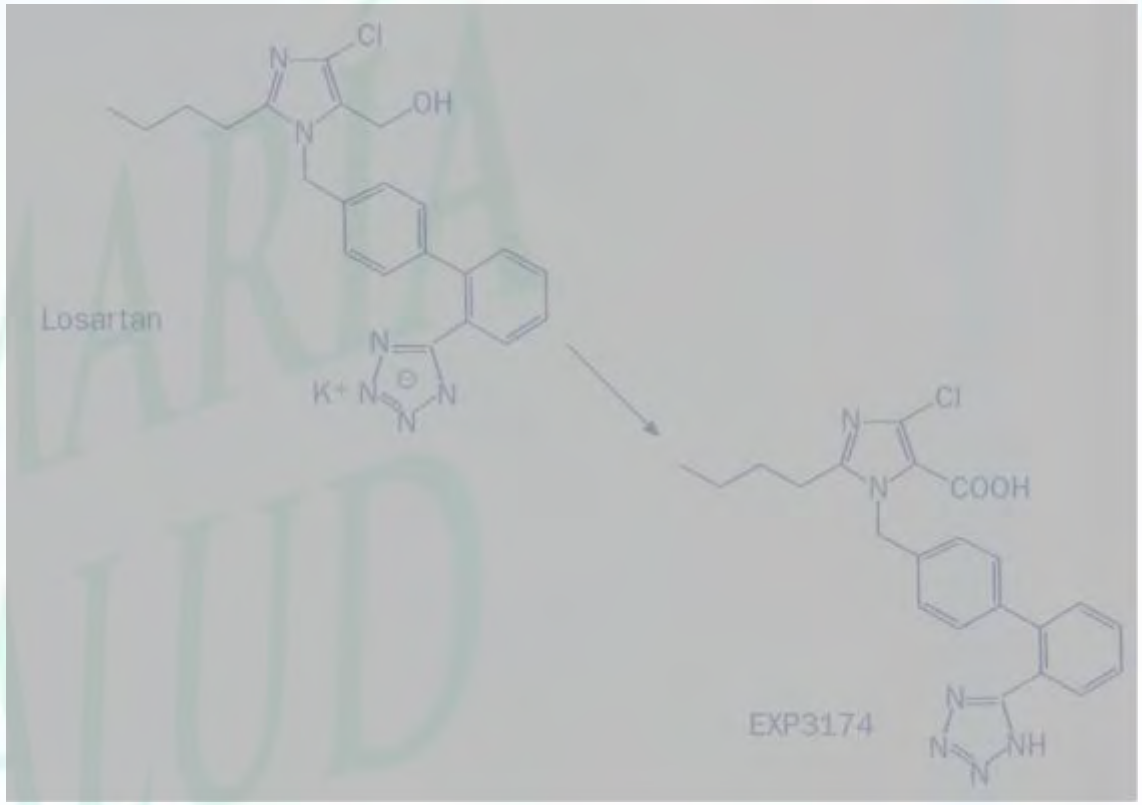
AR

LOSARTAN

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

AR

Generalidades del LOSARTAN



- La dosis estándar inicial es de 50 mg una vez al día, con un aumento de 100 mg si es necesario
- Permite la dosificación dos veces al día
- La vida media es de 6-9 h
- Al igual que con todos los ARAII, un aumento de dosis suele ser menos efectivo que la adición de un diurético en baja dosis para lograr un mayor control de la PA
- Con depleción de volumen o con enfermedad hepática, la dosis inicial debería ser 25 mg
- El efecto antihipertensivo principal está presente dentro de 1 semana
- El efecto completo puede tomar hasta 3-6 semanas, y se potencia por acción diurética o dieta baja en sal, más que por aumento de dosis

L

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del LOSARTAN

- Aproximadamente el 14% de una dosis oral de losartán se convierte por CYP2C9 y CYP3A4 al metabolito del ácido 5-carboxílico, EXP 3174, que es más potente que losartán como antagonista del receptor AT1.
- El pico de los niveles plasmáticos de losartán y EXP 3174 ocurren aproximadamente 1 a 3 h después de la administración oral.
- Las vidas medias plasmáticas son 2.5 y 6–9 h, respectivamente.
- El aclaramiento plasmático de losartán y EXP 3174 se realiza a través del riñón y del hígado (metabolismo y excreción biliar) y se ven afectados por el fallo hepático, pero no por insuficiencia renal.
- Losartán debe administrarse por vía oral una o dos veces al día, para una dosiS diaria total de 25 a 100 mg.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
Losartan: 35.8 ± 15.5	**Losartan:** 12 ± 2.8
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
Losartan: 98.7 EXP 3174: 99.8	**Losartan: 8.1 ± 1.8**
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
Losartan: 0.45 ± 0.24	**Losartan: 2.5 ± 1.0** **EXP 3174: 5.4 ± 2.3**
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
Losartan: 1.0 ± 0.5 **EXP 3174: 4.1 ± 1.6**	Losartan: 296 ± 217 ng/mL EXP 3174: 249 ± 74 ng/mL

L

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del LOSARTAN

- En general, se considera que la dosis de una vez al día de 50 mg por tableta de losartán es bastante bajo para el tratamiento adecuado de la hipertensión.
- En ensayos clínicos, la dosis diaria requerida de losartán estuvo en el rango de 80 mg.
- Además, losartán parece mostrar una actividad uricosúrica significativa en la dosis utilizada para tratamiento antihipertensivo. Este efecto se limita a losartán y no es un efecto de clase de los ARAII.
- Losartán es un antagonista oral sintético del receptor de la angiotensina II (tipo AT1). Losartán bloquea selectivamente el receptor AT1.
- In vitro e in vivo, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.
- Losartán no tiene un efecto agonista ni bloquea otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular.
- Además, losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, no se produce potenciación de los efectos no deseados mediados por la bradicinina.
- Durante la administración de losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de la renina plasmática.
- El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la angiotensina II.
- Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II.
- Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT1 que por el receptor AT2. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que losartán basándonos en la relación peso-peso.

L

AR

Interacciones del LOSARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC
- Estatinas y estrógenos disminuyen la densidad de rAT1

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio, AINES o COX-2 puede provocar hiperkalemia
- Imatinib y Fluorouracilo aumentan la concentración plasmática de losartán (es un potente inhibidor de CYP2C9) y disminuyen su metabolito.
- La Rifampicina disminuye el efecto antihipertensivo del losartan (induce la CYP2C9).
- Orlistat reduce la eficacia (mecanismo desconocido).
- El jugo de pomelo inhibe el metabolismo del Losartan
- Losartan es un antagonista competitivo del receptor de tromboxano A2 y atenúa la agregación plaquetaria.
- EXP 3179, otro metabolito de losartán sin efectos sobre el receptor de angiotensina, reduce la regulación positiva de ARN mensajero de COX-2 y la generación de prostaglandinas dependiente de la COX.

L

AR

Efectos Adversos y Contraindicaciones del LOSARTAN

Efectos Adversos

- El perfil de efectos secundarios de losartán es claramente favorable y, en promedio, no diferente al del placebo.
- La ausencia de tos es una ventaja en comparación con los IECA.
- Como todos los otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, losartán es bien tolerado y aceptado por los pacientes.
- El edema angioneurótico y la pancreatitis han sido reportado en algunos casos excepcionales

Contraindicaciones

- Embarazo (categoría D para Losartan)
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad
- Insuficiencia hepática grave

L

AR

Claves del LOSARTAN

- In vitro e in vivo, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.
- Aproximadamente el 14% de una dosis oral de losartán se convierte por CYP2C9 y CYP3A4 al metabolito del ácido 5-carboxílico, EXP 3174, que es más potente que losartán como antagonista del receptor AT1.
- Además, losartán parece mostrar una actividad uricosúrica significativa en la dosis utilizada para tratamiento antihipertensivo.
- In vitro e in vivo, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

L

AR

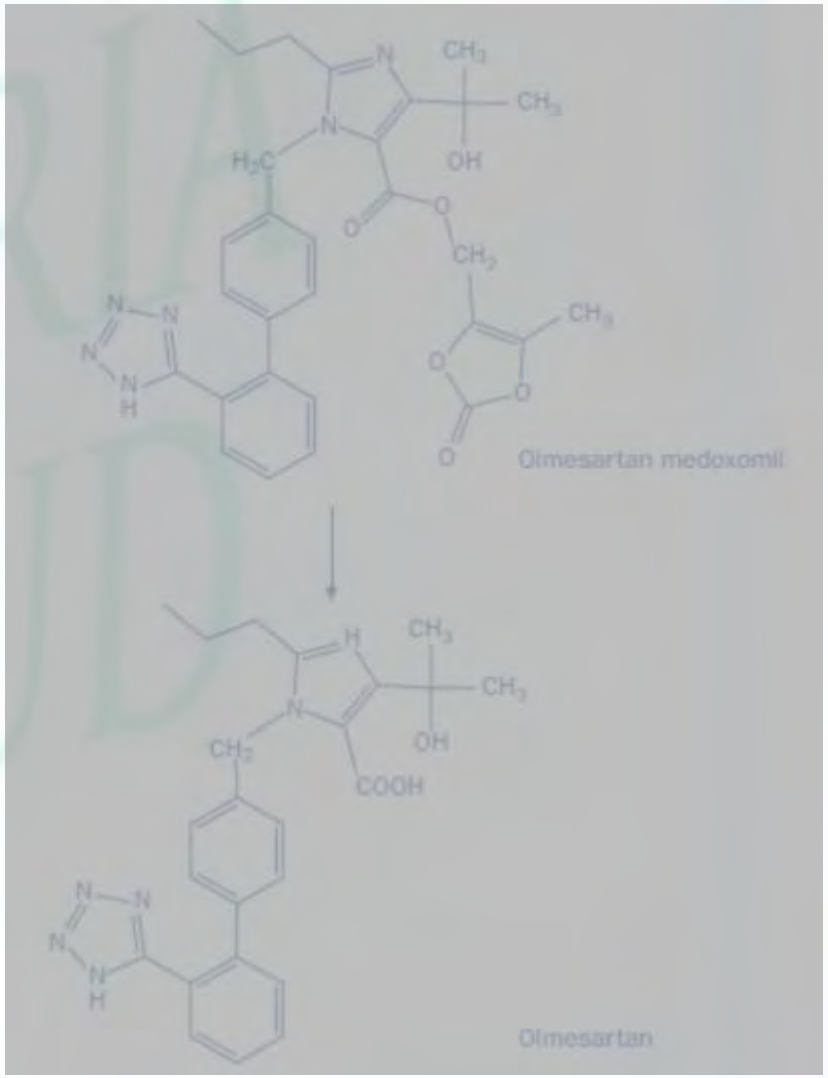
OLMESARTAN

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

AR

Generalidades del OLMESARTAN

- Vida media de 13 h
- La dosis es de 20-40 mg una vez al día
- Mejora la dilatación coronaria dependiente de endotelio en hipertensos.
- El efecto antihipertensivo de olmesartán medoxomilo se evidencia a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas.



