

FICHERO



<p><u>MÓDULO I</u> <u>INTERACCIONES</u></p>	<p><u>MÓDULO II</u> <u>VASODILATADORES</u></p>
<p><u>MÓDULO III</u> <u>DIURÉTICOS</u></p>	<p>MÓDULO IV BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS</p>

FICHERO

Módulo II - Vasodilatadores

<u>INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA</u>	<u>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II</u>	<u>ANTAGONISTAS CALCICOS DIHIDROPIRIDINICOS</u>
<u>CALCIOANTAGONISTAS NO DIHIDROPIRIDINICOS</u>	<u>BLOQUEANTES ALFA1 ADRENERGICOS</u>	<u>VASODILADORES DIRECTOS</u>



FICHERO



Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

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



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 bradixinina y de la síntesis de prostaglandinas siendo estos últimos mecanismos de importancia para los efectos terapéuticos de estos fármacos
- La caída 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	1 ó 2	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

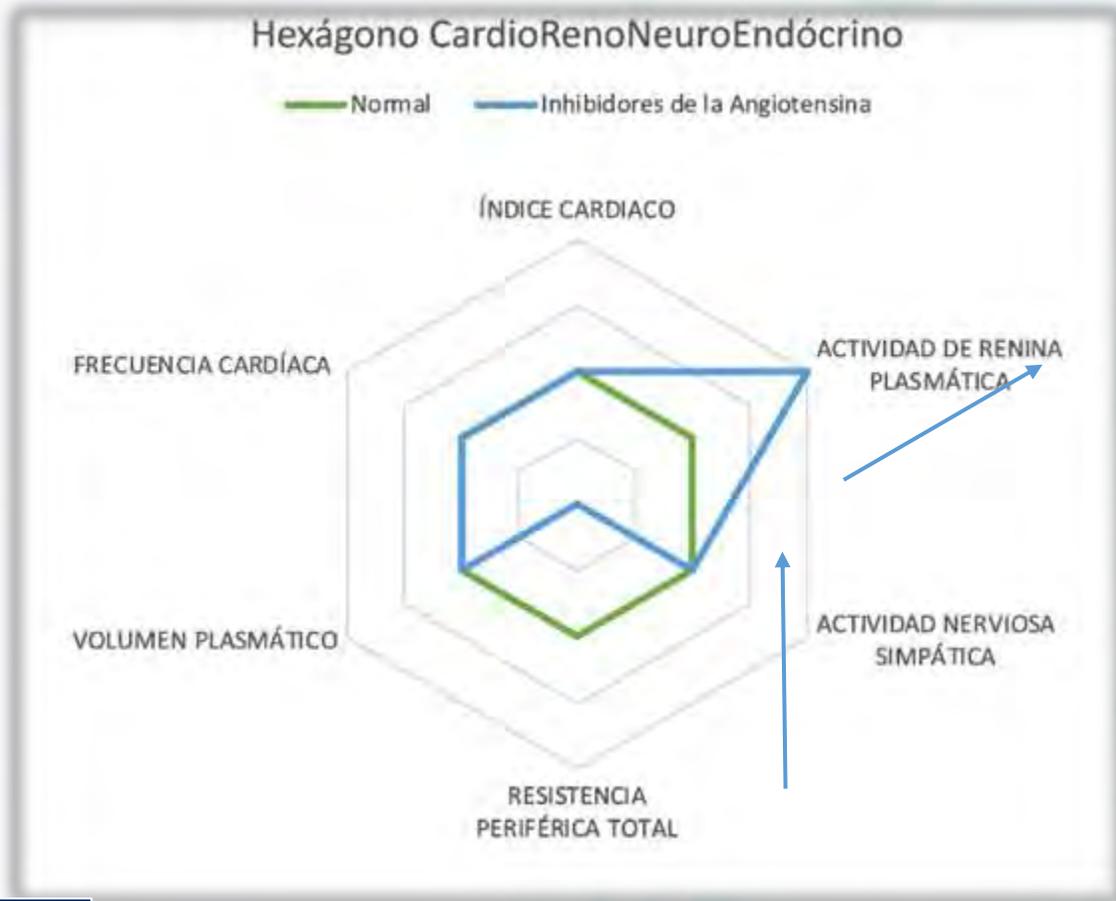
- La mayoría de los inhibidores de la enzima de conversión registrados poseen un grupo carboxilo: lisinopril, benazepril, enalapril, quinapril, perindopril ramipril ytrandolapril
- El fosinopril tiene un grupo fosfonilo
- El captopril tiene un grupo sulfidrilo.
- La mayoría de estos compuestos son pro fármacos y necesitan de su activación a través de esterasas 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, presión arterial pulmonar, presión en aurícula 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: everolimus, 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 médula ósea, neutropenia

Claves de los IECA

- Los IECA en su gran mayoría se encuentran como profármacos debiendo ser metabolizados por las esterasas 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	Enalapril contra placebo (n = 257)	CHF IV, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo reducida
SOLVD-Treatment	SOLVD Investigators, 1991	Enalapril contra placebo (n = 2 569)	CHF II y III, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo reducida
V-HeFr II	Cohn <i>et al.</i> , 1991	Enalapril contra hidralazina-isosorbida (n = 804)	CHF II y III, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Muerte súbita reducida
SAVE	Pfeiffer <i>et al.</i> , 1992	Captopril contra placebo (n = 2 231)	MI con disfunción asintomática del LV	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo y MI recurrente reducidos
Kleber <i>et al.</i>	Kleber <i>et al.</i> , 1992	Captopril contra placebo (n = 170)	CHF II, NYHA	Progresión disminuida de CHF	Tratamiento por 2.7 años
SOLVD-Prevention	SOLVD Investigators, 1992	Enalapril 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 <i>et al.</i> , 1992	Enalaprilato, después enalapril contra placebo (n = 6 090)	MI	Ningún cambio de la supervivencia	Hipotensión después de enalaprilato IV
AIRE	AIRE Study Investigators, 1993	Ramipril 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	Captopril contra placebo (n = 58 050)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 1 mes
GISSI-3	Gruppo Italiano, 1994	Lisinopril contra testigos abiertos (n = 19 394)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 6 semanas
TRACE	Kober <i>et al.</i> , 1995	Trandolapril contra placebo (n = 1 749)	MI con disfunción del LV	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 24-50 meses
SMILE	Ambrosioni <i>et al.</i> , 1995	Zofenopril contra placebo (n = 1 556)	MI	Decremento de la mortalidad general	Tratamiento por 6 semanas
FEST	Erhart <i>et al.</i> , 1995	Fosinopril contra placebo (n = 308)	CHF II y III, NYHA	Mejoría en la tolerancia al ejercicio	Tratamiento por 12 meses
TREND	Mancini <i>et al.</i> , 1996	Quinapril contra placebo (n = 105)	CAD	Mejoría en la función del endotelio coronario	Tratamiento por 6 meses

ESTUDIO	REFERENCIA	INHIBIDOR DE LA ACE	GRUPO DE PACIENTES	RESULTADO	COMENTARIO
FAMIS	Borghi <i>et al.</i> , 1997	Fosinopril 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 <i>et al.</i> , 1999	Quinapril contra placebo (n = 1 750)	Sometidos a angioplastia	Ningún cambio en la evolución de la aterosclerosis	Tratamiento por 3 años
ATLAS	Parker <i>et al.</i> , 1999	Dosis de lisinopril baja comparada con alta (n = 3 164)	CHF II y IV, NYHA	Menor hospitalización con dosis altas	Tratamiento por 39-58 meses
APRES	Kjeller-Hansen <i>et al.</i> , 2000	Ramipril contra placebo (n = 159)	Revascularización con disfunción moderada del LV	Menos mortalidad cardíaca, por MI o CHF clínica	Tratamiento por 33 meses
HOPE	Heart Outcomes Prevention Study Investigators, 2000	Ramipril 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	Pfeiffer <i>et al.</i> , 2001	Trandolapril contra placebo (n = 3 290)	CAD sin CHF	En curso para 02/04	Tratamiento por 3.2 años
HOPE	Arnold <i>et al.</i> , 2003	Ramipril 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	Perindopril contra placebo (n = 12 218)	CAD sin CHF	Menor mortalidad por CVD y MI	Tratamiento por 4.2 años

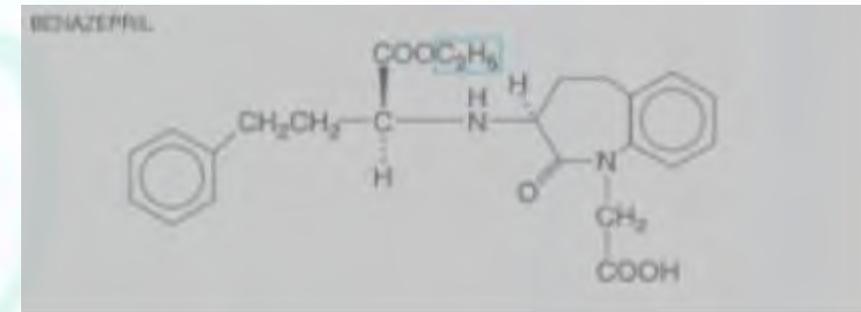


BENAZEPRIL

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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

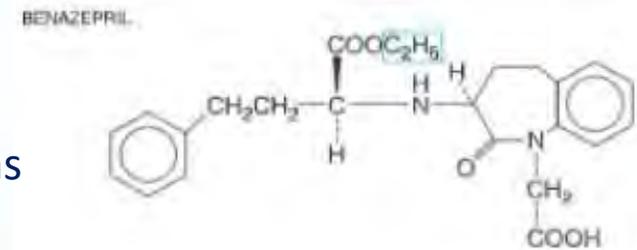
IE

VDL



Propiedades FARMACOCINÉTICAS del BENZAEPRIIL

- 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



Propiedades FARMACODINÁMICAS del BENZAEPRIIL

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 convertora 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.



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, anaestésicos generales y locales, IMAO,aliskiren , 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: everolimus, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol

B

IE

VDL



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

VDL



Claves del BENAZEPRIL

- Benazepril es un profármaco adecuado para uso oral.
- Se convierte rápidamente en el principio activo, benazaprilato, por acción de esterasas 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



ENALAPRIL

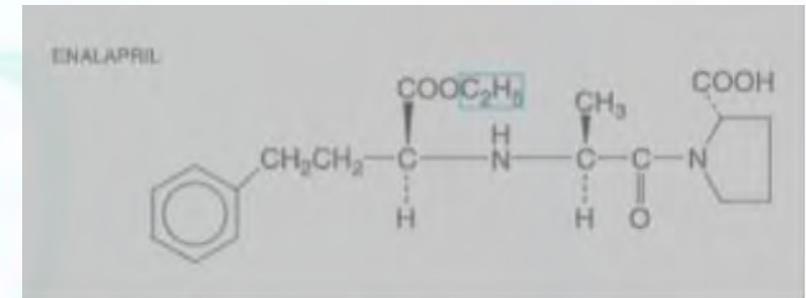
<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades del ENALAPRIL

- El ENALAPRIL inhibidor de la ECA, es un PROFARMACO que a través de las esterasas 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%

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

VDL



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 convertidora 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 cardíaca 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

VDL



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, anaestésicos generales y locales, IMAO,aliskiren , 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: everolimus, 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



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

LISINOPRIL

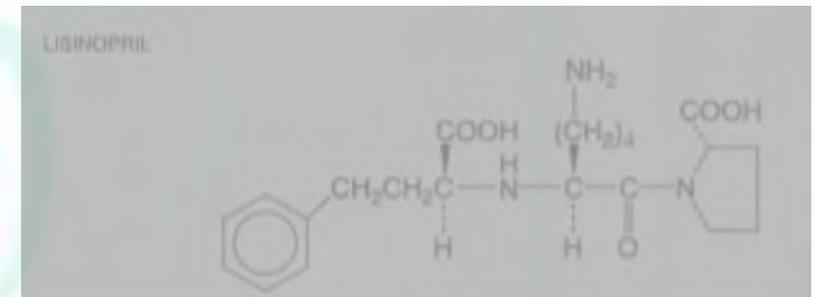
<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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

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 convertora 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

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: everolimus, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol



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

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



RAMIPRIL

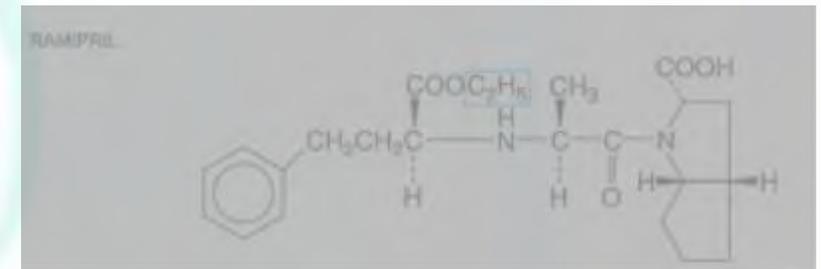
<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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

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

VDL



Propiedades FARMACODINÁMICAS del RAMIPRIL

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

activa, el RAMIPRILATO el cual inhibe a la enzima convertora 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 cardíaca 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

VDL



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: everolimus, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol



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



Claves del RAMIPRIL

- Ramipril es un profármaco adecuado para uso oral.
- Se convierte rápidamente en el principio activo, ramiprilato, por acción de esterasas 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