O

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del OLMESARTAN

- Olmesartán medoxomilo es un éster inactivo profármaco que se hidroliza completamente a la forma activa, olmesartán, durante la absorción del tracto gastrointestinal, por acción de varias esterasas.
- Se obtienen niveles plasmáticos máximos 1,4-2,8 h después de la administración oral.
- La vida media en plasma es de 10-15 h.
- El aclaramiento en plasma de olmesartán se debe tanto a la eliminación renal como a la excreción biliar.
- Aunque la insuficiencia renal y la enfermedad hepática disminuyen el aclaramiento plasmático de olmesartán, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada.
- La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima.
- La dosis oral de olmesartán medoxomilo es de 20 a 40 mg una vez al día.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
26	35-50
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
99	0.31 ± 0.05
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.36 ± 0.18	13.7 ± 5.6
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
1.5 (1–2.5)	1083 ± 283 ng/mL

O

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del OLMESARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperkalemia
- El olmesartán no es metabolizado por el sistema enzimático citocromo P450.
- En consecuencia, olmesartán tiene un bajo potencial de interacciones metabólicas con los medicamentos.

O

AR

Interacciones del OLMESARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC
- Estatinas y estrógenos disminuyen la densidad de rAT1

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperkalemia
- Riesgo de insuficiencia renal cuando olmesartan es administrado con dosis altas de aspirina (> 3g diario) y también los inhibidores COX-2
- no se recomienda la combinación con litio
- La coadministración de heparina puede provocar aumento de la kalemia
- el tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) puede generar una leve reducción de la biodisponibilidad

O

AR

Efectos Adversos y Contraindicaciones del OLMESARTAN

Efectos Adversos

- Como todos los otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, olmesartán es bien tolerado y aceptado por los pacientes.
- Se ha reportado enteropatía de tipo “sprue like”
- Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son: cefalea (7,7%), síntomas parecidos a los de la gripe (4,0%) y mareo (3,7%).

Contraindicaciones

- Embarazo
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad
- Obstrucción biliar

O

AR

Claves del OLMESARTAN

- Mejora la dilatación coronaria dependiente de endotelio en hipertensos.
- El efecto antihipertensivo de olmesartán medoxomilo se evidencia a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas.
- La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima.
- Se ha reportado enteropatía de tipo “sprue like”

O

AR

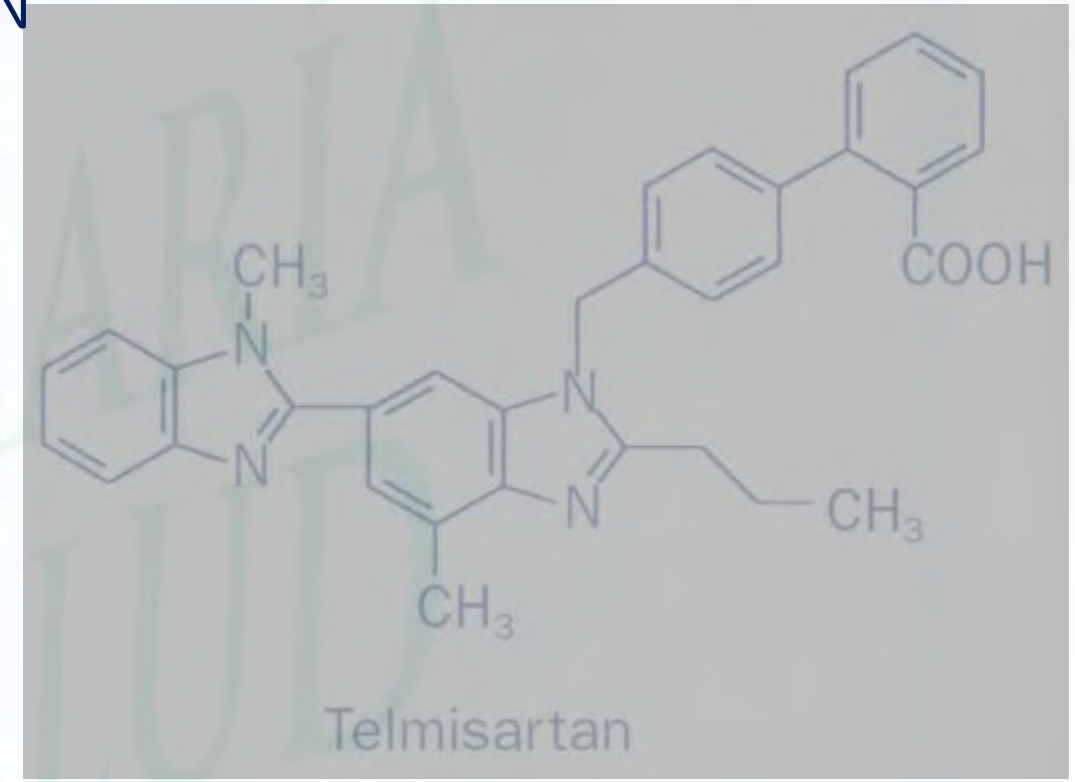
TELMISARTAN

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

AR

Generalidades del TELMISARTAN

- Sin metabolito activo
- Vida media muy larga de 24 horas
- Dosis de 40 a 80 mg una vez al día
- La formulación es tal que la dosis no puede reducirse a menos de 40 mg, incluso cuando hay hipovolemia
- Hay un pequeño aumento del efecto hipotensor de 40 a 80 mg diarios



T

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del TELMISARTAN

- Los niveles plasmáticos máximos se obtienen 0.5-1 h después de la administración oral.
- La absorción intestinal se retrasa algo por la presencia de alimentos, pero este efecto parece no ser clínicamente relevante.
- La vida media en plasma es de aproximadamente 24 h.
- Telmisartan se elimina de la circulación principalmente por secreción biliar de fármaco intacto.
- El aclaramiento plasmático de telmisartán se ve afectado por insuficiencia hepática pero no renal.
- La dosis oral recomendada de telmisartán es de 40 a 80 mg una vez al día.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
50	0
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
99,5	
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
	24
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
1	

T

AR

Interacciones del TELMISARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC
- Estatinas y estrógenos disminuyen la densidad de rAT1

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperkalemia. También con AINES, COX-2, heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim
- La administración conjunta de telmisartan y digital puede provocar un aumento en la concentración plasmática de ambos

Efectos Adversos y Contraindicaciones del TELMISARTAN

Efectos Adversos

- Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica y angioedema, que pueden ocurrir raramente (> 1/10.000 a < 1/1.000), e insuficiencia renal aguda.
- La incidencia global de acontecimientos adversos descrita con telmisartán fue, por lo general, comparable a la del placebo (41,4 % vs. 43,9 %).
- En el ensayo PRoFESS se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo.

Contraindicaciones

- Embarazo
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva

T

AR

Claves del TELMISARTAN

- Sin metabolito activo
- Vida media muy larga de 24 horas
- La vida media en plasma es de aproximadamente 24 h.
- Telmisartan se elimina de la circulación principalmente por secreción biliar de fármaco intacto.
- En las dosis y concentraciones utilizadas en el tratamiento de hipertensión, telmisartán parece ser un sensibilizador de insulina, debido a su activación de los subtipos de receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPARγ).

T

AR

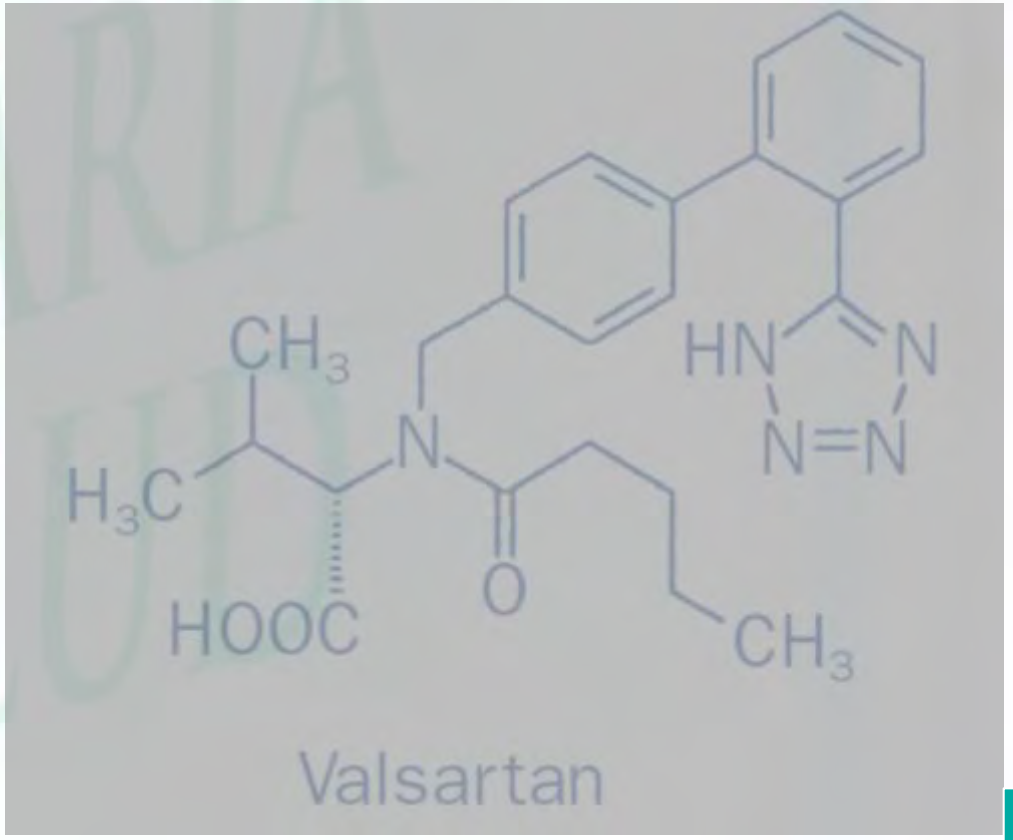
VALSARTAN

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

AR

Generalidades del VALSARTAN

- No tiene metabolito activo
- A pesar de la reducción de absorción por efecto alimenticio de hasta 50%, el prospecto indica que el medicamento se puede administrar con o sin alimentos
- La vida media es corta, sin embargo la dosis también es solo una vez al día (80-320 mg)
- Con diurético agregado es más efectivo para reducir la PA



V

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del VALSARTAN

- Los niveles plasmáticos máximos ocurren 2–4 h después de la administración oral.
- La comida disminuye notablemente la absorción y biodisponibilidad.
- La vida media plasmática es de aproximadamente 9 h.
- Valsartan se elimina de la circulación por el hígado (~70% del aclaramiento total), y la insuficiencia hepática reducirá el aclaramiento.
- La dosis oral de valsartán es 80-320 mg una vez al día.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
23 ± 7 ↓ alimentos	29.0 ± 5.8
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
95	0.49 ± 0.09 ↓ edad, Enf Hep
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.23 ± 0.09	9.4 ± 3.8 ↑ edad
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
2 (1.5–3)	1.6 ± 0.6 µg/mL

V

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del VALSARTAN

- Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral.
- Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.
- Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1.
- Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.
- Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

V

AR

Interacciones del VALSARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC
- Estatinas y estrógenos disminuyen la densidad de rAT1

Interacciones negativas

- La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio o AINE, puede provocar hiperkalemia
- Imatinib aumenta la concentración plasmática de valsartán (es un potente inhibidor de CYP2C9)
- Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio
- La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartan.

V

AR

Efectos Adversos y Contraindicaciones del VALSARTAN

Efectos Adversos

- En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema
- En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas al medicamento fue comparable a la del placebo

Contraindicaciones

- Embarazo
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Estenosis renal bilateral
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad al principio activo
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

V

AR

Claves del VALSARTAN

- No tiene metabolito activo
- A pesar de la reducción de absorción por efecto alimenticio de hasta 50%, el prospecto indica que el medicamento se puede administrar con o sin alimentos
- Valsartan se elimina de la circulación por el hígado (~70% del aclaramiento total), y la insuficiencia hepática reducirá el aclaramiento
- En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas al medicamento fue comparable a la del placebo

V

AR

FICHERO

Antagonistas de los Canales del Calcio Dihidropiridínicos (DHP)

GENERALIDADES DEL GRUPO	CLAVES DE LOS CA	ESTUDIOS CLINICOS CON CA
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS	CLASIFICACION Y EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
AMLODIPINA		NIFEDIPINA
LERCANIDIPINA		FELODIPINA

Generalidades de los AC DHP

- Los AC son excelentes drogas de asociación, con IECA y ARA II
- Los AC no causan trastornos metabólicos
- Se pueden usar de forma segura en todos los pacientes
- Son la clase con más impacto en prevención de enfermedad cerebrovascular
- Reducen la resistencia vascular periférica
- Como grupo no producen disminución del inotropismo
- Estimulan la activación del sistema nervioso simpático, fundamentalmente los de acción rápida
- Incrementan las catecolaminas en forma modesta
- Actúan en forma independiente de la ingesta de sodio
- En general, son seguros y efectivos
- Combinados con IECA, ARAII y /o diuréticos, generan sinergismo de potenciación
- Actúan bloqueando los canales de calcio tipo L y depende del potencial de membrana y grado de despolarización, por eso la afinidad de las DHP por la célula muscular lisa, que para el tejido cardíaco.
- EL efecto completo se consigue a las 2 semanas
- No tienen efectos importantes sobre el sistema venoso
- No producen alteraciones electrolíticas

AC

Antagonista cálcico DHP	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Unión a proteínas	Eliminación Renal %
NIFEDIPINA	10-60 mg	1,8 horas	50%	96%	0%
AMLODIPINA	2.5-10 mg	35-45 horas	74%	93%	10%
LERCANIDIPINA	10-20 mg	2-5 horas	10%	98%	50%
FELODIPINA	5-10 mg	14 horas	15%	99,6%	<1%
NIMODIPINA	90-360 mg	1,1-1,7 horas	5-15%	98%	50%
ISRADIPINA	2.5-10 mg x 2	3,5 horas	90-95 %	95%	70%

Propiedades Farmacodinámicas de los AC DHP

- Todos los compuestos son vasodilatadores, en particular de los vasos de resistencia, y por lo tanto reducen la resistencia vascular periférica.
- Se puede demostrar que no ocurre dilatación venosa,
- En las dosis habituales, la hipotensión ortostática no ocurre en el tratamiento antihipertensivo, salvo la nifedipina de acción rápida y según vía de administración, sublingual, actualmente proscripta.
- El perfil hemodinámico de los AC dihipiridínicos es muy similar
- La frecuencia cardíaca puede aumentar aunque en forma discreta, salvo los de acción corta y según vía de administración
- Todos los AC dihipropiridínicos, son selectivos bloqueadores de los canales de calcio
- La eficacia de los diversos compuestos registrados como antihipertensivos es muy similar, aunque unos pocos informes parecen indicar que algunos de los agentes más nuevos son algo más efectivos que la nifedipina

AC

Características Farmacológicas de los AC DHP

- La mayoría de los antagonistas de los canales del calcio dihidropiridínicos tienen un primer paso hepático variable de acuerdo al compuesto.
- Su biodisponibilidad es mejor que el verapamilo y diltiazem
- Se transforman en metabolitos inactivos.
- No tienen efecto sobre el sistema de conducción y nódulo sinusal, a diferencia del diltiazem y verapamilo
- En general son más vasculotrópicos, con una selectividad vascular de 10 x 1 para nifedipina y amlodipina , 100 x 1 para nicardipina, isradipina y felodipina
- Algunos como la lercanidipina y nimodipina son mas lipofílicos
- Se excretan en mayor porcentaje por vía renal

Interacciones de los AC DHP

Interacciones positivas

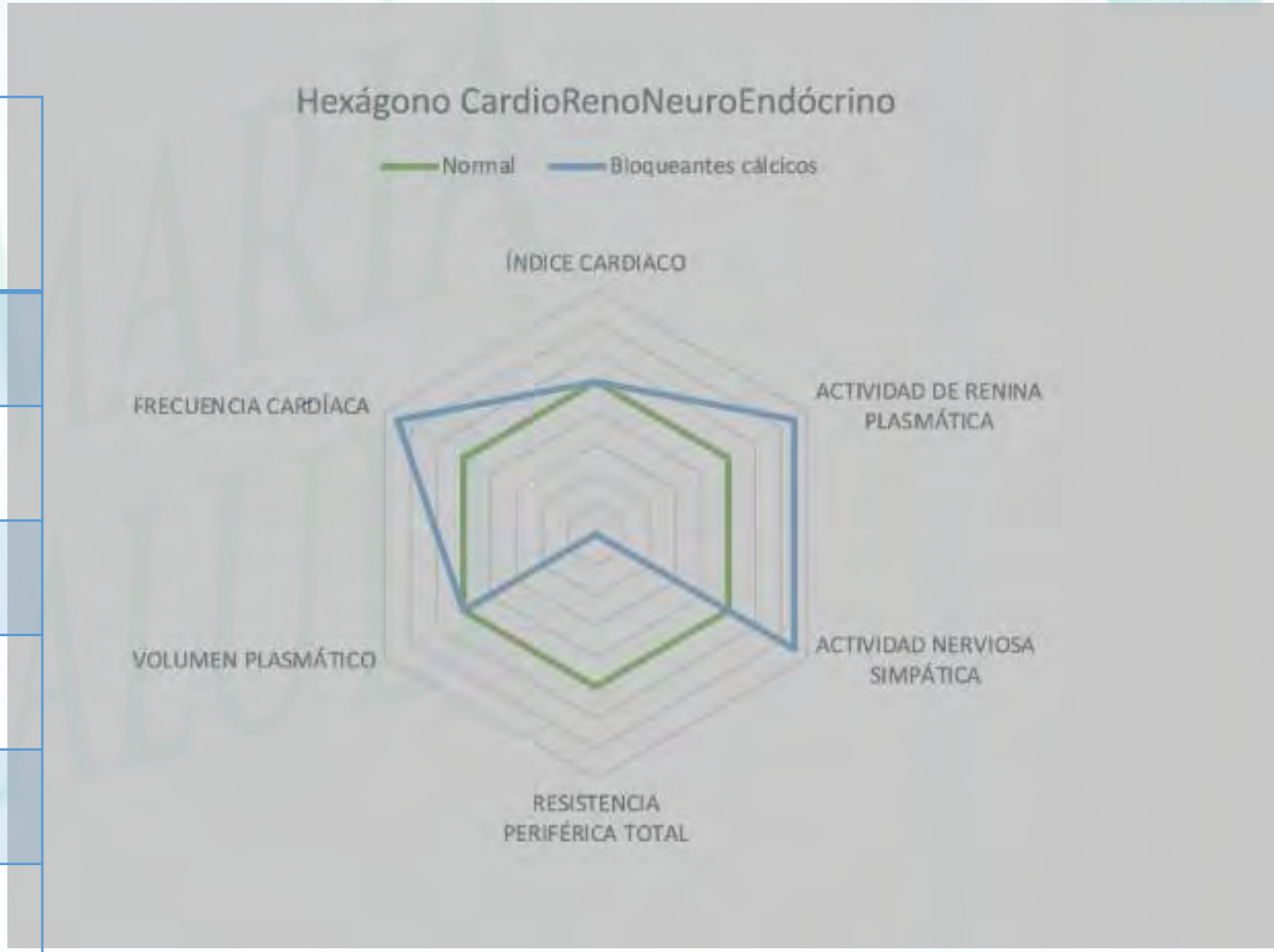
- Sinergia de potenciación con IECA y ARA II
- Sinergia de suma con los diuréticos

Interacciones negativas

- La coadministración con inhibidores de la CYPA4
- La administración conjunta de amlodipina con simvastatina puede aumentar su concentración en sangre y aumentar toxicidad por simvastatina, por lo que su dosis máxima es de 20 mg

Clasificación de los AC DHP

Primera Generación	Segunda Generación IIA Nueva formulación	Segunda Generación IIB Nueva entidad química	Tercera Generación
Nifedipina	Nifedipina GITS	Felodipina	Amlodipina
Nicardipina	Felodipina SR	Nitrendipina	Lercanidipina
	Nicardipina LR	Isradipina	Clevinipina
		Nisoldipina	Azelnidipina
		Nimodipina	Lacidipina
		Benidipina	Manidipina



Contraindicaciones de AC DHP

- Miocardiopatia hipertrófica obstructiva con gradiente severo
- Estenosis aórtica severa
- Insuficiencia cardíaca estadio III/IV
- Hipotensión
- IAM
- Taquiarritmias de alta frecuencia
- Hipersensibilidad

Claves de los AC DHP

- Afinidad vascular 10-100 x1
- Monoterapia o combinada
- Eficacia y seguridad
- Posología
- No Taquifilaxia
- Vida media prolongada