VDL



R

IE

PERINDOPRIL

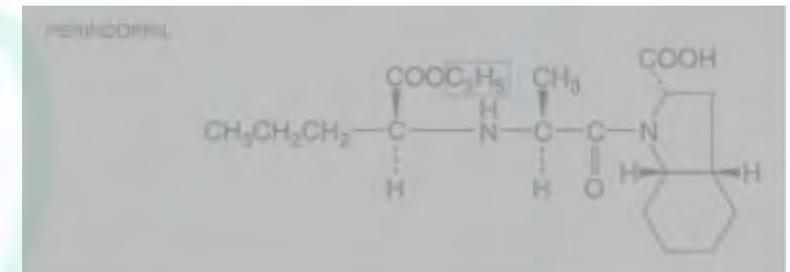
<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades del PERINDOPRIL

- El PERINDOPRIL inhibidor de la ECA, es un PROFARMACO que a través de las esterasas 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

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



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 convertora 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

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: everolimus, sirolimus,
- HIPOGLUCEMIA: Hipoglucemiantes orales
- DETERIORO RENAL: AINE, ciclosporina
- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA
- INTOXICACIÓN POR LITIO
- HIPERSENSIBILIDAD CUTÁNEA: allopurinol

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



Claves del PERINDOPRIL

PERINDOPRIL es un profármaco adecuado para su uso oral

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

VDL



FICHERO



Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

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



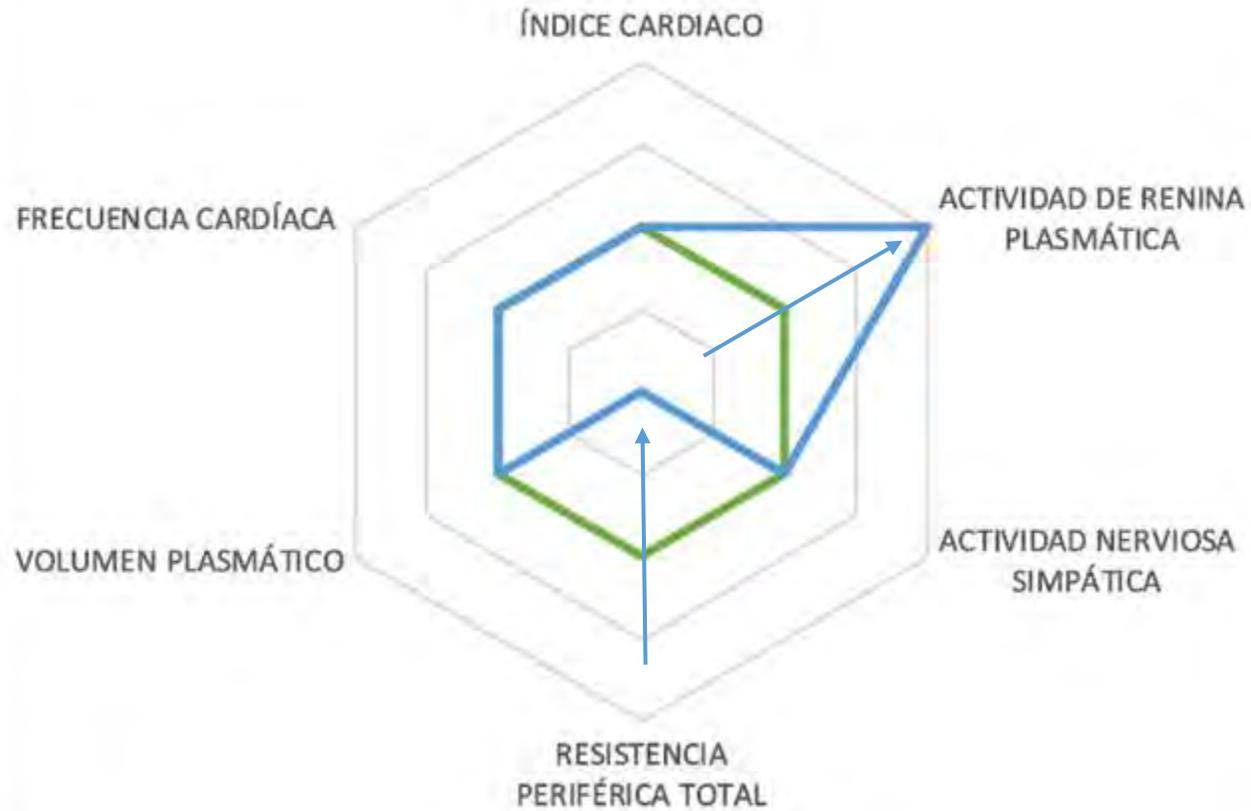
Generalidades de los ARAII

- 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

ARAI	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

Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino

— Normal — Inhibidores de la Angiotensina



Características Farmacológicas de los ARAlI

- 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 CI_{50} 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).



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



CANDESARTAN

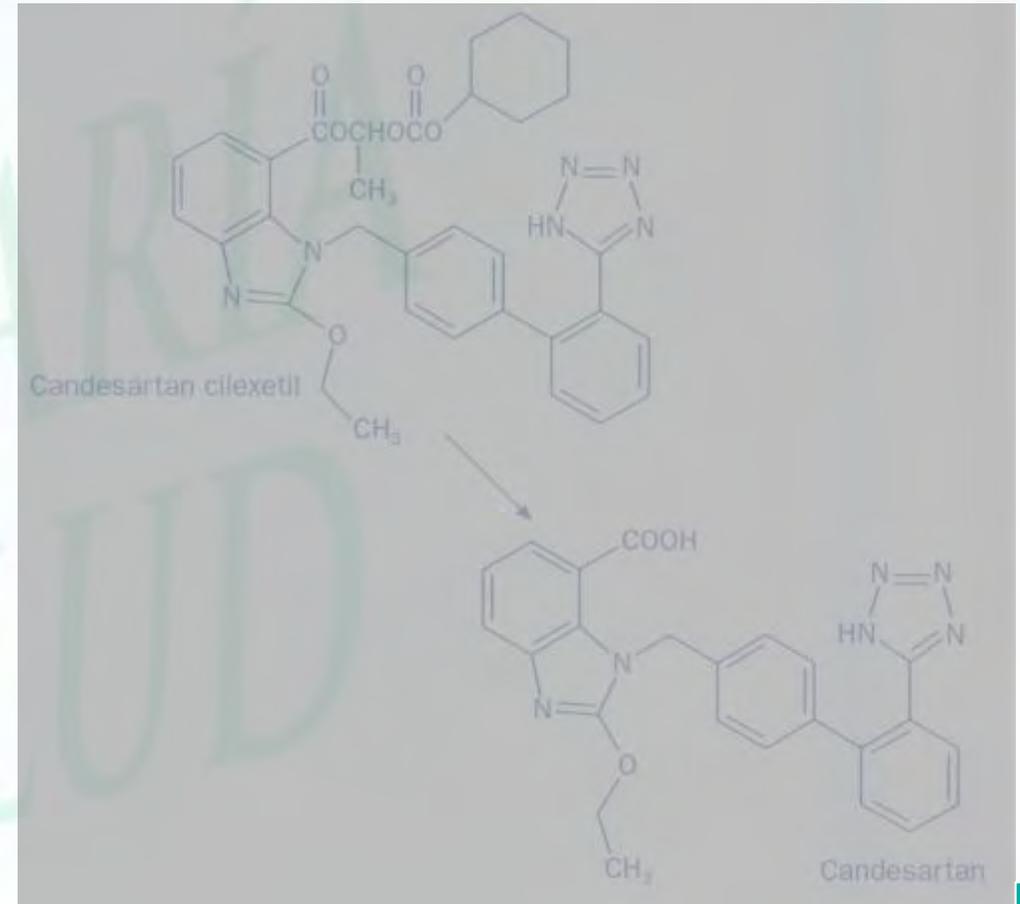


<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>



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

VDL



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



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 ARAlI, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente.
- No presenta actividad agonista.

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 probabilidad de cefaleas

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.

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 ARAll, 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

VDL



IRBESARTAN

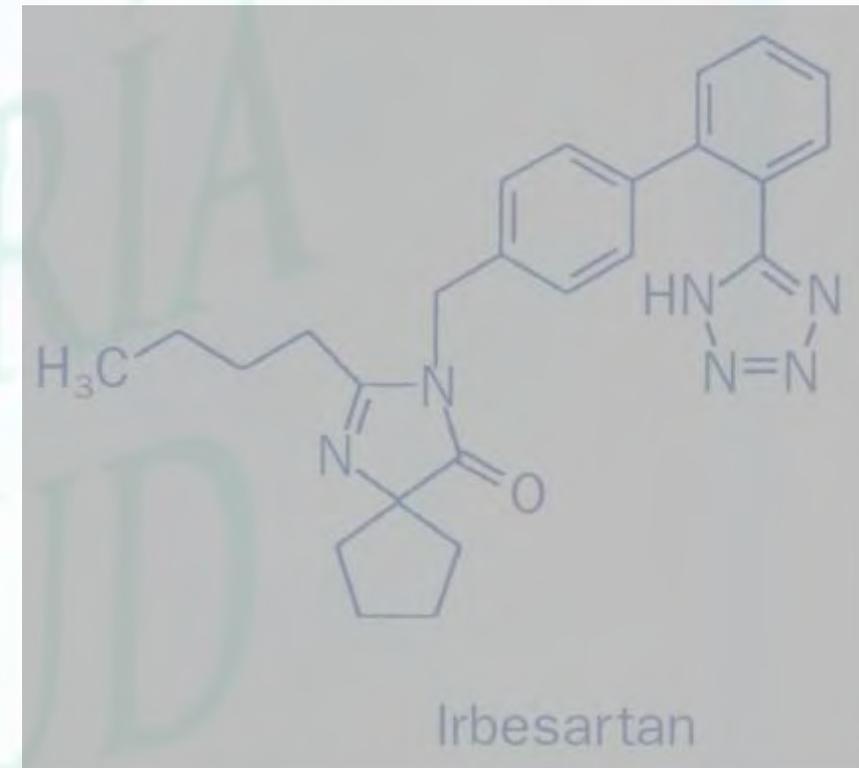


<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>



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



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 vía 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

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.



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

Claves del IRBESARTAN

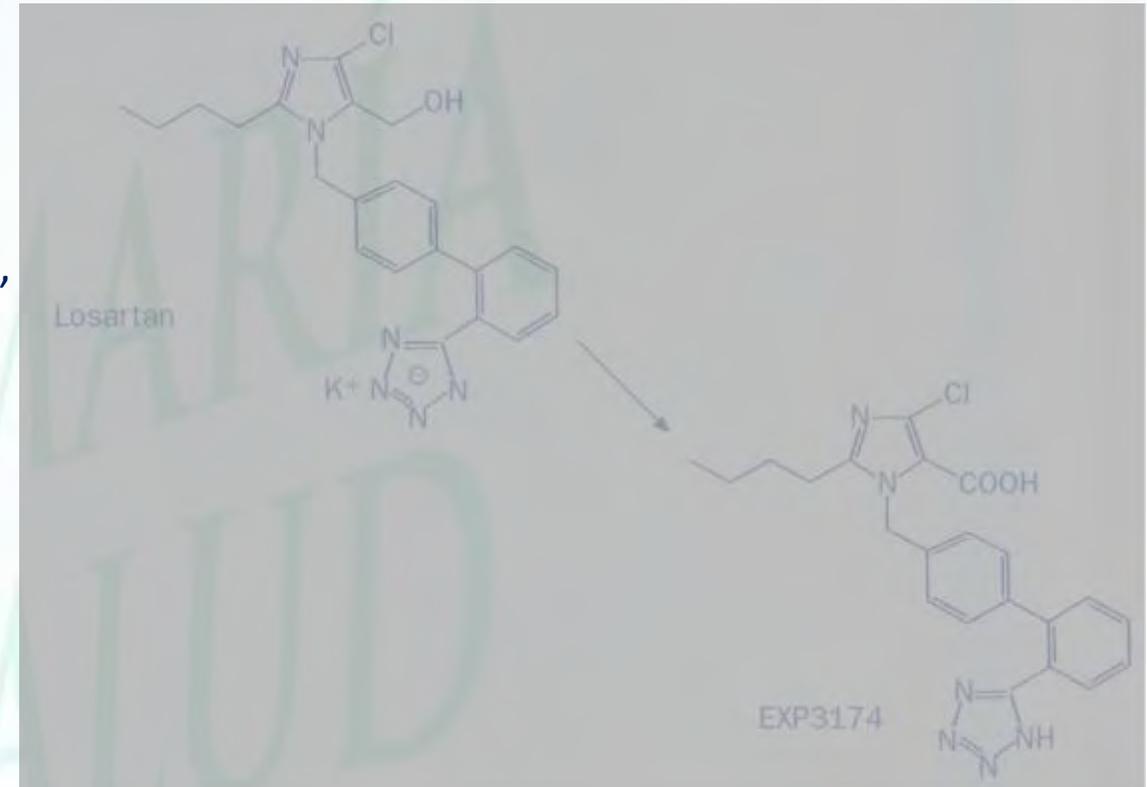
- No tiene metabolito activo
- Efecto hipotensor rápido inicial
- Irbesartan se metaboliza en parte al conjugado de glucurónido, y el compuesto original y su glucurónido se eliminan por vía renal (20%) y excreción biliar (80%)
- Metabólicamente eliminado por UGT y CYP2C9
- En ensayos clínicos controlados 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%).