AC

ESTUDIOS CLINICOS AC DHP

ESTUDIO	CITA	DROGA vs	OBJETIVO
ALLHAT	JAMA 2002;288:2981-2997	Amlodipina/Lisinopril/Clorta	HTA
ASCOT	Lancet 2005;366:895--906	Amlodipina/Atenolol	HTA
VALUE	Lancet 2004;3632:2022-2031	Amlodipina/Valsartan	HTA
STONE	J Hypertens. 1996;14:1237-1245	Nifedipina vs placebo	HTA añosos
SYST EUR	Lancet1997;350:757-764	Nitrendipina vs placebo	HTA
SYST CHINA	J Hypertens 1998;16:1823-1829	Nitrendipina vs placebo	HTA
ACTION HT	J Hypertens 2005;23: 641-648	Nifedipina GITS vs placebo	HTA
CAMELOT	JAMA 2004;292:2217-2225	Amlodipina vs placebo	HTA
FEVER	J Hypertens 2005; 23:2157- 2152	Felodipina vs placebo	HTA
STOP 2	Lancet 1999 ;354:359-365	Felodipina o isra vs atenolol	HTA
NICS EH	Hypertension 1999;34:1129-1133	Nicardipina vs tiazida	HTA
JMIC B	Hypertens Res 2004 ;27:181-191	Nifedipina ret vs IECA	HTA coronarios
INSIGHT	Lancet 2002;360:752-760	Nifedipina GITS vs HCTZ amiloride	HTA
SHELL	Blood Pressure2003;12:160-167	Lacidipina vs clortalidona	ACV

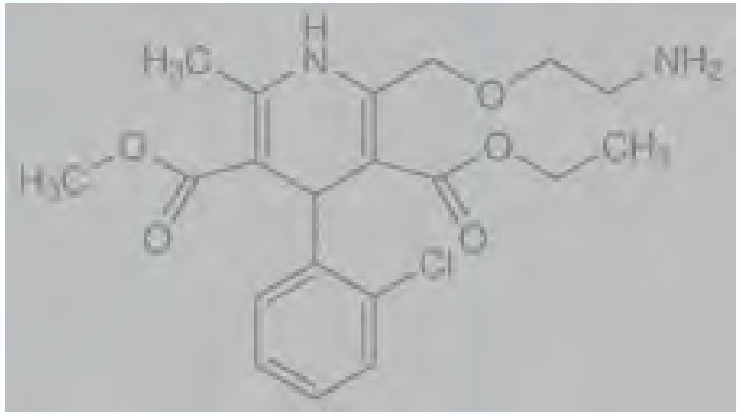
AC

AMLODIPINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de AMLODIPINA

- Es un AC DHP de tercera generación
- Efecto gradual y sostenido
- La dosis inicial habitual es de 5 mg una vez al día
- La dosis máxima es de 20 mg al día, administrada en una dosis
- Cuando se administra una vez al día todavía hay a las 48 horas persistencia del efecto hipotensor
- La concentración estable en plasma toma 7 días



A

AC

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la AMLODIPINA

- La amlodipina es un compuesto ionizado neutro a ph fisiológico
- Atraviesa lentamente la bicapa fibrolipídica de la membrana celular, con lo cual se evita una rápida concentración intracelular, que podría dañar las organelas intracelulares y garantiza su acción prolongada y sostenida
- Niveles plasmáticos máximos se obtienen 3-4 h después de la administración oral.
- En plasma la vida media es de aproximadamente 35-45 hs.
- Se metaboliza en hígado, lentamente, se oxida a un análogo de la piridina, con un mínimo primer paso hepático. En pacientes con insuficiencia hepática, la vida media se prolonga
- El aclaramiento plasmático de la amlodipina se debe a la eliminación renal (60%) y excreción por heces (20-25%).
- El alimento no afecta su biodisponibilidad
- Se administra por vía oral, 1 vez por día

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
74	10
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
93	7
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.42	35-45
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
6-9	18.1 ± 7.1 ng/mL

A

AC

Propiedades FARMACODINÁMICAS de la AMLODIPINA

- Amlodipina en un CA DHP, de uso oral.
- Se absorbe a nivel gastrointestinal, la presencia de alimentos no modifica su absorción.
- La amlodipina es un CA DHP, selectivo para los canales de calcio tipo L.
- No presenta actividad agonista.

A

AC

Interacciones de la AMLODIPINA

Interacciones positivas

- Sinergia de potenciación con IECA , ARA II, betabloqueantes
- Sinergia de suma con diuréticos
- Sinergia con estatinas
- Se puede utilizar con anti inflamatorios

Interacciones negativas

- La coadministración con sildenafil, puede potenciar efecto hipotensor
- Cuando se administra con inhibidores de la CYP 3 A4 puede aumentar la concentración plasmática de amlodipina y habría que reducir su dosis
- Simvastatina y amlodipina, aumenta concentración plasmática de simvastatina, no pasar los 20 mg simvastatina por día
- Sinergismo farmacodinámico con dantrolene, puede producir hipotensión extrema e hiperkalemia

A

AC

Efectos Adversos y Contraindicaciones de la AMLODIPINA

Efectos Adversos

- Las reacciones adversas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias.
- Edemas 10-15%, rubicundez facial 2.6% , cefaleas 7.3%, mareos 3.4%, fatiga 4.5%, post marketing ginecomastia, trastornos extrapiramidales y elevación enzimas hepáticas e ictericia
- Los abandonos durante el tratamiento debidos a acontecimientos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Estenosis aórtica severa
- Hipotensión
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

A

AC

Claves de la AMLODIPINA

- CA DHP uso por vía oral, 1 vez por día.
- Se absorbe por vía gastrointestinal, metabolismo hepático de primer paso, leve
- Tiempo de vida media prolongado.
- Muy bien tolerada
- Los abandonos durante el tratamiento debidos fundamentalmente a edemas en miembros inferiores, que disminuyen cuando se asocia con IECA o ARA II

A

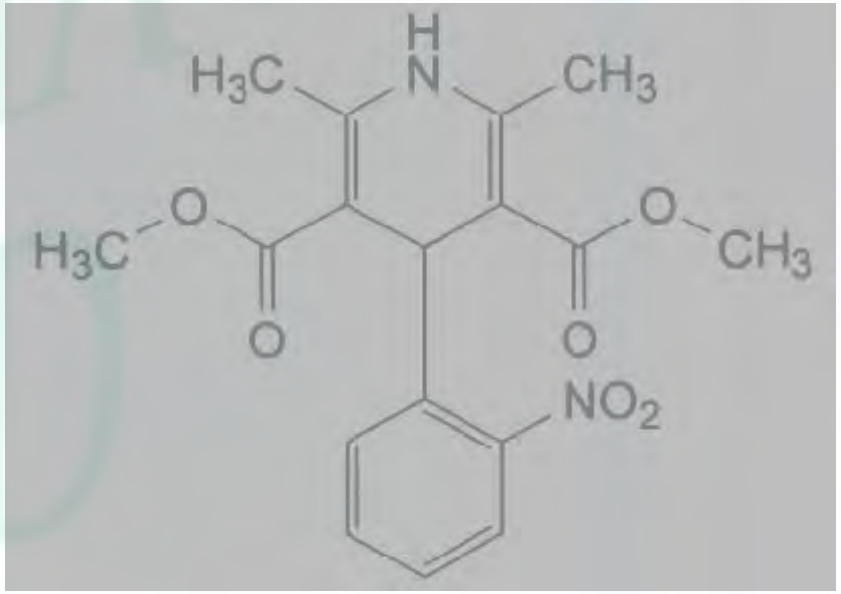
AC

NIFEDIPINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de NIFEDIPINA

- Es un AC DHP de primera generación
- Es un antagonista cálcico específico y puro, actúa sobre canales lentos de calcio y deprime la fase 2 del potencial de acción de membrana de la célula muscular, sin efectos demostrables sobre los canales rápidos de sodio
- Para HTA, dosis diaria es de 10-30 mg /día, 2-3 veces por día, la forma de eliminación lenta que es la GITS, es 1 vez por día
- Tiene efecto de estimular por fenómeno baroreflejo al sistema nervioso simpático, aumentando contractilidad, frecuencia cardíaca , conducción aurículo ventricular, gasto cardíaco y volumen minuto, que tienden a desaparecer con su uso crónico
- Efecto hipotensor se mantiene en el tiempo, sin taquifilaxia
- Mayor efectividad con el tratamiento prolongado
- Se absorbe adecuadamente, sin relación con los alimentos



N

AC

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la NIFEDIPINA

- Los niveles plasmáticos máximos se obtienen aproximadamente 1.5–2 h después de la administración oral.
- La vida media en plasma es de 2-5 h. La forma extendida o GITS 18-24hs
- Nifedipina se metaboliza en el hígado por CYP 3 A y se transforma en un análogo dihipiridínico que es inactivo
- 60-80% de eliminación renal
- No se modifica dosis en pacientes en plan de diálisis
- La dosis oral de nifedipina es de 10-30 mg cada 8 horas, la forma GITS es de 20, 30 o 60 mg 1 vez por día

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
50%	0%
Unión a proteínas en plasma (%)	Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)
96%	0.5
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.78 ± 0.22	1,8 GITS 18-24hs

N

AC

Propiedades FARMACODINAMIA de la NIFEDIPINA

- Nifedipina es un bloqueante de los canales lentos de calcio
- Por su efecto hipotensor rápido, aumenta las catecolaminas plasmáticas y la renina, por efecto directo del baro receptor
- Con el uso en el tiempo, se pierden la intensidad del grado de activación baro refleja
- Puede existir efecto rebote de angina, en la angina vaso espástica , por lo que su supresión debe ser escalonada

N

AC

Interacciones de la NIFEDIPINA

Interacciones positivas

- Sinergia de potenciación con IECA y ARA II
- Sinergia de potenciación con betabloqueantes y nitritos en pacientes coronarios
- Se puede combinar con diuréticos y metildopa

Interacciones negativas

- La coadministración con prazosin y otros vasodilatadores alfa, pueden potenciar efecto hipotensor.

Efectos Adversos y Contraindicaciones de la NIFEDIPINA

Efectos Adversos

- Edema periférico 10-30% , enrojecimiento facial 23-27%, mareos 23-27%, cefaleas 10-23%.
- En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, presentaron agranulocitosis, hiperplasia gingival.
- En reportes post marketing, eventos exfoliativos y bullosos en piel,pustulosis exantemática aguda generalizada y reacciones de fotosensibilidad.

Contraindicaciones

- Hipotensión arterial
- Shock cardiogénico
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad
- El uso sublingual en urgencia y emergencias hipertensivas
- Inductores potentes de la CYP 3 A 4 pueden disminuir su potencia farmacológica(carbamacepina, fenobarbital, etc)

N

AC

Claves de la NIFEDIPINA

- Efecto hipotensor rápido inicial, el GITS dentro de las 2-3 hs
- Se metaboliza en hígado por la CYP 3 A 4
- Se elimina 60-80% por riñón
- En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes hipertensos, la frecuencia global de efectos adversos fue mayor con nifedipina que con placebo.