LOSARTAN

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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



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

VDL



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.



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.



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



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

VDL



OLMESARTAN

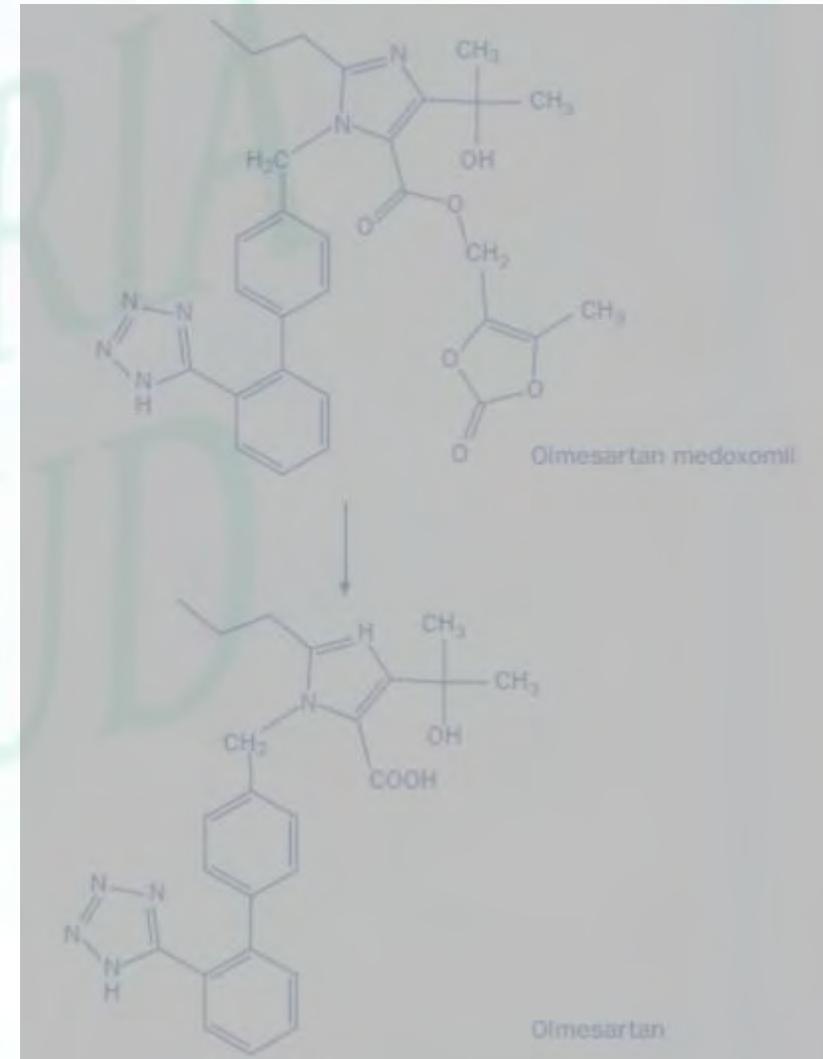


<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>



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.



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

VDL



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

VDL



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



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

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

VDL



TELMISARTAN

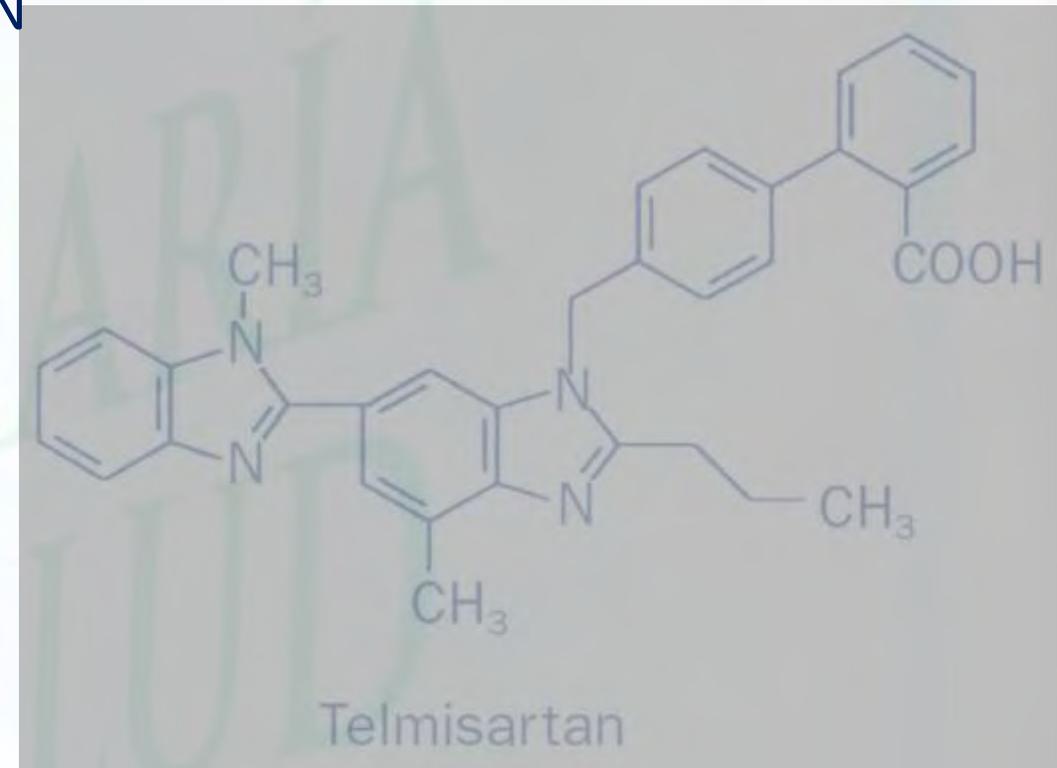


<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>



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



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

VDL



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

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 (PPAR γ).

T

AR

VDL

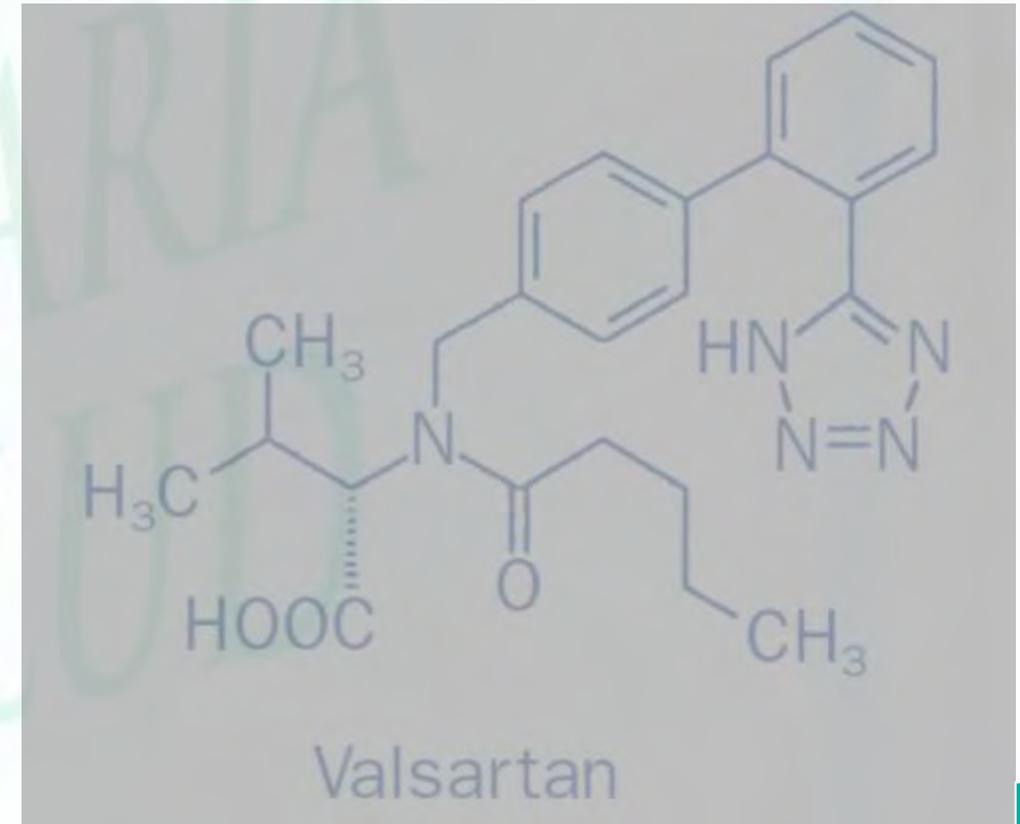


VALSARTAN

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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

VDL



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

VDL



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.

VDL

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.



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

VDL



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

VDL



Antagonistas de los Canales del Calcio Dihidropiridínicos (DHP)

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



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

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

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 nifedipina, 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

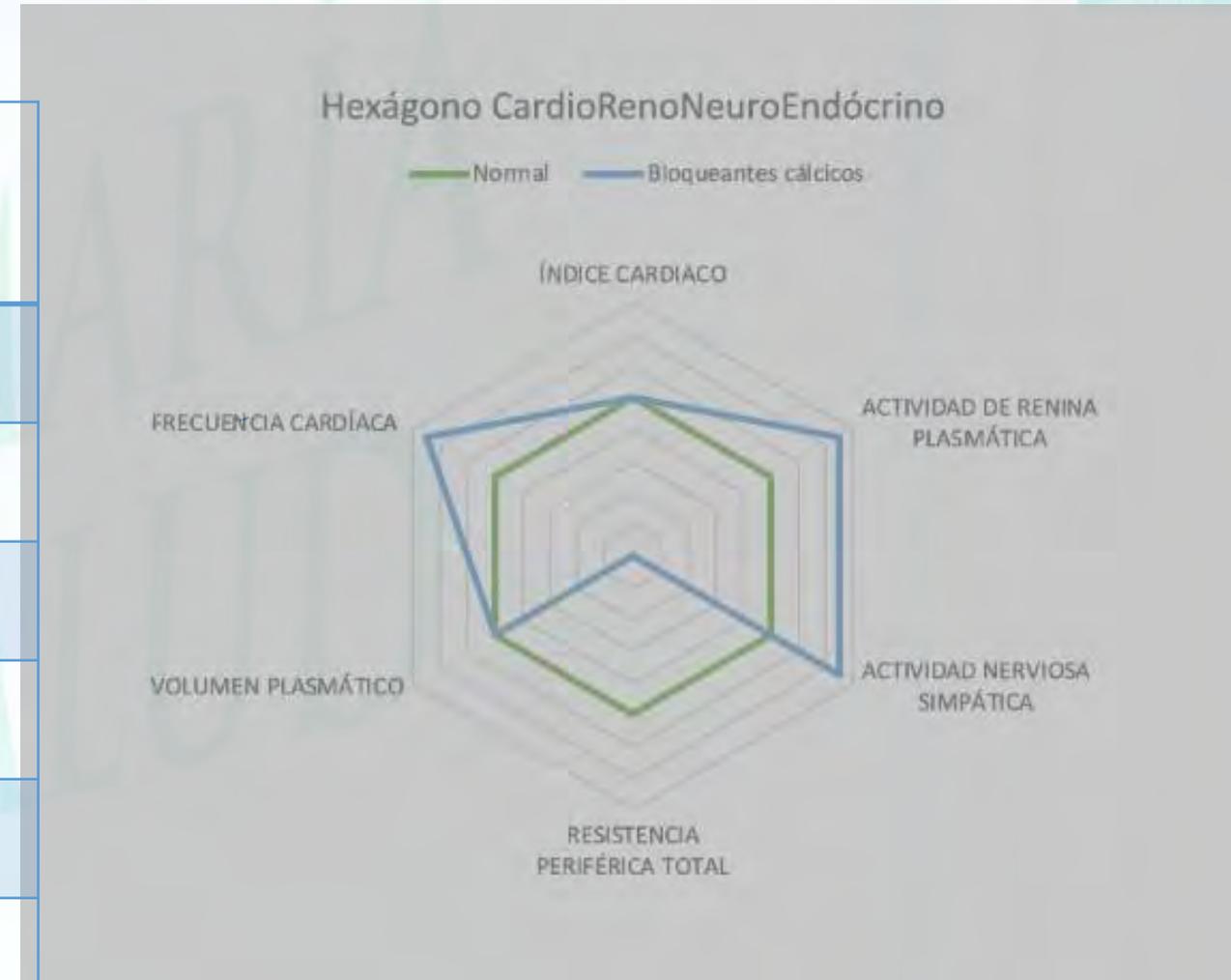
- Sinergia de potenciación con IECA y ARA II
- Sinergia de suma con los diuréticos

Interacciones negativas

- La coadministración con inhibidores de la CYP4A
- 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

- Miocardiopatía 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

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

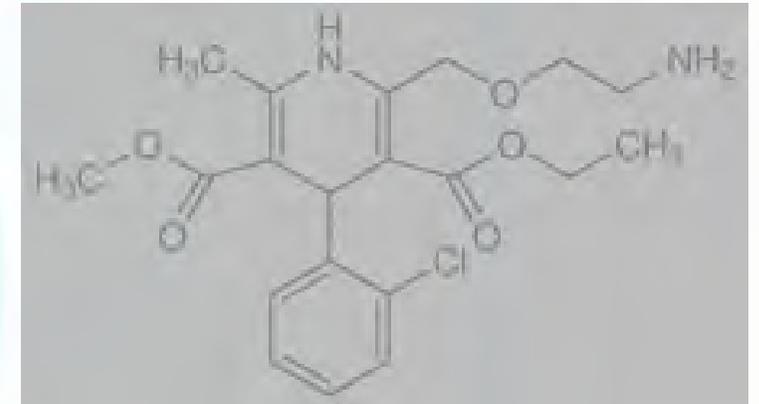


AMLODIPINA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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

VDL



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

VDL



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.