N

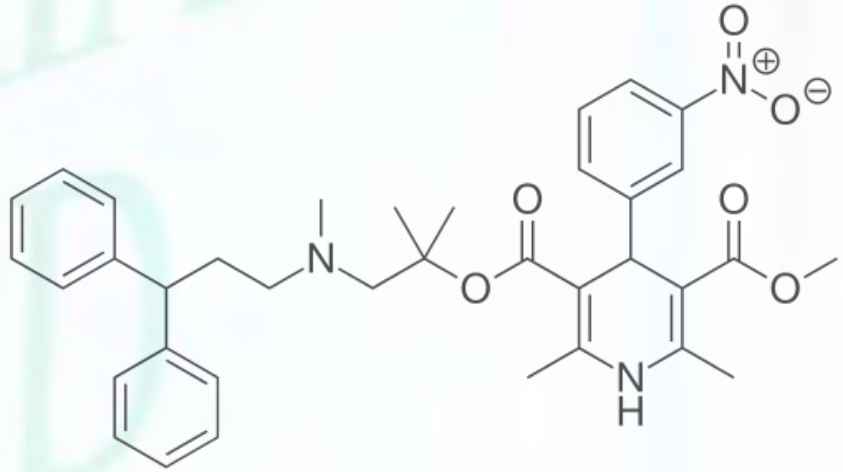
AC

LERCANIDIPINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de LERCANIDIPINA

- Es del grupo III
- La dosis estándar inicial es de 10 mg una vez al día, con un aumento de 20 mg si es necesario
- La dosificación es una vez al día
- La vida media es de 6-9 h
- A las dos semanas de tratamiento se logra la eficacia terapéutica
- Tomarlo en ayunas
- Es altamente lipofílica
- Dilata arteriola aferente y eferente renal, con mantenimiento de la presión intraglomerular



L

AC

Propiedad FARMACOCINÉTICA de LERCANIDIPINA

- Aproximadamente el 40% tiene efecto de primer paso hepático
- El alimento retrasa su absorción, por lo tanto, tomar lejos de las comidas
- El pico de los niveles plasmáticos de lercanidipina es de aproximadamente 1 a 3 h después de la administración oral.
- Altamente lipofílico, lo que permite su acumulación en membranas y su duración de acción prolongada(control cinético de membraba)
- La vida media plasmática es 8-10 horas, respectivamente.
- Valle-pico 0.8
- No produce taquicardia refleja y genera menos edemas maleolares que la amlodipina
- Lercadipina se debe administrarse por vía oral una vez al día, dosis diaria de 10-20 mg y máxima hasta 40 mg por día

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
10%	50%
Unión a proteínas en plasma (%)	Vida media (horas)
98%	2-5 horas

L

AC

Propiedades FARMACODINÁMICAS DE LERCANIDIPINA

- En general, se considera que la dosis de una vez al día de 10-20 mg de lercanidipina es adecuado para el tratamiento de la hipertensión.
- En ensayos clínicos, la dosis diaria requerida de lercanidipina estuvo en el rango de 14 mg.
- El 86% de los pacientes tratados con 20 mg llego al objetivo terapéutico
- Es un bloqueante específico de los canales L
- El enantiómetro S es el responsable de su efecto antihipertensivo, afinidad 100-200 x1 de los canales L.
- El enantiómero R, es encargado del efectos anti ateromatoso.
- Tiene en su molécula una cadena importante de fenilalquilamina, que le da la propiedad del bloqueo reversible de los canales L y su característica de alta lipofilicidad, hace que pertenzca al grupo III de bloqueantes cálcicos.
- Tanto in vivo como in vitro, lercanidipina mostró menor actividad inotrópica negativa que la felodipina y nitrendipina .
- Estudios pre clínicos han demostrado su efecto anti ateroesclerótico y daño sobre órgano blanco, más allá de su efecto anti hipertensivo. .
- En pacientes con filtrado glomerular menor a 30 ml/min hay que disminuir la dosis
- Su administración con simvastatina puede aumentar la concentración plasmática de la estatina, por lo que si hubiera que darlas, administración una por la mañana y la estatina por la noche

L

AC

Interacciones de LERCANIDIPINA

Interacciones positivas

- Sinergia de potenciación con IECA, ARA II y betabloqueantes

Interacciones negativas

- Con otros CA DHP
- Inhibidores del citocromo CYP 3 A 4, como ketoconazol y ciclosporina , aumento de la disponibilidad de lercanidipina
- El midazolam, retarda la absorción intestinal
- Metoprolol disminuye la biodisponibilidad de lercanidipino en un 50%

Efectos Adversos y Contraindicaciones de LERCANIDIPINA

Efectos Adversos

- El perfil de efectos secundarios de lercanidipina es claramente favorable con respecto a otros CA DHP
- Edema bimaleolar 0.4-1.2%.
- Como todos los otros antagonistas de los receptores de calcio, presenta cefaleas 0.2-2.9%, rubor facial 1-1.1% y sólo un 0.9% los suspendió por intolerancia.
- Vértigo de 0.2-0.6 %

Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Insuficiencia hepática severa
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad
- Insuficiencia cardíaca II/III no tratada
- Angina inestable
- Dentro de los 30 días pos IAM

Claves de LERCANIDIPINA

- Es un bloqueante de los canales de calcio tipo L, por su enantiómero L y tiene efecto anti ateromatoso por su enantiómero R
- Se absorbe por vía oral, se metaboliza en hígado y se elimina un 50% por vía renal y una 50% por heces.
- Es altamente lipofílico, por es clasificado como AC DHP tipo III
- Tiene un tiempo de acción farmacológica de 24hs por su fenómeno de control cinético de membrana
- Bajos efectos adversos vs al resto de los BC DHP.

L

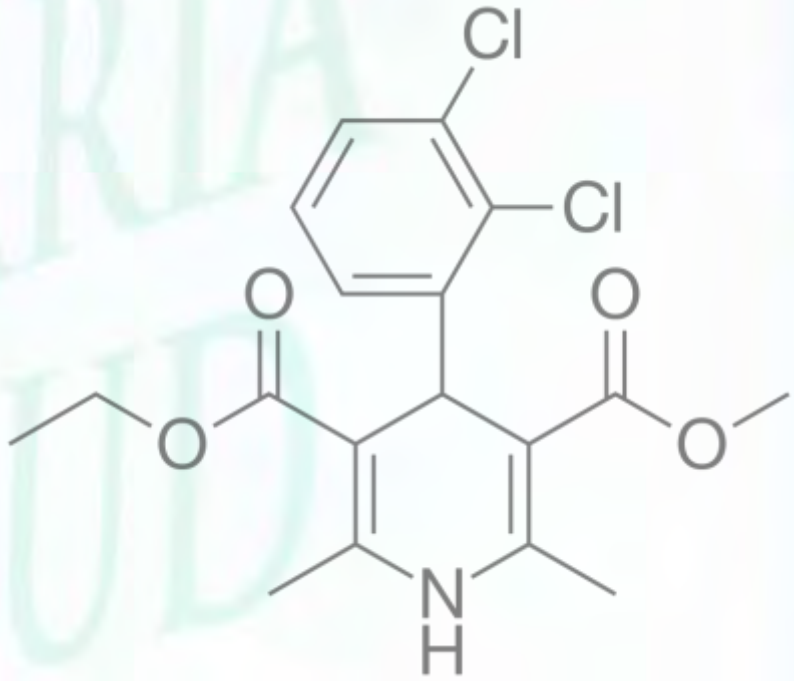
AC

FELODIPINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de FELODIPINA

- Vida media de 20-25 h
- La dosis es de 2.5-5 mg una vez al día
- Metabolismo hepático de primer paso y eliminación renal
- Fotosensible
- AC DHP grupo IIB



F

AC

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del FELODIPINA

- Se obtienen niveles plasmáticos máximos 2.5-5 h después de la administración oral.
- La vida media en plasma es de 23-25 h.
- El aclaramiento en plasma de felodipina es renal
- Administrar en ayunas
- Mayor selectividad vascular que cardíaca
- Aumenta frecuencia cardíaca, por efecto baro reflejo, que se acompaña por aumento de noradrenalina y actividad de renina en plasma y que tiende a disminuir con su uso crónico
- Dosis de 2.5-40 mg

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
15	1
Unión a proteínas en plasma (%)	Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)
99	2.5-5
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.36 ± 0.18	14

F

AC

Propiedades FARMACODINÁMICAS de FELODIPINA

- Es un BC DHP del grupo II B
- Bloqueante selectivo de los canales de calcio L
- Se absorbe por vía intestinal un 90%
- A las 2 horas post ingesta comienza su acción farmacológica
- Efecto de primer paso hepático
- Aumenta frecuencia cardíaca

Interacciones de FELODIPINA

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con betabloqueantes, IECA y ARA II

Interacciones negativas

- La coadministración con dantrolene por sinergismo farmacodinámico e itroconazol que aumenta su toxicidad plasmática
- La coadministración con anti comiciales disminuye felodipina en sangre
- La cimetidina aumenta la concentración de felodipina en sangre
- Drogas que afectan la CYP A 4

F

AC

Efectos Adversos y Contraindicaciones de FELODIPINA

Efectos Adversos

- Cefaleas 11-15%
- Edema 2-17%
- Enrojecimiento 3-4%
- Mareos 3.4%, hiperplasia gingival, palpitaciones
- Embarazo C, no se sugiere utilización con lactancia, pues no hay evidencia

Contraindicaciones

- Insuficiencia renal severa
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia cardíaca estadio III/IV

F

AC

Claves de FELODIPINA

- La dosis es de 2.5-5 mg una vez al día
- Fotosensible
- Metabolismo hepático de primer paso y eliminación renal
- Se absorbe por vía intestinal un 90%
- A las 2 horas post ingesta comienza su acción farmacológica
- Aumenta la frecuencia cardíaca

F

AC

FICHERO

CALCIOANTAGONISTAS NO DIHIDROPIRIDÍNICOS

GENERALIDADES DEL GRUPO	PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	ESTUDIOS CLINICOS CON CA noDHP
EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO		
VERAPAMILO	DILTIAZEM	

Generalidades de los CA noDHP

- Bloquean los canales de calcio.
- Inhiben la entrada de los iones de calcio a los canales lentos en el miocardio y en el musculo liso vascular durante la despolarización.
- Producen relajación del músculo vascular arterial coronario, vasodilatación coronaria y de otras arterias.
- Reducen requerimientos de oxígeno al miocardio.
- Efectos cronotrópicos negativos.
- Disminuyen la actividad simpática.

CA no DHP	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Eliminación Renal %
VERAPAMILO VO SR	240-480 mg	5 hs	20-35%	70%
DILTIAZEM	120-360 mg	3,5 - 4,5 hs	40%	30%

ESTUDIOS CLINICOS CON CA noDHP

- Verapamil and nifedipine in combination for the treatment of hypertension. Kaesemeyer WH, Carr AA, Bottini PB, Prisant LM. J Clin Pharmacol. 1994 Jan;34(1):48-51. doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb03965.x

- Verapamil. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. McTavish D, Sorkin EM. Drugs. 1989 Jul;38(1):19-76. doi: 10.2165/00003495-198938010-00003

- Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Singh BN, Ellrodt G, Peter CT. Drugs. 1978 Mar;15(3):169-97. doi: 10.2165/00003495-197815030-00001.

- Pharmacokinetics of controlled-release verapamil in healthy volunteers and patients with hypertension or angina. Gupta S, Modi NB, Sathyan G, Ho Pl PL, Aarons L. Biopharm Drug Dispos. 2002 Jan;23(1):17-31. doi: 10.1002/bdd.289.

- Studies on verapamil in the treatment of essential hypertension: a review. Midtbø K, Hals O, Lauve O, van der Meer J, Storstein L. Br J Clin Pharmacol. 1986;21 Suppl 2(Suppl 2):165S-171S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1986.tb02867.x.

- Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expressionHo CY, Lakdawala NK, Cirino AL, Lipshultz SE, Sparks E, Abbasi SA, Kwong RY, Antman EM, Semsarian C, González A, López B, Diez J, Orav EJ, Colan SD, Seidman CE.. JACC Heart Fail. 2015 Feb;3(2):180-8. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.003. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25543971; PMCID: PMC4323670.

- Effect of Diltiazem on Coronary Artery Flow and Myocardial Perfusion in Patients With Isolated Coronary Artery Ectasia and Either Stable Angina Pectoris or Positive Myocardial Ischemic Stress TestOzcan OU, Atmaca Y, Goksuluk H, Akbulut IM, Ozyuncu N, Ersoy N, Erol C.. Am J Cardiol. 2015 Oct 15;116(8):1199-203. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.033. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26277295.

CA

Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino

VERAPAMILO

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

CA

Generalidades del VERAPAMILO

- Bloqueante selectivo de los canales de calcio con efectos cardíacos directos
- Es una mezcla racémica, con partes iguales del R-enantiómero y S-enantiómero.
- Completamente metabolizado, tiene 12 metabolitos identificados en orina. Uno de ellos el Norverapamilo, tiene una actividad farmacológica del 10% al 20%.
- Los metabolitos parcialmente activos corresponden el 6% de la droga excretada.
- Las concentraciones plasmáticas en estado estable del verapamilo y sus metabolitos son similares.
- El estado estable del fármaco se logra luego de 3 a 4 días de administración

- Presenta forma oral y endovenosa.
- Forma oral indicada para :
- Angina de pecho, sobre todo vasoespasmo coronario o variante de Prinzmetal.
- Hipertensión arterial
- Profilaxis de taquicardia supraventricular paroxística
- Control de frecuencia cardíaca ante aleteo auricular o fibrilación auricular
- Forma EV para:
- Taquicardias supraventriculares: taquicardia supraventricular paroxística,aleteo auricular y fibrilación auricular EXCEPTO asociadas a vías accesorias
- Pueden disminuir la transmisión neuromuscular

V

CA

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del VERAPAMILO

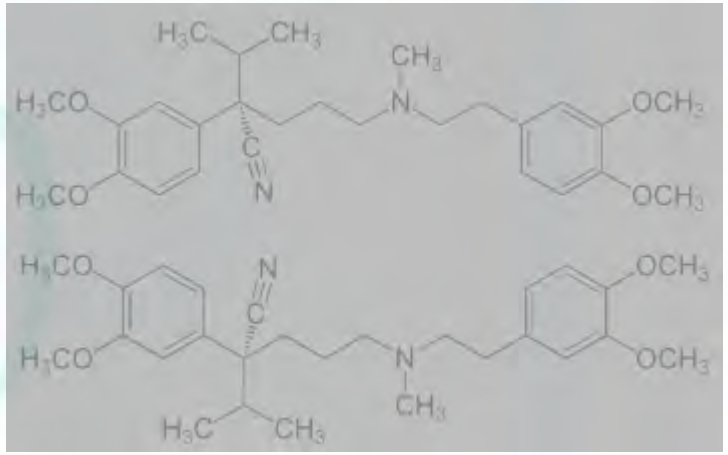
Absorción	Distribución	Metabolismo	Eliminación
+ del 90% se absorbe en intestino delgado	Todos los tejidos del cuerpo	Ampliamente metabolizado por el hígado	Vida media de eliminación es de 3 a 7 hs
33% de disponibilidad sistémica luego de la primer dosis por gran pasaje hepático de la droga	Unión a proteínas del 90%	Por citocromo P4S0CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C1	50% excresión renal a las 24 hs y el 70% a los 7 días
Pico de droga luego de 5 hs de administrada oralmente la forma de lenta liberación		12 metabolitos. Solo el Norverapamilo es parcialemnte activo (20%)	Por heces se excreta el 16%
Los alimentos no afectan la biodisponibilidad			Cl. de Verapamilo por hígado: 1 L/h/kg (rango:0.7-1.3L/h/kg)

V

CA

Propiedades FARMACODINÁMICAS del VERAPAMILO

- Derivados fenilalquilamínico.
- Bloquea la entrada de los iones de calcio en las células del miocardio y en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos.
- Reduce requerimientos de oxígeno al miocardio. Reduce la postcarga
- Aumenta la perfusión coronaria post estenosis y espasmos coronarios.
- Acción hipotensora por disminución de resistencias vasculares sistémicas sin aumento de frecuencia cardíaca.
- Efecto anti arrítmico para arritmias supraventriculares, retardando la conducción a nivel del nodo AV.



V

CA

Interacciones del VERAPAMILO

Interacciones positivas

- Aumentan los niveles plasmáticos con inhibidores de CYP3A4, ritonavir.
- Aumentan el efecto hipotensor con: antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores.
- Efecto hipotensor aditivo con alfa bloqueantes: prazosin, terazosina.

Interacciones negativas

- Con Beta bloqueantes aumentan el grado de bloqueo AV
- Disminuyen los niveles plasmáticos con inductores de CYP3A4
- Potencian mutuamente efectos con antiarrítmicos
- Aumenta toxicidad de: litio.
- Aumenta sangrado asociado a AAS
- Aumenta niveles plasmáticos de etanol y carbamazepina
- Potencia efectos de los bloqueantes neuromusculares del tipo curare
- Disminuye su efecto hipotensor con rifampicina, sulfinpirazona
- Precaución con estatinas: atorvastatina, rosuvastatina y lovastatina

V

CA

Efectos Adversos, Precauciones y Contraindicaciones del VERAPAMILO

Efectos Adversos

- Mareo
- Cefalea
- Bradicardia
- Hipotensión
- Edema periférico
- Fatiga
- Hiperplasia gingival
- Constipación
- Dispepsia

Precauciones y Advertencias

- Con insuficiencia cardíaca se debe compensar antes de su indicación
- Al disminuir la transmisión neuromuscular, se debe tener precaución en el síndrome de Duchenne
- Monitorización en distrofia muscular de Duchenne y con tumores supratentoriales (sobre todo la vía parenteral)
- No en Infarto Agudo de Miocardio
- En insuficiencia renal y hepática, ajustar dosis individualmente
- No hay estudios en embarazo, por lo tanto no indicar en primer trimestre
- Pasa a la leche materna
- Causa disminución de la capacidad de conducir vehículos o maquinaria, sobre todo al inicio del tratamiento

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Shock cardiogénico o Insuficiencia cardíaca
- Hipotensión arterial
- Enfermedad del Nódulo Sinusal (salvo presencia de marcapasos implantado)
- Bloqueo AV de 2º ó 3 ^{er} grado (salvo con marcapasos implantado)
- Aleteo auricular o fibrilación auricular con vía accesoria
- Infarto Agudo de Miocardio
- Tratamiento concomitante con betabloqueantes

V

CA

Claves del VERAPAMILO

- Bloqueantes electivo de los canales de calcio con efectos cardíacos directos
- Vasodilatador
- Cronotrópico negativo
- Antiarrítmico
- Interacción con otro antihipertensivos
- Contraindicado en AA o FA concomitante con vía accesoria

V

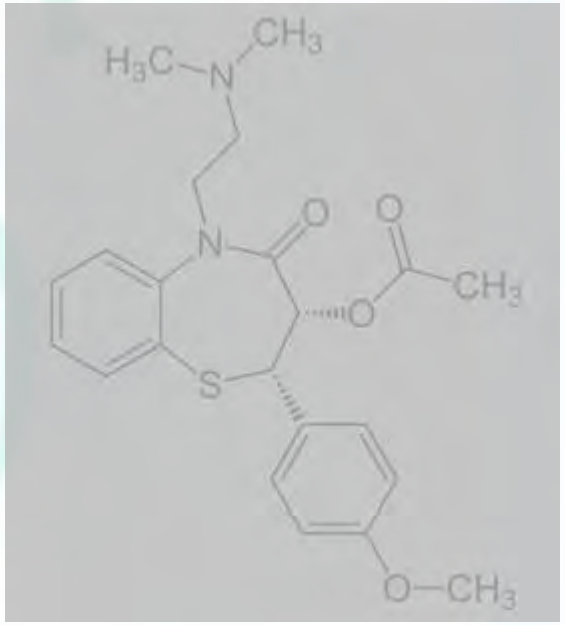
CA

DILTIAZEM

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del DILTIAZEM

- Inhibe selectivamente la entrada de calcio a través de los canales lentos de calcio del músculo liso vascular y de las fibras musculares miocárdicas de un modo voltaje-dependiente.
- Reduciendo el calcio intracelular.



D

CA

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del DILTIAZEM

Absorción	Distribución	Metabolismo	Eliminación
+ del 90% absorción gastrointestinal	Vida media 3,5-4,5 hs	Metabolismo hepático	25% a través de sus metabolitos y 4% forma no metabolizada por orina
40% de disponibilidad sistémica luego de la primer dosis por gran pasaje hepático de la droga	Unión a proteínas del 70-80%	Metabolito principal es el N-monodesmetil diltiazem con 20% de actividad farmacológica y el Desacetil diltiazem (25-50% de actividad farmacológica)	70% a través de heces

D

CA

Propiedades FARMACODINÁMICAS del DILTIAZEM

- Es un antagonista del calcio, uniéndose a los canales lentos de calcio tipo L, impidiendo la entrada de calcio al interior de las células del músculo liso vascular y del tejido miocárdico.
- Produce vasodilatación coronaria y periférica
- Reduce la presión arterial por disminución de las resistencias vasculares sistémicas
- Disminuye la postcarga
- Disminuye el consumo de oxígeno
- Inhibe la conducción cardíaca en nodo sinusal y AV
- Prolonga el período refractario efectivo
- Disminuye la frecuencia cardíaca
- Es inotrópico negativo

D

CA

Interacciones del DILTIAZEM

Interacciones positivas

- Potencia efecto de dantroleno, ivabradina.
- Potenciación del efecto hipotensor con: antagonistas alfa, nitrato derivados.
- Aumenta niveles de: ciclosporina, carbamazepina, teofilina.
- Niveles plasmáticos aumentados por: cimetidina, ranitidina.
- Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de: lovastatina, simvastatina, triazolam, midazolam, tacrolimús, buspirona, prednisona.