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

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.

Claves de la AMLODIPINA

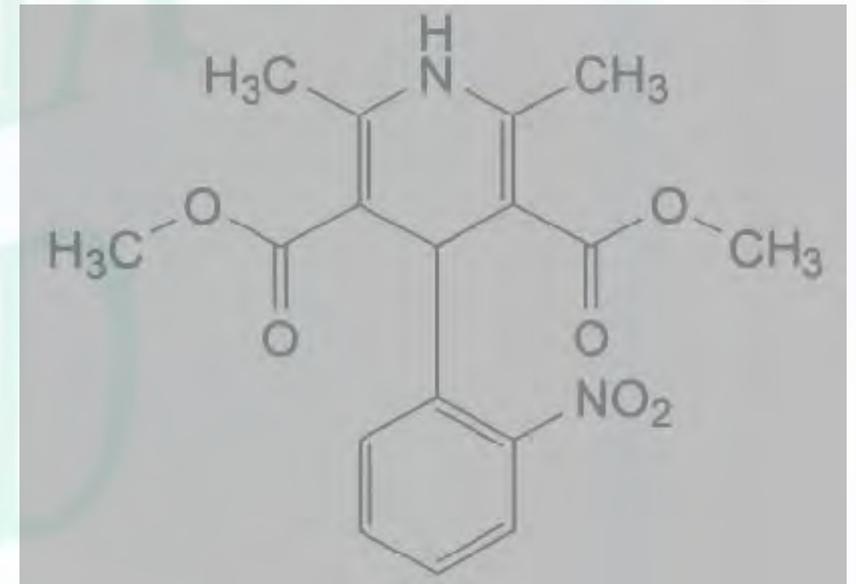
- CA DHP uso por vía oral, 1 vez por día.
- Se absorbe por vía gastrointestinal, metabolismo hepático de primer paso, leve
- Tiempo de vida media prolongado.
- Muy bien tolerada
- Los abandonos durante el tratamiento debidos fundamentalmente a edemas en miembros inferiores, que disminuyen cuando se asocia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

NIFEDIPINA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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

VDL



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

VDL



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



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)



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.

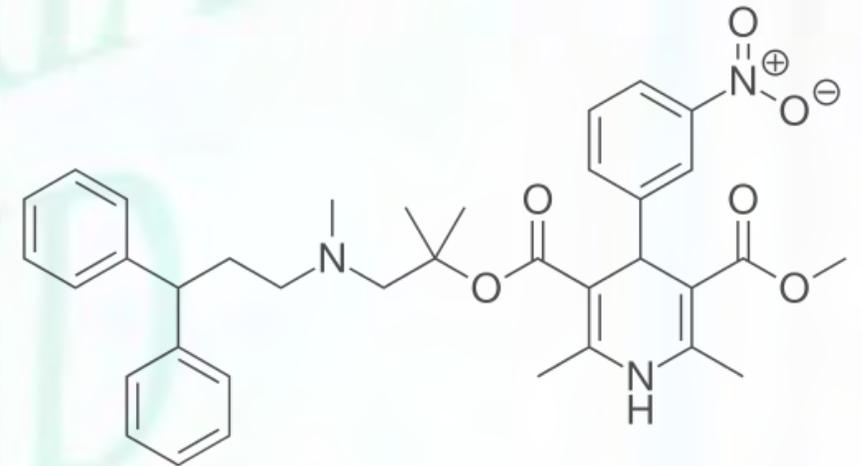


LERCANIDIPINA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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



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 membrana)
- 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
- Lercanidipina se debe administrar 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



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 llegó al objetivo terapéutico
- Es un bloqueante específico de los canales L
- El enantiómero 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 pertenezca 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 aterosclerótico 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



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 bimalleolar 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.

VDL

L

AC

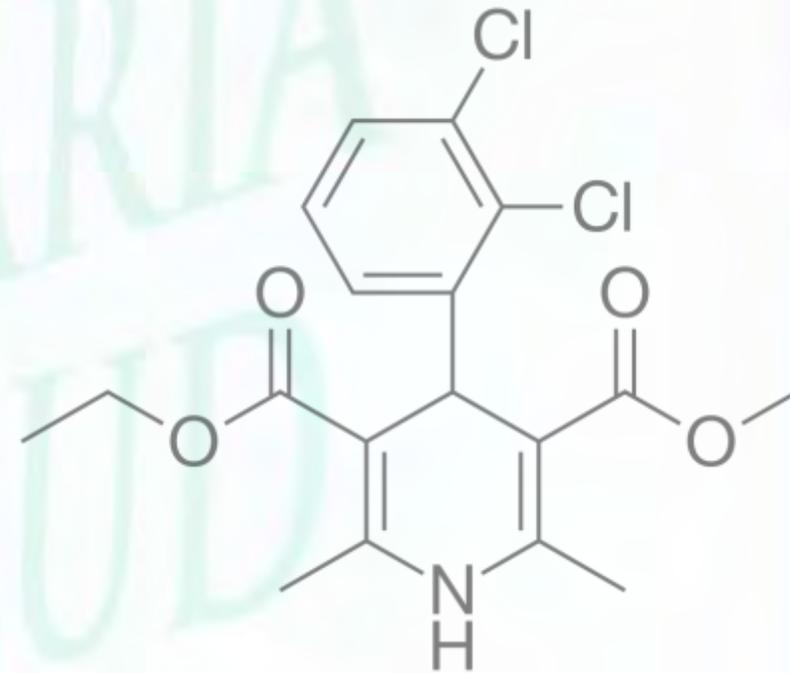


FELODIPINA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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



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



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 cómicos disminuye felodipina en sangre
- La cimetidina aumenta la concentración de felodipina en sangre
- Drogas que afectan la CYP A 4

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

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

FICHERO



CALCIOANTAGONISTAS NO DIHIDROPIRIDÍNICOS

<u>GENERALIDADES DEL GRUPO</u>	<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>ESTUDIOS CLINICOS CON CA noDHP</u>
<u>EFFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO</u>		
<u>VERAPAMILO</u>		<u>DILTIAZEM</u>



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 músculo 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%



- 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 PI 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 expression Ho 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 Test Ozcan 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.



Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino

— Normal — *Bloqueantes Cálculos no DHP*



VERAPAMILO

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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 vasoespasma 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



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 P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C1	50% excreción 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 parcialmente 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

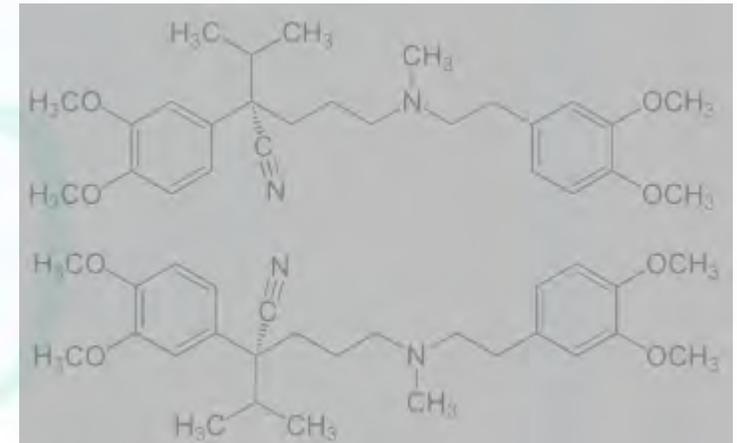
CA

VDL



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.



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



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 3º 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

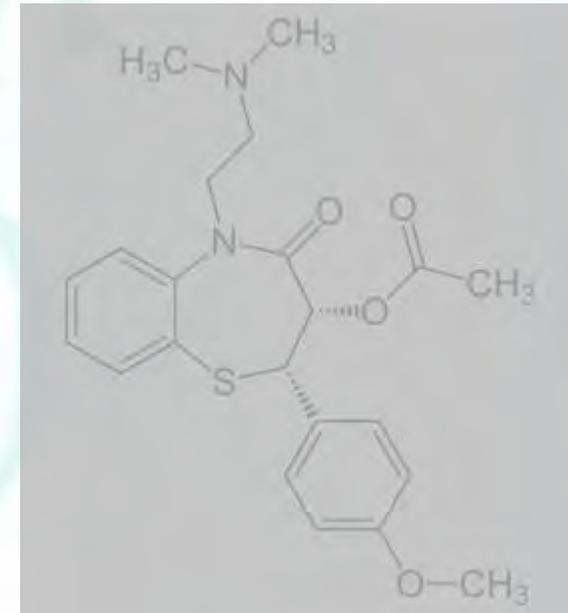
- Bloqueantes electivo de los canales de calcio con efectos cardíacos directos
- Vasodilatador
- Cronotrópico negativo
- Antiarrítmico
- Interacción con otro antihipertensivos
- Contraindicado en AA o FA concomitante con vía accesoria

DILTIAZEM

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

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.



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

VDL



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

VDL

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 metabolizan por CYP3A4.

Efectos Adversos y Precauciones del DILTIAZEM

Efectos Adversos

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

Precauciones

- Insuficiencia hepática o renal
- Adultos mayores
- Pacientes con riesgo 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

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

FICHERO

Alfa Bloqueantes

<u>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</u>	<u>PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS</u>	<u>EFFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO</u>
<u>INTERACCIONES</u>		
<u>Prazosin</u>	<u>Doxazosina</u>	<u>Urapidilo</u>

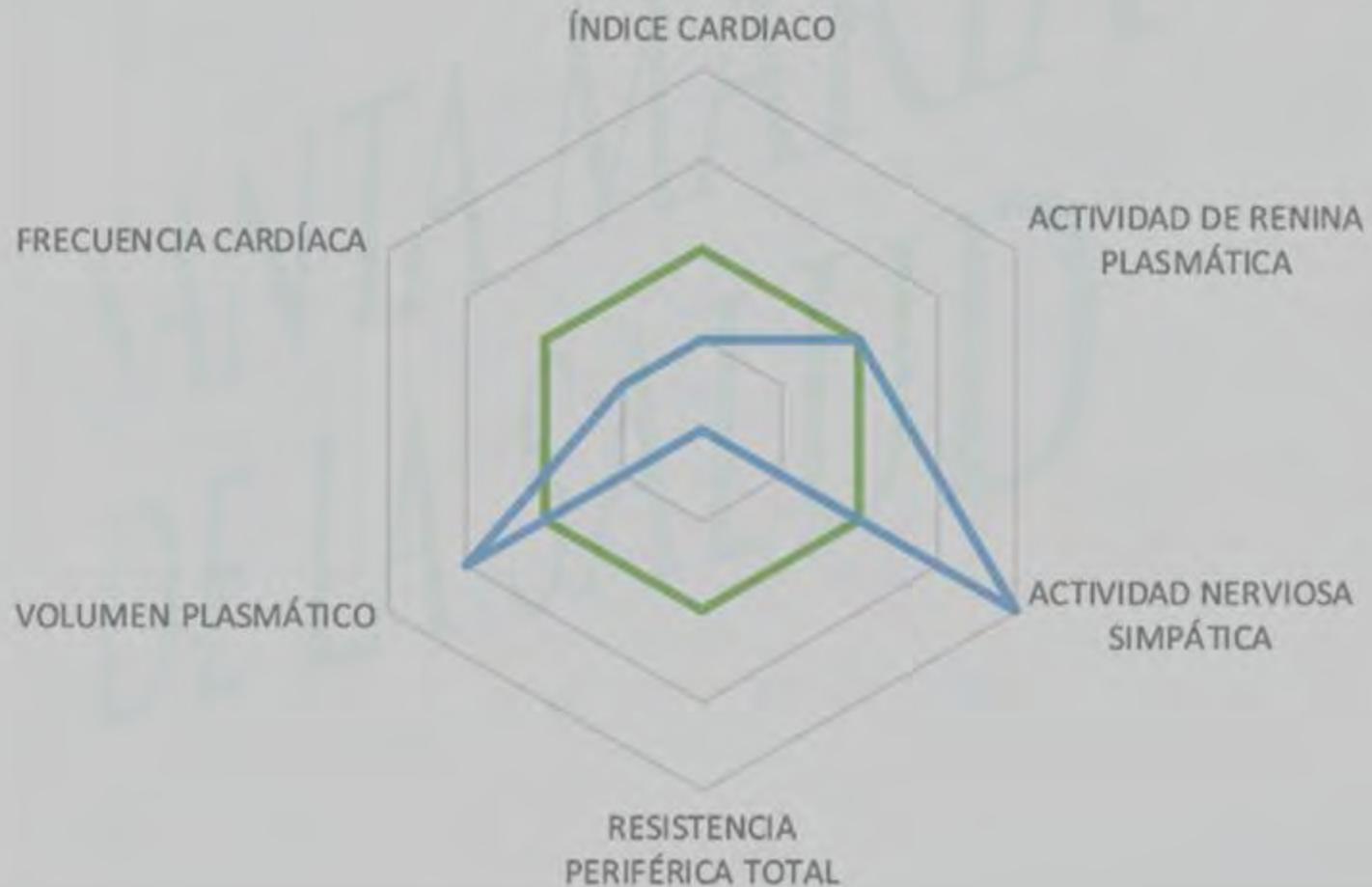
Generalidades de los bloqueantes alfa 1 adrenérgicos