Interacciones negativas

- Incrementa riesgo de bradicardia con betabloqueantes, amiodarona, digoxina,
- Efecto aditivo con otros antiarrítmicos
- Niveles plasmáticos disminuidos por: rifampicina.
- Aumento de neurotoxicidad con: litio.
- Riesgo de miopatía y rabdomiólisis con estatinas que se metabolicen por CYP3A4.

Efectos Adversos y Precauciones del DILTIAZEM

Efectos Adversos

- Hiperglucemias
- Cefalea, mareo.
- Bloqueo auriculoventricular
- Palpitaciones
- Rubor, eritema
- Constipación
- Dispepsia, dolor epigástrico, nauseas.
- Edema de los miembros inferiores.

Precauciones

- Insuficiencia hepática o renal
- Adultos mayores
- Pacientes con riesgos a obstrucción intestinal
- Pacientes con riesgo de diabetes
- Vigilar con insuficiencia cardíaca y bradicardia
- Monitorización de la función hepática y renal de manera regular.
- Control del ritmo cardíaco
- Riesgo de hipotensión arterial
- Riesgo de depresión
- No recomendado en niños

D

CA

Claves del DILTIAZEM

- Bloqueante selectivo de los canales L de entrada de calcio a la célula del miocardio y músculo liso vascular
- Vasodilatador coronario
- Vasodilatador sistémico
- Indicaciones: HTA y Angina de pecho/espasmo coronario

D

CA

FICHERO

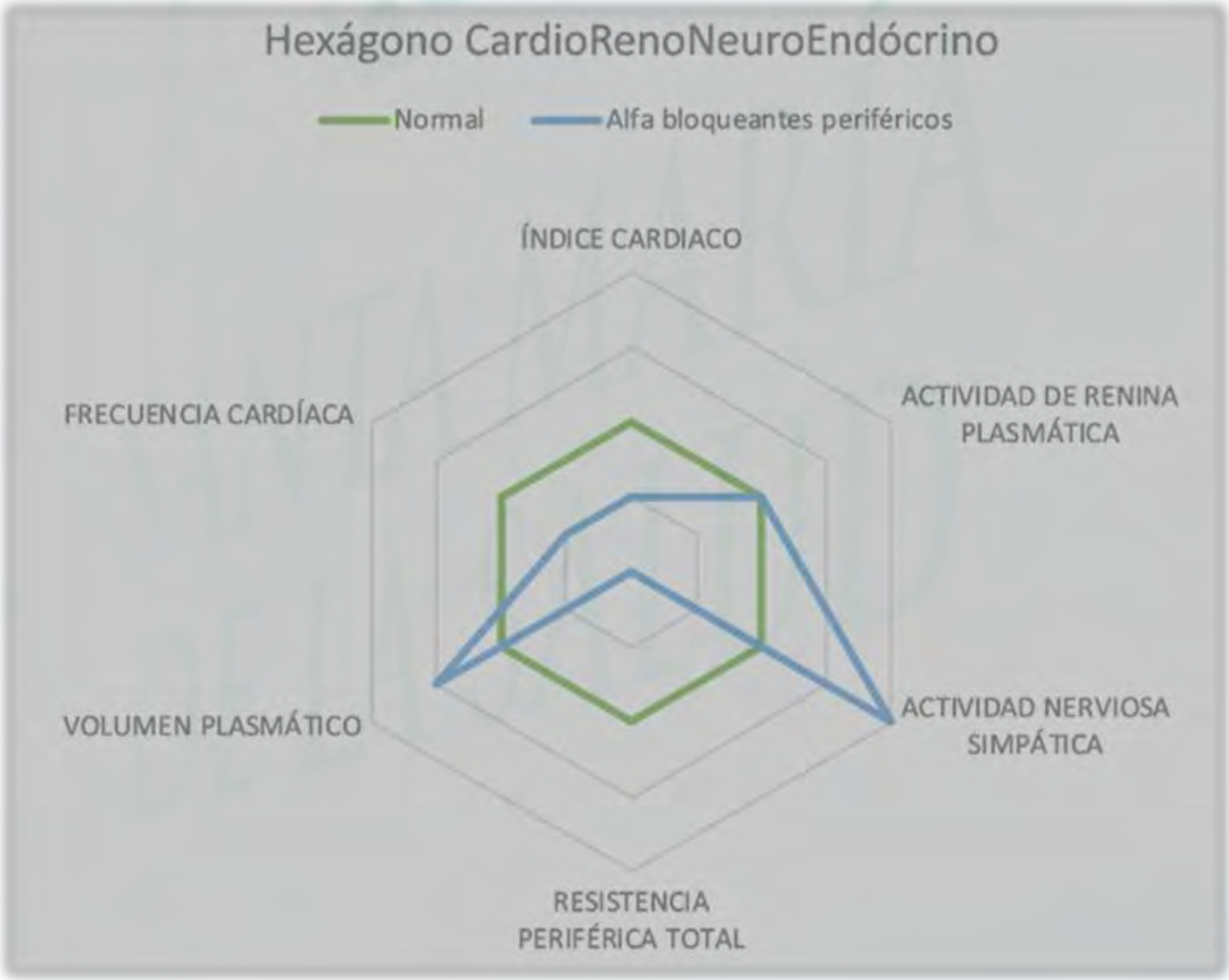
Alfa Bloqueantes

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS	PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO
INTERACCIONES		
Prazosin	Doxazosina	Urapidilo

Generalidades de los bloqueantes alfa 1 adrenérgicos

- Los vasodilatadores alfa 1 periféricos son derivados de la quinazolina
- Son bloqueantes de los receptores alfa 1 post sinápticos
- Generan vasodilatación arterial y venosa
- La hipotensión de primera dosis puede observarse
- La hipotensión ortostática es frecuente cuando está asociada a otros vasodilatadores, nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa 5
- Es conveniente que se comience por toma nocturna
- Tienen un efecto metabólico neutro
- Pueden presentar tolerancia
- Pueden aumentar retención de volumen
- Se pueden asociar diuréticos en aquellos pacientes con tolerancia

ARAII	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Eliminación Renal %
PRAZOSIN	1-2 mg	2-4 hs	60%	10%
DOXAZOSINA	80-320	7	23	13
URAPIDILO	25	10min		50-70


Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino
Normal
Alfa bloqueantes periféricos
ÍNDICE CARDIACO
ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA
ACTIVIDAD NERVIOSA SIMPÁTICA
RESISTENCIA PERIFÉRICA TOTAL
VOLUMEN PLASMÁTICO
FRECUENCIA CARDÍACA

α1

Interacciones de los Alfa Bloqueantes

Interacciones negativas

- La administración conjunta con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) puede promover o exagerar la hipotensión generada por éstos
- La co-administración con verapamilo puede generar mayor hipotensión ortostática que las mismas drogas por separado

PRAZOSIN

PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS	PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
INTERACCIONES	
EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES	CLAVES

α1

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del PRAZOSIN

- Afinidad por receptor alfa 1 1000/1 con respecto al alfa 2 – antagonista competitivo
- Duración de acción 10-16hs
- En plasma la vida media es de aproximadamente 3 h.
- El aclaramiento plasmático del prazosin se debe a la eliminación renal (10%) y excreción biliar (67%).
- Metabolismo hepático por demetilación y conjugación
- Puede aumentar eliminación de ácido vainillin mandélico un 17% y metabolitos de norepinefrina un 42%

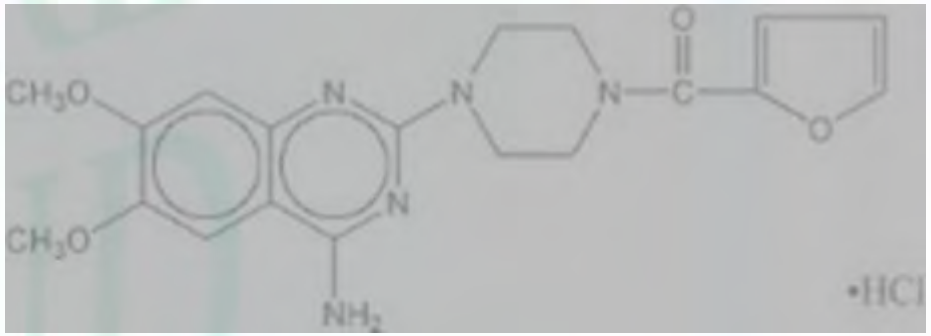
Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
50-70%	10
Unión a proteínas en plasma (%)	Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)
95%	1-3 hs
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
0.5	8-10 hs

P

α1

Propiedades FARMACODINÁMICAS del PRAZOSIN

- Prazosin es adecuada para uso oral.
- Comienzo de acción a los 120 minutos
- En embarazo, tipo C
- Se indica 1mg 3 veces por día
- Poco aumento de frecuencia cardíaca, probablemente secundario a su baja afinidad alfa 2 y porque no estimula al simpático
- Disminuye precarga, con lo cual no aumenta el volumen minuto ni frecuencia cardíaca



P

α1

Interacciones del PRAZOSIN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos

Interacciones negativas

- La coadministración con vasodilatadores, nitritos e inhibidores de la fosfodiesterasa 5
- Antidepresivos, anti psicóticos

P

α1

Efectos Adversos y Contraindicaciones del PRAZOSIN

Efectos Adversos

- Palpitaciones 5%
- Mareos 10%
- Náuseas 5%
- Hipotensión ortostática
- Síncope
- Empeoramiento de angina de pecho
- Fatiga fácil, pérdida de fuerza

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las quinazolinas
- Shock
- Infarto agudo de miocardio

P

α1

Claves del PRAZOSIN

- Se usa por vía oral, 3 veces por día
- No es un fármaco de uso frecuente en HTA
- Su efecto farmacológico comienza a las 3 horas
- Duración de acción: 7-10 horas
- Dosis máxima 20 mg/d
- 1era dosis darla por la noche