- 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

ALFA-B	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Eliminación Renal %
PRAZOSIN	1-2 mg	2-4 hs	60%	10%
DOXAZOSINA	1-16	7	23	13
URAPIDILO	25	10min		50-70

Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino

— Normal — Alfa bloqueantes periféricos



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

<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>
<u>INTERACCIONES</u>	
<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>	<u>CLAVES</u>

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del PRAZOSIN

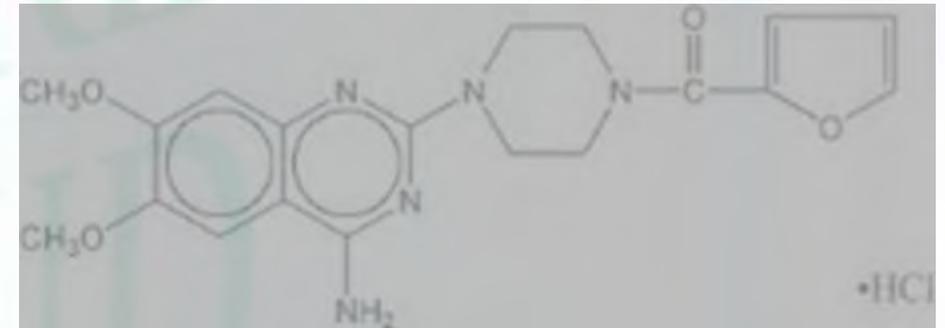
- Afinidad por receptor alfa 1 1000/1 con respecto al alfa 2 – antagonista competitivo
- Duración de acción 10-16hs
- En plasma la vida media es de aproximadamente 3 h.
- El aclaramiento plasmático del prazosin se debe a la eliminación renal (10%) y excreción biliar (67%).
- Metabolismo hepático por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



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



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

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 quinazolininas
- Shock
- Infarto agudo de miocardio

Claves del PRAZOSIN

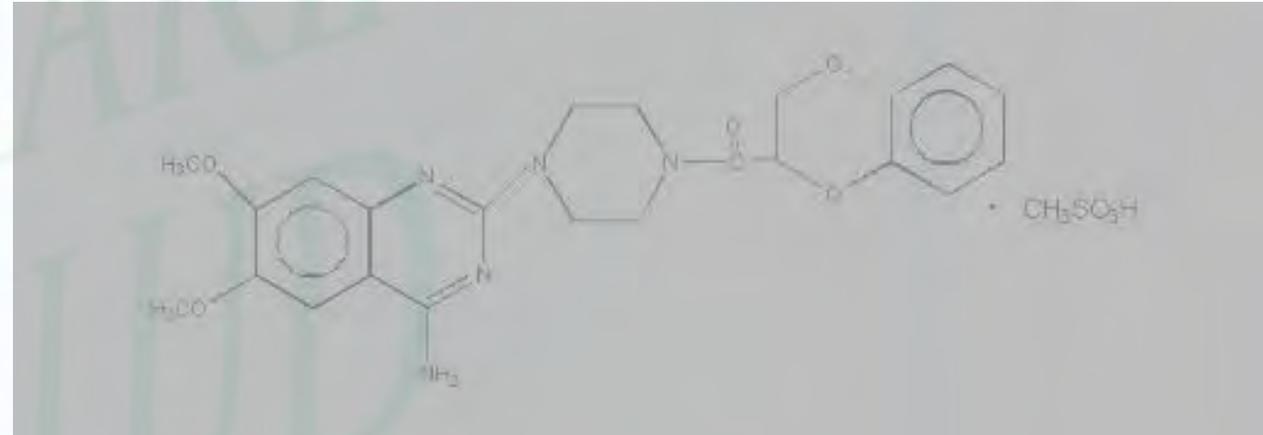
- Se usa por vía oral, 3 veces por día
- No es un fármaco de uso frecuente en HTA
- Su efecto farmacológico comienza a las 3 horas
- Duración de acción: 7-10 horas
- Dosis máxima 20 mg/d
- 1era dosis darla por la noche

DOXAZOSINA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS</u>
<u>INTERACCIONES</u>	
<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>	<u>CLAVES</u>

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

α 1

VDL



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



Interacciones de la DOXAZOCINA

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos

Interacciones negativas

- La coadministración con clonidina
- Bisoprolol
- Otros vasodilatadores

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 quinazolininas
- Insuficiencia hepática CHILD C
- IAM
- Angina inestable
- Shock

Claves del DOXAZOCINA

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

URAPIDILO



PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS

EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES



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

α 1

VDL



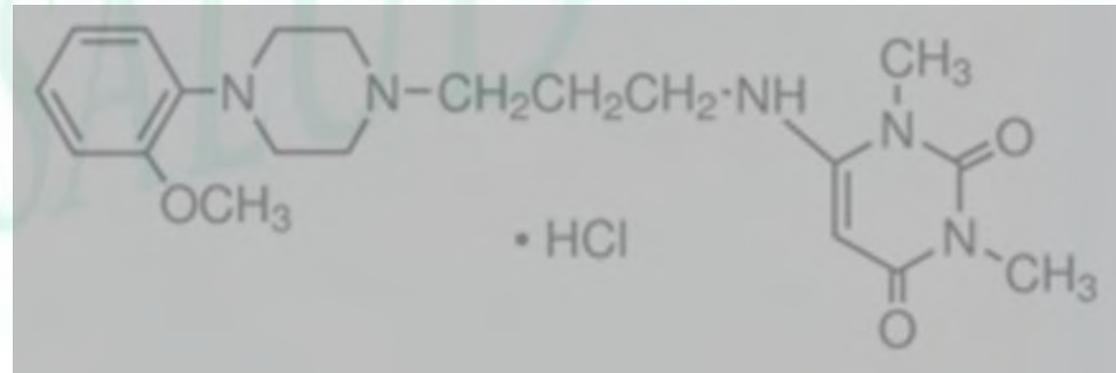
Efectos Adversos y Contraindicaciones del URAPIDILO

Efectos Adversos

- Sensación de malestar 12%
- Mareos 5-19%
- Cefalea 5%
- Vertigo 1%
- Bradicardia
- Fatiga fácil 12% , pérdida de fuerza
- Sudoración

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa



FICHERO

Vasodilatadores Directos

HIDRALAZINA

MINOXIDILO

VDL



HIDRALAZINA

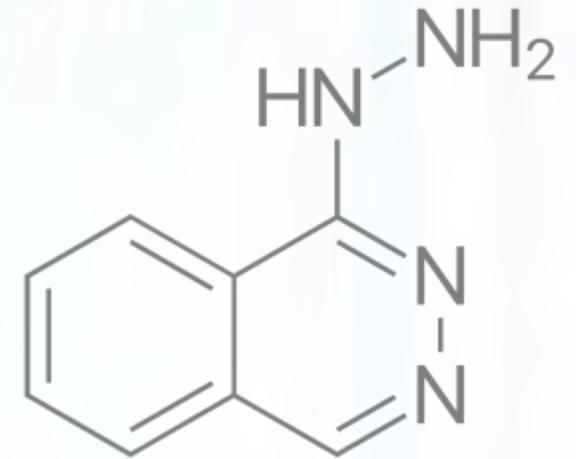
GENERALIDADES

PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS

EFFECTOS 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



Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la HIDRALAZINA

- Se absorbe por vía oral
- Metabolismo hepático a través 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



Efectos Adversos y Contraindicaciones del HIDRALAZINA

Efectos Adversos

- Rubor, cefaleas, náuseas, hipotensión
- Se ha reportado síndrome similar 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

MINOXIDILO

GENERALIDADES

PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS

- 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 24 horas y se explica por acumulación en el músculo liso vascular.

Efectos adversos

- retención de sal y volumen, efectos cardiovasculares y la hipertrichosis. 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 hipertrichosis 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 descritos son rashes, síndrome de Stevens Johnson, trombocitopenia, formación de anticuerpos anti nucleares y bullas serosanguinolientas.

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

FICHERO

Módulo III - Diuréticos

<u>CLASIFICACIÓN DE LOS DIURÉTICOS</u>	<u>SITIOS DE ACCIÓN</u>	<u>EFFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>ACCIÓN VASODILATADORA</u>	<u>CLAVES PARA EL USO DE DIURÉTICOS</u>	
<u>TIAZIDICOS</u>	<u>SIMIL TIAZIDICOS</u>	
<u>DE ASA</u>	<u>AHORRADORES DE K</u>	



Clasificación de los Diuréticos

Con capacidad antihipertensiva

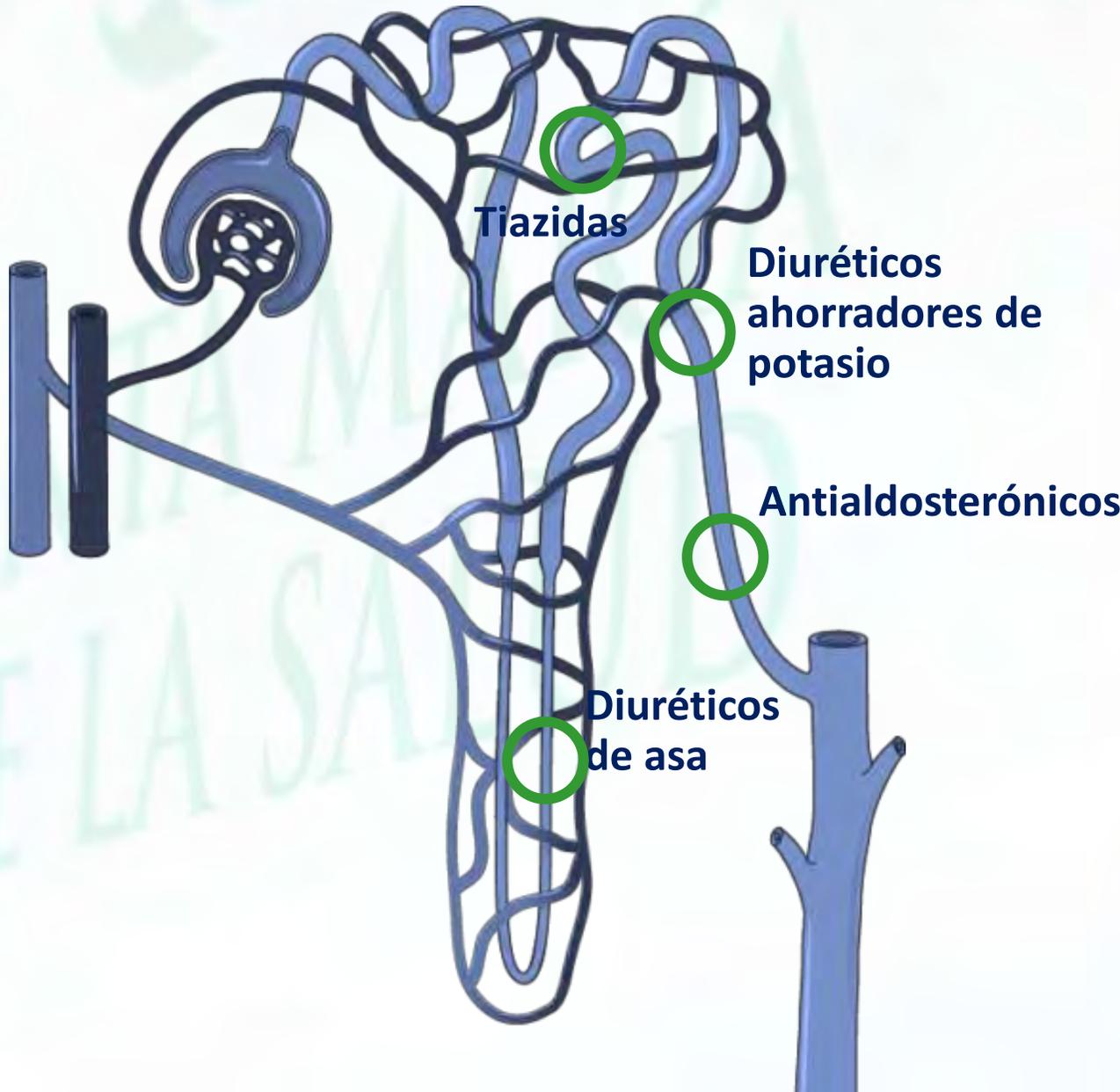
- Tiazidas
 - hidroclorotiazida
- Diuréticos símil tiazidas
 - Clortalidona
 - Indapamida
- **Diuréticos de asa**
 - **Furosemida**
- Diuréticos ahorradores de potasio
 - Amiloride
- Antialdosterónicos
 - Espironolactona
 - Eplerenona