P

α1

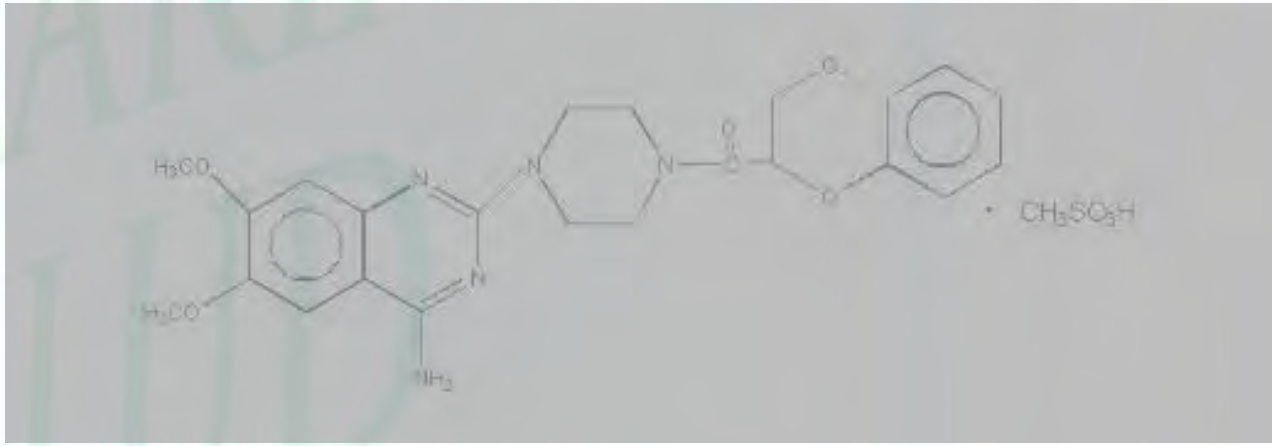
DOXAZOSINA

GENERALIDADES	PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS
INTERACCIONES	
EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES	CLAVES

α1

Generalidades de la DOXAZOCINA

- Es un derivado quinazolínico
- Para HTA, dosis diaria 1-16 mg
- Usar una dosis de 1mg para empezar, y mejor nocturna
- El efecto hipotensor dura 36 hs



D

α1

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la DOXAZOCINA

- Los niveles plasmáticos máximos se obtienen aproximadamente 1.5–2 h después de la administración oral.
- La vida media en plasma es de 18-20 h.
- Se metaboliza en hígado por CYP3A4 por demetilación e hidroxilación
- Se elimina por vía renal (10%) y excreción biliar (63% materia fecal, 4.8% inalterada).
- Su efecto farmacológico puede durar 36 hs
- La dosis oral de doxazocina es de 1 a 16 mg una vez al día.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
60-70	10
Unión a proteínas en plasma (%)	Vida media (horas)
90	18-20hs

D

α1

Interacciones de la DOXAZOCINA

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos

Interacciones negativas

- La coadministración con clonidina
- Bisoprolol
- Otros vasodilatadores

D

α1

Efectos Adversos y Contraindicaciones de la DOXAZOCINA

Efectos Adversos

- Sensación de malestar 12%
- Mareos 5-19%
- Náuseas 5%
- Hipotensión ortostática 1%
- Edema 3-4%
- Síndrome del floopy iris (avisar oftalmólogo si cx de cataratas)
- Fatiga fácil 12% , pérdida de fuerza
- Neutropenia
- Trastornos sexuales 2%

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las quinazolinas
- Insuficiencia hepática CHILD C
- IAM
- Angina inestable
- Shock

D

α1

Claves del DOXAZOCINA

- Se comienza 1 vez por día por la noche
- Dosis de inicio 1mg
- Efecto farmacológico > 24hs
- Metabolismo hepático
- Eliminación fundamental fecal

D

α1

URAPIDILO

PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

α1

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del URAPIDILO

- Es un bloqueantes alfa1 post sináptico periférico
- Es un bloqueante central de receptores alfa 1
- Estimula liberación de serotonina cerebral
- Baja la presión arterial sin aumento del gasto cardíaco ni de la frecuencia cardíaca
- 25mg EV en 20 segundos, si no disminuye la PA a los 10 min se puede repetir bolo o duplicarlo
- Mantenimiento 9-30 mg/h

Unión a proteínas en plasma (%)	Excreción urinaria (%)
80%	50-70%

U

α1

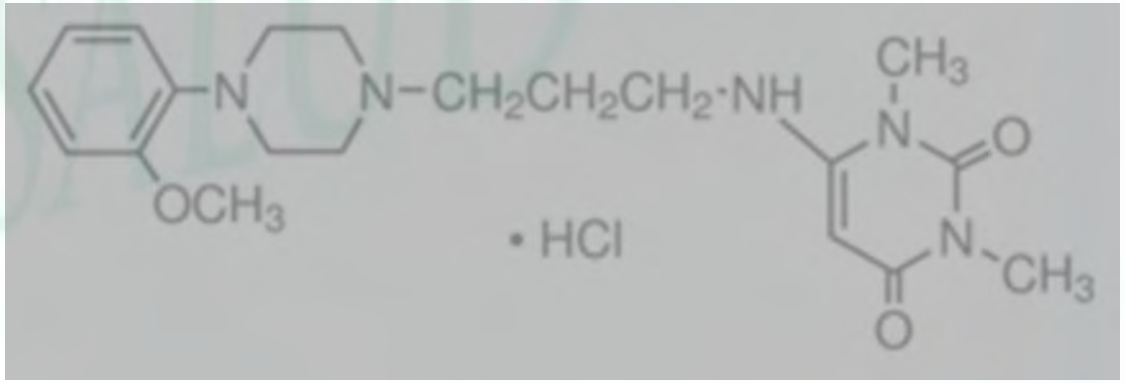
Efectos Adversos y Contraindicaciones del URAPIDILO

Efectos Adversos

- Sensación de malestar 12%
- Mareos 5-19%
- Cefalea 5%
- Vertigo1%
- Bradicardia
- Fatiga fácil 12% , pérdida de fuerza
- Sudoración

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa



U

α1

FICHERO

Vasodilatadores Directos

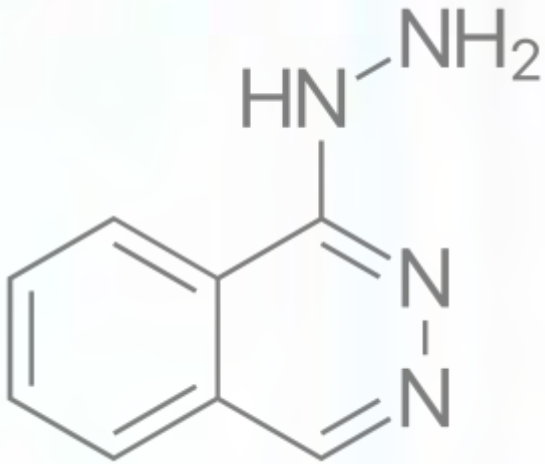
HIDRALAZINA	MINOXIDILO

HIDRALAZINA

GENERALIDADES	PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS
EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES	

Generalidades del HIDRALAZINA

- Vasodilatador periférico
- Vasodilatador directo del músculo liso de la pared arteriolar, inhibiendo la liberación de calcio intracelular dependiente de la inositol fosfatasa 3, no tiene efecto a nivel venoso. Este mecanismo induce una activación del sistema nervioso simpático vía barorreflejo, con aumento de FC y contractibilidad, incrementa la actividad de renina plasmática y la retención de volumen
- Se absorbe rápidamente por vía oral, tiene una unión a proteínas del 88-90%, efecto de primer paso hepático, hay un 50% de acetiladores lentos y 50% de rápidos(depende de la concentración que tengan de n-acetil transferasa), los primeros tienen mayor concentración plasmática y predisposición a mayor toxicidad. Su biodisponibilidad es de 16% en acetildores rápido y 35% en los lentos.
- La dosis es de 25-200 mg 3 veces por día



H

VD

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la HIDRALAZINA

- Se absorbe por vía oral
- Metabolismo hepático a traves de acetilación. Hay acetiladores rápidos y lentos
- La vida media en plasma es de 2-3h. En los acetiladores rápidos 45 minutos
- Aunque la insuficiencia renal y la enfermedad hepática disminuyen el aclaramiento plasmático de hidralazina, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada.
- Dosis vía oral: se comienza con 25 mg x 3 y se puede llegar a 200 mg x d

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
26-55	35-50
Unión a proteínas en plasma (%)	Vida media (horas)
88-90%	2-3 hs

H

VD

Efectos Adversos y Contraindicaciones del HIDRALAZINA

Efectos Adversos

- Rubor, cefaleas, naúseas, hipotensión
- Se ha reportado síndrome símil lupus, con artralgias, artritis, fiebre, poliserositis, anemia hemolítica, vasculitis y glomerulonefritis rápidamente progresiva, que se debería aparentemente al efecto del fármaco, que produce la demetilación del ADN.

Contraindicaciones

- Disección aórtica, enfermedad coronaria
- Enfermedad valvular mitral reumática
- Hipotensión
- Estenosis aórtica severa
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- Hipersensibilidad

H

VD

MINOXIDILO

GENERALIDADES	PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS

Generalidades del Minoxidilo

- Se absorbe bien, a nivel gastrointestinal, tiene un metabolismo hepático y un 20% se elimina en forma inalterada por riñón.
- Aunque la concentración pico se logra en 1 hora, su efecto farmacológico es 3-4 hs post ingesta, probablemente por la formación de su metabolito activo por conjugación, que es menos potente que el minoxidil.
- En algunos casos, su duración de acción supera las 24horas y se explica por acumulación en el músculo liso vascular.

Efectos adversos

- retención de sal y volumen, efectos cardiovasculares y la hipertricosis. La sobrecarga de sodio se debe a un incremento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal secundario a la hipotensión y estimulación refleja de receptores alfa renales. Este efecto anti natriurético, se puede contrarrestar con el uso de diuréticos tiazídicos o en su defecto, si los edemas son importantes, diuréticos de asa.
- Los efectos a nivel cardiovascular, se deben a activación del sistema simpático, con aumento de contractilidad, frecuencia cardíaca y consumo de oxígeno.
- Puede en algunos casos acompañarse por derrame pericárdico, asintomático, y con su suspensión desaparece.
- A nivel electrocardiográfico, se puede ver aplanamiento o inversión de ondas T, que no son secundarias a isquemia, si no que ocurre con fármacos que activan los canales potasio dependientes.
- La hipertricosis se debería también a la activación de los canales de potasio, y se ve fundamentalmente en región de rostro, dorso, brazos y piernas.
- Otros efectos adversos descriptos son rashes, síndrome de Stevens Johnson, trombocitopenia, formación de anticuerpos anti nucleares y bullas serosanguinolientas.

M

VD

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del MINOXIDILO

- Es un vasodilatador directo, que relaja el músculo liso arteriolar, no el venoso.
- Su mecanismo de acción sería por estimular los canales de potasio, ATP dependiente, que llevaría al eflujo de potasio de la célula, generando una hiperpolarización y consiguiente relajación.
- Tiene un efecto vasodilatador menor en cerebro que en el resto de los territorios. El aumento del flujo a nivel cardíaco, puede aumentar el gasto de 3-4 veces
- Metabolismo hepático 80%

Unión a proteínas en plasma (%)	Excreción urinaria (%)
80%	20%
Vida media (horas)	Concentración pico
3-4 hs	60 min

M

VD