Sin capacidad antihipertensiva

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Diuréticos osmóticos



Diuréticos símil tiazidas



Diuréticos
Sitio de acción

bloqueo secuencial de la nefrona

DIU



EFFECTO CARDIORENOEUROENDOCRINO

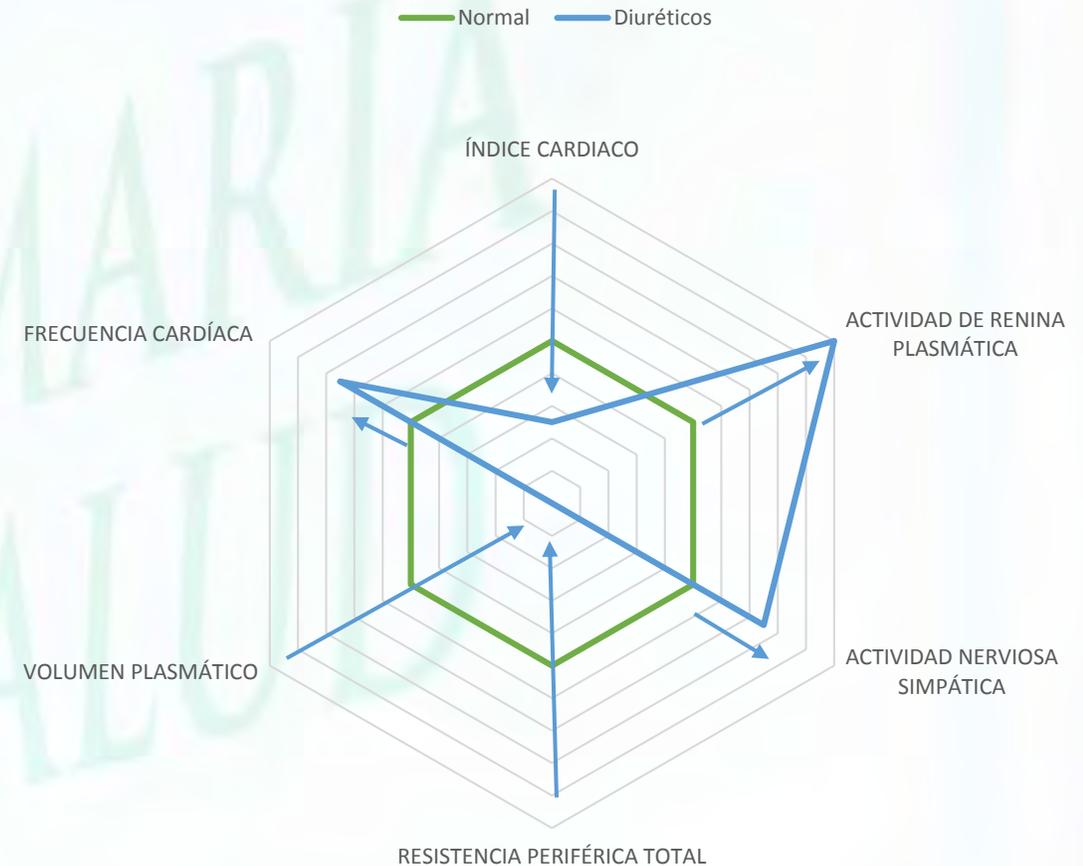
3 VARIABLES HEMODINAMICAS

- INDICE CARDÍACO
- RESISTENCIA PERIFERICA
- FRECUENCIA CARDÍACA

3 VARIABLES DE HOMEOSTASIS

- VOLUMEN PLASMÁTICO
- ACTIVIDAD DEL SRAA
- ACTIVIDAD DEL SNS

Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino



Diurético	Dosis	Duración	Vida media	Inter valo	Biodisponibilidad	Eliminación Renal %	Reducción de PA	Reducción de Kalemia	Aumento de Calcemia
TZD	12,5-50	16-24	2,5	1	70	100	+	++	+
TZDs	12,5-50 0,625-2,5	24	47 14-16	1	65 93	65 0	++	++	+
ASA	20-240	4-5	1,5	2	60	65	++	++	-
AHK	2,5-20	6-24	21	1	15-25	100	+	-	+
aALD	12,5-200 25-50	>24	1,6 5	1	65 69	0 0	+	-	=



Efectos adversos del uso crónico de Diuréticos

Metabólicos

- Dislipemia
- Hiperglucemia
- Nuevo diagnóstico de DBT
- Hiperuricemia

Humorales

- Hipokalemia
- Activación de SRAA y SNS
- Disfunción eréctil

Renales

- Inflamación
- Fibrosis renal
- Aumento de incidencia de cáncer renal y de piel



Interacciones de los Diuréticos



Interacciones positivas

- Las tiazidas pueden ayudar a generar diuresis forzada si los diuréticos de asa resultan insuficientes
- La asociación de diuréticos ahorradores de potasio disminuye la posibilidad de hipokalemia inducida por tiazidas
- Las tiazidas, o los diuréticos similares a las tiazidas, potencian la efectividad en reducción de la presión arterial de los inhibidores del sistema renina-angiotensina
- También mejoran la potencia de los inhibidores del SRA al mismo tiempo que su tolerabilidad
- Disminuyen la retención de sodio provocada por los beta bloqueantes
- Disminuyen el fenómeno de pseudo tolerancia de la hidralazina

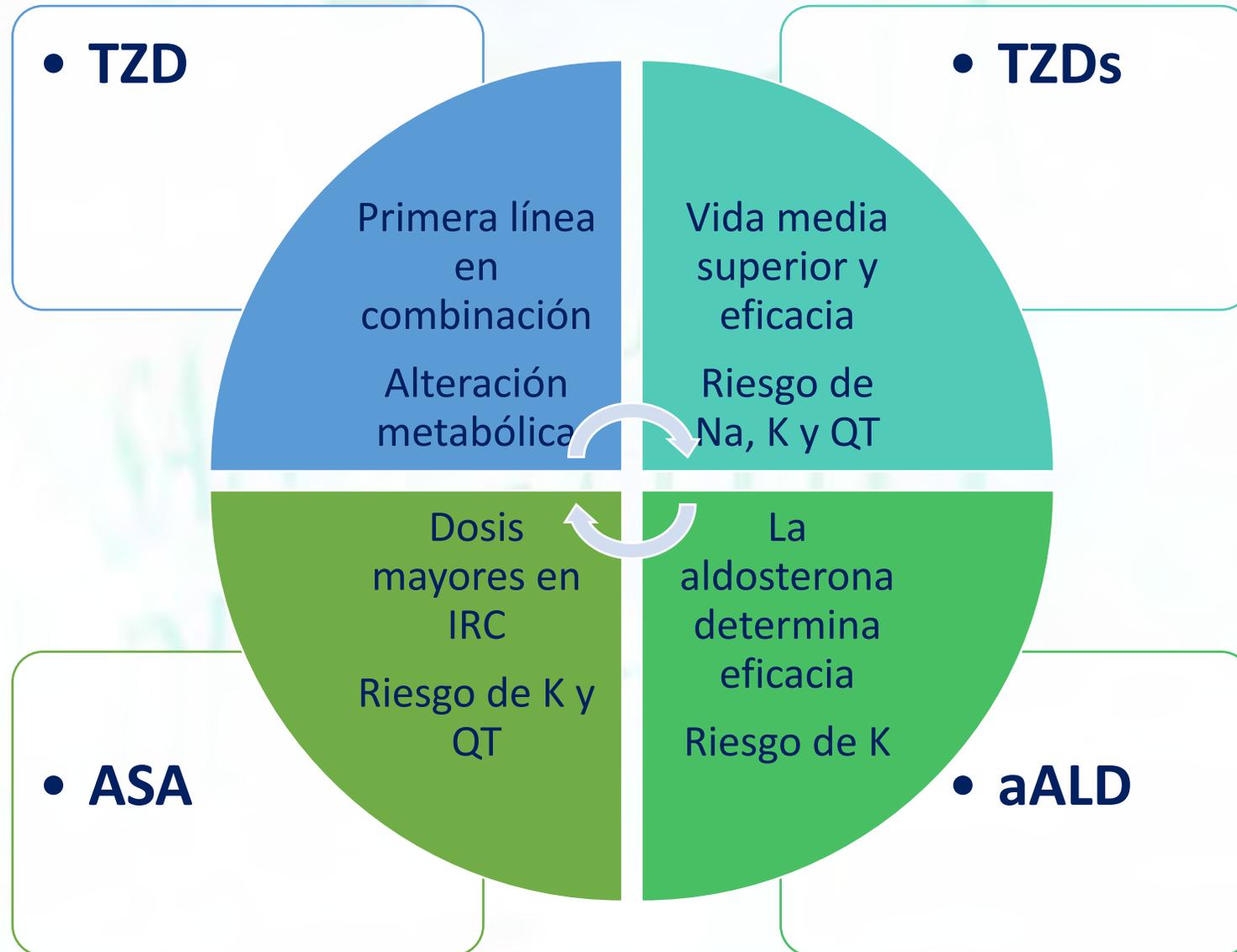
Interacciones negativas

- Administración alejada de las resinas hipolipemiantes
- Los AINEs antagonizan la acción de los diuréticos y pueden generar insuficiencia renal
- Pueden generar disminución ó aumento de la concentración de litio
- Los diuréticos de asa pueden promover la nefrotoxicidad mediada por aminoglucósidos
- Los diureticos pueden generar toxicidad por digitalicos, mediado por hipokalemia
- La coadministración de eplerenona y claritromicina, ketoconazol o econazol, está contraindicada
- La eritromicina, el verapamilo y el fluconazol pueden incrementar la concentración plasmática de eplerenona

DIU



Claves para el uso de Diuréticos



Diuréticos Tiazídicos

<u>GENERALIDADES DEL GRUPO</u>	<u>CLAVES DE LAS TIAZIDAS</u>	<u>ESTUDIOS CLINICOS CON TIAZIDAS</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS</u>	<u>EFFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>INTERACCIONES</u>	<u>CONTRAINDICACIONES</u>
Bendroflumetiazida	<u>HIDROCLOROTIAZIDA</u>	Metolazona
Hidroflumetiazida	Metilclotiazida	Clorotiazida

 No en Argentina

DIU



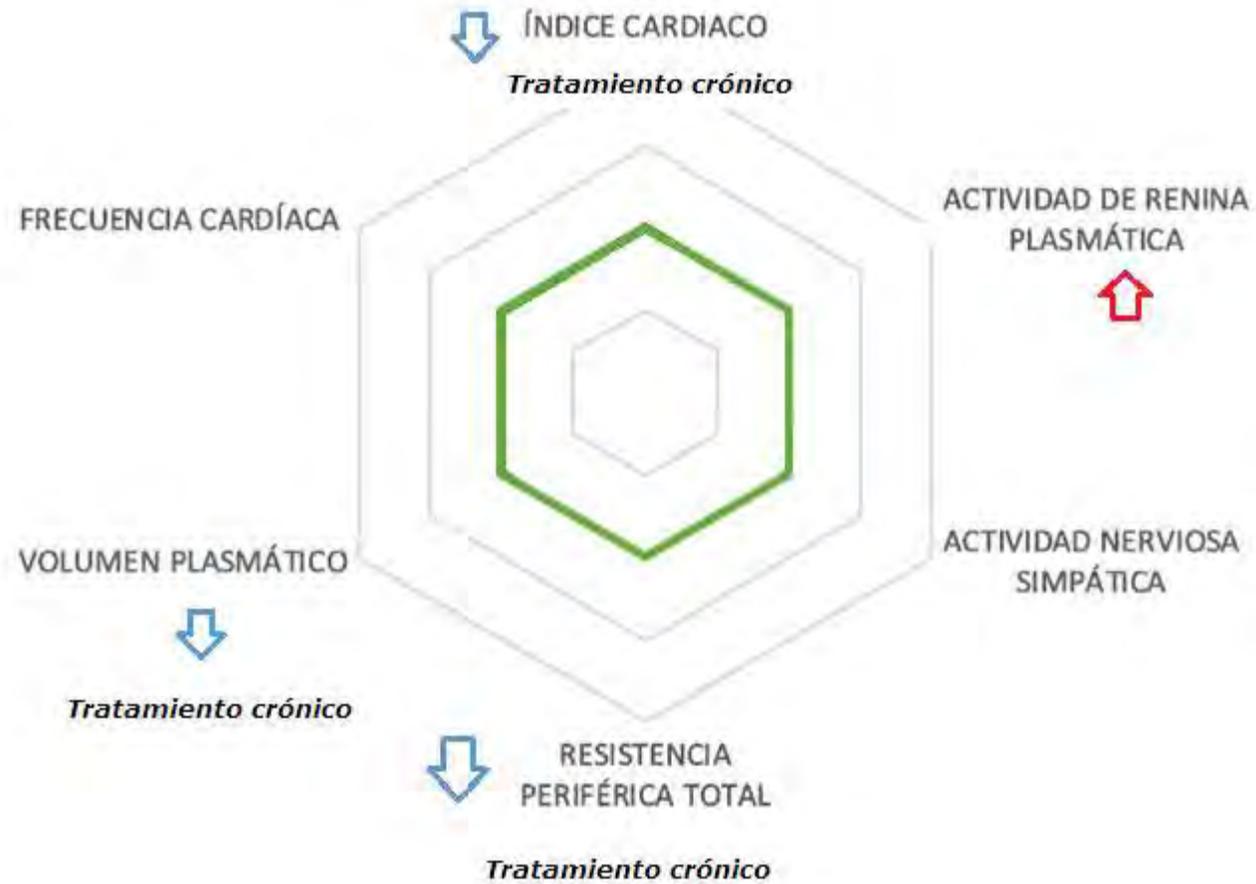
Generalidades de las TIAZIDAS

- **Actúan** sobre los receptores de tiazidas en la porción inicial del túbulo contorneado distal renal.
- **Impide** la reabsorción de sodio y cloro.
- **Disminuyen** la absorción de NaCl y de un volumen acompañante de agua.
- **Mecanismo de acción:** Inhiben al simportador Cl/Na del TCD.
- **Aumentan** la carga de Na en el TCD, parte es intercambiado por K⁺ e H⁺, produciendo hipopotasemia y alcalosis metabólica. Debido a que estas drogas actúan en un lugar posterior a la mácula densa, no alteran la liberación de renina, ni mejoran el flujo renal.
- **Incrementan** de la reabsorción del calcio.
- **Aumentan** la excreción de Na, Cl y K.
- **Aumentan** la resistencia a la insulina en DBT. Aumentan Triglicéridos
- **Provocan** hiperuricemia en gotosos.
- **Reducen** la excreción de calcio (indicados en nefrolitiasis por calcio o en la osteoporosis).
- **Previenen** puntos finales duros en HTA: IC, ACV, no Eventos Coronarios.

TZD	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Eliminación Renal %
Hidrocloro-Tiazida	12.5 a 50 mg/día	9.5-13 hs	70%	60-80%
Bendroflumetiazida	HTA 2,5-5 Edema 5-40 mg/día	3-4 hs	100%	30%
Metolazona	2,5-20 mg/día	??	65%	80%

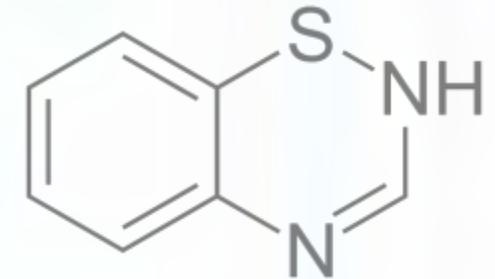
Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino

— Normal — *Hidrocloro-Tiazida*



Características Farmacológicas de las TIAZIDAS

- Diuréticos
- Actúan a nivel de la porción inicial del TCD
- Inhiben reabsorción de Na^+ y H^+
- Derivan de la benzotiadiazina.
- Son anti-HTA por inhibir la reabsorción de Na^+ y Cl^- en la porción inicial del TCD, bloqueando el simportador Na^+/Cl^-
- Aumentan reabsorción renal de calcio, la disminución del Na intracelular-epitelial, aumentan la actividad del antiportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, causando mayor transporte de Ca^{2+} hacia el intersticio, disminuyendo el calcio intracelular, aumentando el aflujo de calcio desde el lumen a la célula por los canales selectivos de calcio apicales (TRPV5).
- Se las indica en:
 - Hipertensión arterial
 - Edemas
 - Diabetes insípida renal
 - Hiper calciuria idiopática



Propiedades Farmacodinámicas de los Tiazidas

- Ejercen su efecto en el TCD renal, inhibiendo la reabsorción de NaCl (por antagonismo del portador de Na + Cl).
- El aumento de la cantidad de Na + y agua en el conducto colector y/o el aumento de la tasa de filtración resultando en un aumento en la secreción y excreción de K + y H +.
- El efecto diurético y natriurético es notable después de 1-2 horas tras la administración oral de hidroclorotiazida, alcanzando su máximo después de 4-6 horas y puede durar de 10 a 12 horas.
- La diuresis inducida por las tiazidas inicialmente resulta en una disminución en el volumen de plasma, el volumen cardiaco minuto y la presión arterial sistémica.
- El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede activarse.
- El efecto hipotensor se sigue mantenido con la continuación de la medicación, probablemente como resultado de la disminución de la resistencia periférica; el volumen cardiaco minuto vuelve al valor original y el volumen de plasma sigue siendo algo inferior.
- El aumento de la dosis por encima de 50 mg/día aumenta las complicaciones metabólicas
- Los efectos adversos se relacionan con su capacidad para perder electrolitos como el K+ y Mg aumentando el riesgo de arritmias, muerte súbita e intoxicación digitalica.

Interacciones de las tiazidas

Interacciones positivas

- Por la disminución de la volemia activa el SRAA , disminuyendo la diuresis. Los IECA y ARA II, inhiben la formación de Ang II y de aldosterona, tienen una interacción positiva combatiendo la hipokalemia de las tiazidas.
- Aumentan los efectos de Litio, digitálicos, Anestésicos, vitamina D, otros diuréticos, otros antiHTA.

Interacciones negativas

- Disminuyen los efectos de :
 1. Anticoagulantes
 2. Uricosúricos
 3. Sulfonilureas e Insulina

Contraindicaciones de las TIAZIDAS

- Hipotensión
- Alergia a los medicamentos que contienen azufre
- Gota
- Insuficiencia renal
- Terapia con litio
- Hipokalemia
- Puede empeorar la diabetes por aumentar la insulino resistencia
- Reducen el clearance de ácido úrico, ya que compiten por el mismo transportador, aumentando los niveles de ácido úrico plasmático.
- Hipopotasemia, mientras que conservan los niveles de calcio.
- Pueden disminuir la perfusión placental causando efectos adversos en el feto, por lo que deben ser evitadas durante el embarazo
- Disminuyen la producción de leche materna durante el amamantamiento

Claves de las Tiazidas

- Diuréticos
- Antihipertensivos con eficacia en disminuir eventos duros ACV e IC
- Potencian el efecto de ARA II e IECA
- Efectos adversos más frecuentes relacionados a la hipokalemia y los efectos metabólicos: hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hiperuricemia.

ESTUDIOS CLINICOS CON TIAZIDAS



- Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. Liang W, Ma H, Cao L, et al J Cell Mol Med. 2017 (11):2634-2642.
- Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. Zhang X, Zhao Q. J Clin Hypertens 2016 (4):342-51.
- Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. Xiao X, Xu Y, Wu Q. Osteoporos Int. 2018 (7):1515-1524.
- First-line drugs for hypertension. Wright JM, Musini VM, Gill R. Cochrane Database Syst Rev. 2018 (4):CD001841.
- Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Am J Hypertens. 2015 (12):1453-63
- Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. J Clin Hypertens 2018 (10):1507-1515
- Effectiveness of thiazides on serum and urinary calcium levels and bone mineral density in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Cheng L, Zhang K, Zhang Z. Drug Des Devel Ther. 2018 ;12:3929-3935.
- Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. Lin JJ, Chang HC, Ku CT, Chen HY. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 (13):2926-34.
- Long-Term Anti-Hypertensive Therapy and Stroke Prevention: A Meta-Analysis. Mukete BN, Cassidy M, Ferdinand KC, Le Jemtel TH. Am J Cardiovasc Drugs. 2015 (4):243-57.

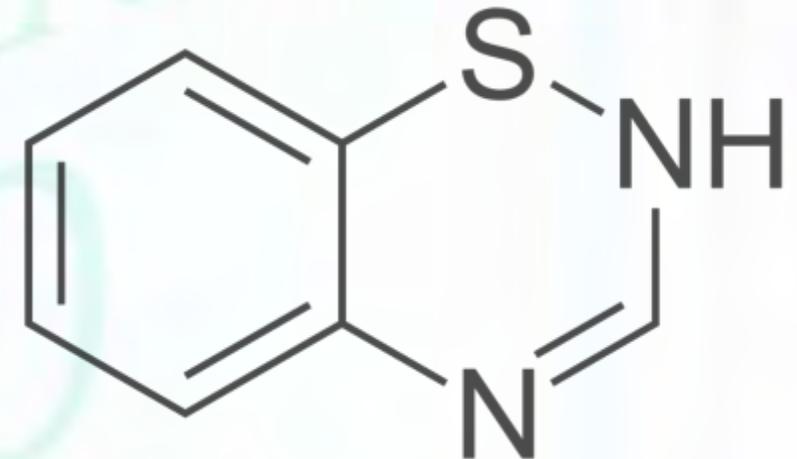


HIDROCLOROTIAZIDA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades de la HIDROCLOROTIAZIDA

- Diuréticos
- Actúan a nivel de la porción inicial del TCD
- Inhiben reabsorción de Na⁺ y H
- Se las indica en:
 - Hipertensión arterial
 - Edemas
 - Diabetes insípida renal
 - Hipercalciuria idiopática



Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la HIDROCLOROTIAZIDA

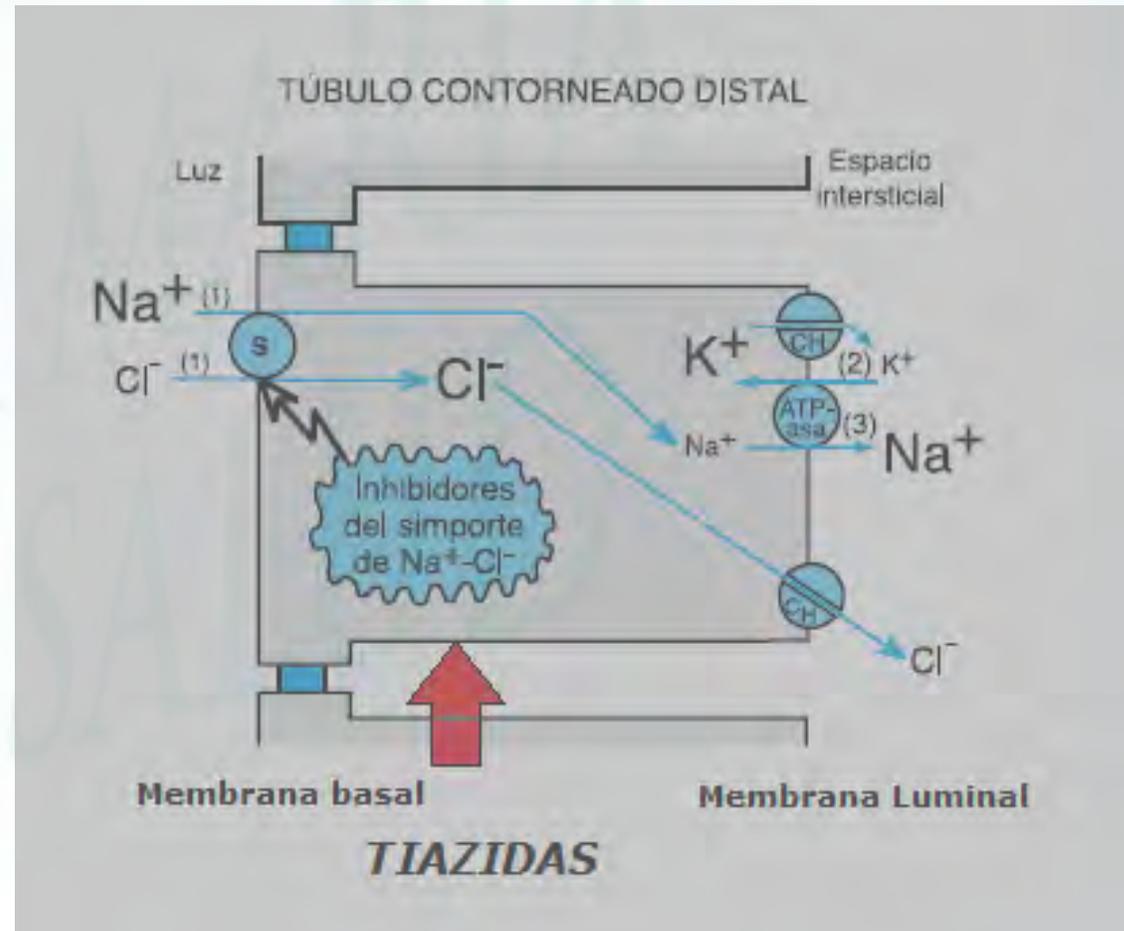
- Absorción 70% de la dosis.
- La biodisponibilidad y la concentración máxima son directamente proporcionales a la dosis.
- Distribución: se acumula en los eritrocitos y alcanza su concentración máxima alrededor de las 4 horas.
- La unión a proteínas plasmáticas es alrededor de 40-70 %.
- El volumen de distribución puede estimarse en 5-6 l/kg.
- Atraviesa la placenta y, en el cordón umbilical, alcanza una concentración semejante a la de la madre.
- Se excreta en la leche materna.
- Eliminación: vida media de eliminación promedio de 9,5 a 13 horas.
- El 60-80% de la dosis oral se excreta en la orina, el 95% en forma inalterada. Hasta el 24% de una dosis oral se excreta en las heces y una cantidad insignificante se excreta a través de la bilis.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
70	60-80
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
5-6	9.5-13



Propiedades FARMACODINÁMICAS de la HIDROCLOROTIAZIDA

- Sitio de acción en TCD





Interacciones positivas

- Otros anti-HTA, nitratos, barbitúricos, fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores, alcohol potencian el efecto hipotensor
- IECA/ARA II

Interacciones negativas

- Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia, por ejemplo, diuréticos kaliuréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, laxantes, carbenoxolona, anfotericina B, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados
- Litio: disminuye la eliminación de litio, riesgo de efectos cardiotoxicos y neurotóxicos
- AAS o AINEs (incluso los inhibidores selectivos de la COX2: disminuye efecto anti-HTA
- Beta Bloqueantes: aumenta riesgo de hiperglucemia
- Allopurinol: aumenta riesgo de efectos adversos
- Ciclosporinas: aumenta riesgo a gota
- VIT D y sales de calcio aumentan niveles de calcio
- Carbamazepina potencia la disminución de Na plasmático
- Antiarrítmicos y digital: aumenta efectos adversos por hipokalemia
- Citostáticos y metotrexate: riesgo de reducción excreción de estas drogas



Efectos Adversos y Contraindicaciones de la HIDROCLOROTIAZIDA

Efectos Adversos/Complicaciones

- Hiperglucemia
- Hiperlipidemia
- Hiperuricemia
- Hipercalcemia
- Hipokalemia
- Hiponatremia
- Hipomagnesemia
- Hipocalciuria

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Enfermedad renal grave: insuficiencia renal con oliguria o anuria, Clearance de creatinina inferior a 30 ml / min, creatinina sérica superior a 1,8 mg/dl
- Glomerulonefritis aguda
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia
- Hiponatremia
- Hipovolemia
- Hipercalcemia
- Hiperuricemia sintomática (pacientes con gota en el historial o gota)

Claves de la HIDROCLOROTIAZIDA

- Diurético
- Utilizar con FG mayor o igual a 30 ml/min/m²
- Potencia efecto hipotensor de otras drogas anti-HTA
- Efectos adversos más frecuentes: alteraciones metabólicas e hipokalemia
- Dosis variable de acuerdo al motivo de utilización
- Interacciona aumentando el efecto de drogas como el litio y los anticoagulantes orales

DIU

HCT

TZD



Diuréticos símil Tiazídicos

CLORTALIDONA

INDAPAMIDA

DIU

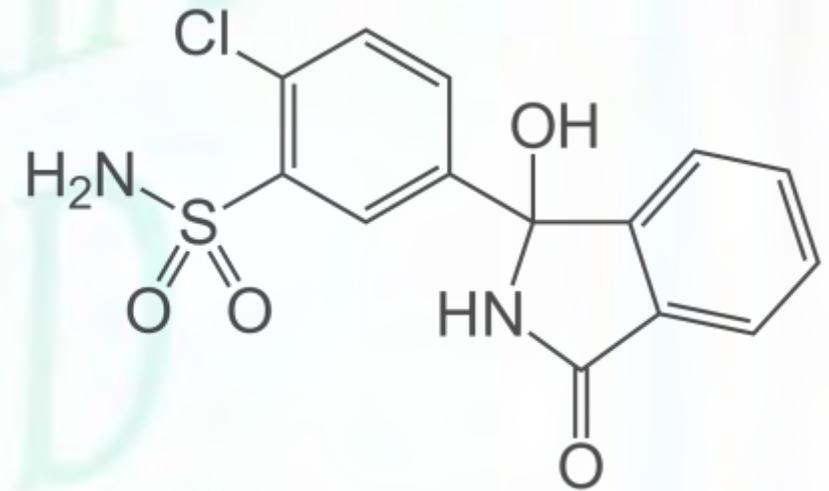


CLORTALIDONA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>
<u>ESTUDIOS CLÍNICOS CON CLORTALIDONA</u>	

Generalidades de CLORTALIDONA

- Bloqueador de los canales Na/K en el túbulo contorneado distal
- Inhibe el sinportador Na/Cl del túbulo contorneado distal
- Es una sulfamoibenzamida, y por eso se la denomina símil tiazida
- Potencia 1.5-2 veces superior a la hidroclorotiazida



Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la CLORTALIDONA

- Se obtienen efecto farmacológico inicial, luego de 2 hs de la ingesta
- Se puede administrar con alimentos
- La vida media es prolongada
- Metabolismo hepático es menor
- Se une a los glóbulos rojos y se elimina lentamente, lo que podría explicar su vida media prolongada, liberación lenta compartimental
- Cruza barrera placentaria y aparece en leche materna
- Excreción renal 50%, y 20% por heces, en forma inalterada
- Comienza su acción a las 2-4 horas de ingerida
- Dosis: 12.5-100mg por día, en una sola toma, dosis máxima 200mg

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
69%	50%
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
75%	53-145 ml l/min
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
3-13 L/kg	40-60 hs
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
1.1 hs	46.4 ng/ml



Propiedades FARMACODINÁMICAS de CLORTALIDONA

- Disminuye el volumen circulante, el gasto cardíaco y la presión arterial
- Aumenta la excreción de sodio, potasio y disminuye excreción de calcio y uratos
- Aumenta la renina y aldosterona plasmática
- A las 2 horas post ingesta comienza su acción farmacológica
- Lactancia Clase D, atraviesa leche materna
- Administrar con alimentos grasos mejora su absorción

DIU

CLTD

sTZD



Interacciones de CLORTALIDONA

Interacciones positivas

- Betabloqueantes
- Antagonistas cálcicos

Interacciones negativas

- Alcohol
- Estrógenos
- Dofetilide
- AINES
- Litio
- Aminoglucósidos

Efectos Adversos y Contraindicaciones de CLORTALIDONA

Efectos Adversos

- Hipokalemia
- Hiponatremia
- Hiperglucemia
- Hiperuricemia
- Náuseas, vómitos, diarrea
- Cefalea
- Mareo
- Fatiga
- Calambres
- Sequedad de boca

Contraindicaciones

- Anuria
- Hipersensibilidad
- Alergia a las sulfonamidas
- Hipokalemia o hiponatremia severa

Estudios clínicos con CLORTALIDONA



ESTUDIO	CITA	DROGA	OBJETIVO
ALLHAT	JAMA 2002;288(23): 2981-2997	Clortalidona vs amlodipina vs lisinopril	HTA
SHEP	JAMA 1991; 265(24): 3254-65	Clortalidona vs placebo	HTA sistólica aislada
MR FIT 2011	Hypertension 2011; 57(4): 689-94	Clortalidona vs HCTZ	HTA alto riesgo
Metanálisis de Ernst	Am J Hypertens 2010;23(4):440-46	Clortalidona vs HCTZ	HTA



Claves de CLORTALIDONA

- Bloqueante de los canales Na/K en túbulo contorneado distal
- Diurético, kaliurético
- A las 2 horas comienza su efecto farmacológico
- Se une al glóbulo rojo, lo que explicaría su prolongada vida media de 48-72hs
- Se metaboliza levemente en hígado
- Su dosis es de 12.5-100 mg una vez por día
- No usar en embarazo

DIU

CLTD

sTZD

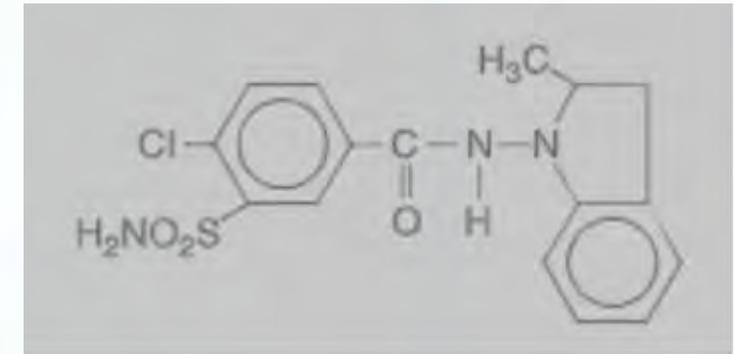


INDAPAMIDA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades de la INDAPAMIDA

- La Indapamida es un derivado sulfamídico con un anillo indol, relacionada farmacológicamente con los diuréticos tiazídicos
- Actúa a nivel de la porción inicial del TCD
- Inhibe la reabsorción de Na⁺ y cloruros, y en menor medida de potasio y magnesio
- Tiene un efecto vasodilatador el cual estaría vinculado con la reducción del contenido de calcio de la pared vascular disminuyendo el tono vascular y la reactividad a catecolaminas y otras sustancias presoras
- Indicación en hipertensión esencial



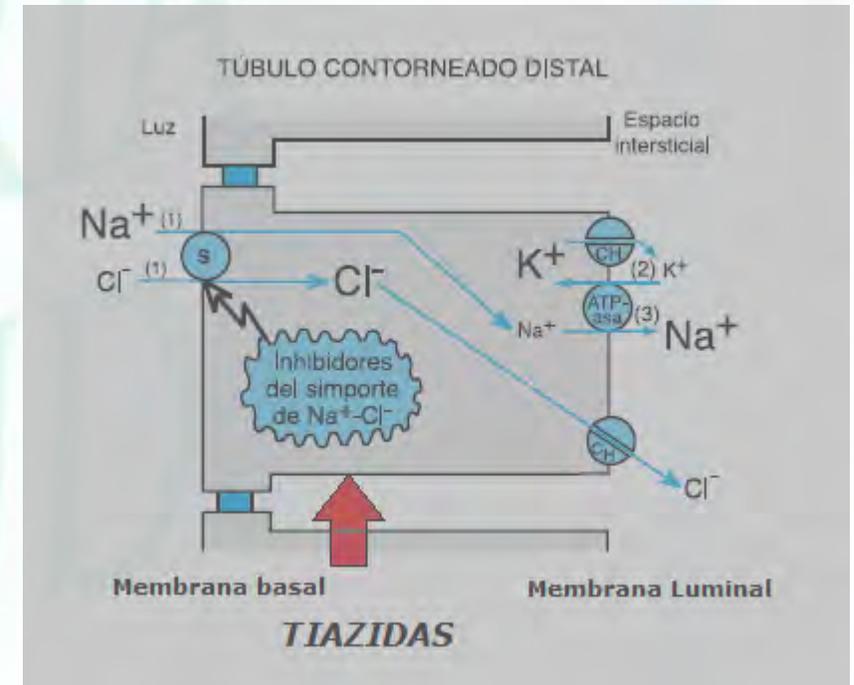
Propiedades FARMACOCINÉTICAS de INDAPAMIDA

- Rápida absorción por vía oral
- La absorción no es interferida por alimentos
- Biodisponibilidad del 93%
- Vida media de eliminación promedio de 14-24 horas, con un promedio de 18 horas
- La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de su administración
- Lipofílica
- Se une en forma reversible a los eritrocitos
- La unión a proteínas plasmáticas es alrededor de 71-79%
- El estado de equilibrio se alcanza después de 7 días
- Eliminación renal en el 60% y materia fecal en el 23% como metabolitos inactivos



Propiedades FARMACODINÁMICAS de la INDAPAMIDA

- Sitio de acción en TCD
- inhibiendo la reabsorción del sodio
- Aumenta la excreción urinaria de sodio y de cloruros y en menor grado, la excreción de potasio y magnesio
- Efecto vasodilatador por disminución del calcio en la pared vascular



Interacciones de la INDAPAMIDA

Interacciones positivas

- IECA
- ARA 2
- Bloqueantes cálcicos
- Beta bloqueantes

Interacciones negativas

- ARRITMIAS: quinidina, hidroquinidina, amiodarona, sotalol, disopiramida, haloperidol, clorpromacina, eritromicina, moxifloxacina
- DISMINUCIÓN DEL EFECTO: AINEs, AAS, corticoides
- HIPOTENSION ARTERIAL: IECA, antidepresivos imipramínicos
- HIPOKALEMIA: anfotericina B, corticoides sistémicos, laxantes, diuréticos ahorradores de potasio (diabetes – insuficiencia renal)
- TOXICIDAD POR: digitálicos, metformina, contrastes iodados, ciclosporinas, tacrolimus
- INCREMENTA LOS VALORES DEL LITIO
- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA: IECA (depleción de volumen), contrastes iodados
- ACIDOSIS LACTICA: metformina
- HIPERCALCEMIA: sales de calcio



Efectos Adversos y Contraindicaciones de la INDAPAMIDA

Efectos Adversos/Complicaciones

- Hiponatremia
- Hipokalemia
- Hiperglucemia
- Hiperuricemia
- Hipercalcemia
- Hipomagnesemia
- Hipocalciuria
- Depleción de volumen
- Alcalosis metabólica
- Encefalopatía hepática en pacientes con enfermedad hepática

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la droga
- Hipersensibilidad a las sulfamidas
- Enfermedad renal grave: insuficiencia renal con oliguria o anuria, Clearance de creatinina inferior a 30 ml / min
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia.
- Hiponatremia.
- Hipovolemia.
- Hipercalcemia.
- Hiperuricemia sintomática (pacientes con gota en el historial o gota)
- Embarazo y lactancia



Claves de la INDAPAMIDA

- La indapamida es un derivado sulfamídico con un anillo indol, relacionada farmacológicamente con los diuréticos tiazídicos
- Vida media prolongada
- Dosis 1,5-5 mg
- Potencia efecto hipotensor de otras drogas antihipertensivas
- Efectos adversos más frecuentes: alteraciones electrolíticas y metabólicas
- No produce alteraciones lipídicas
- Utilizar con FG mayor o igual a 30 ml/min/m²
- La indapamida sola, o asociada al bloqueo del sistema renina-angiotensina, ha mostrado en los estudios HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial) y PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) reducir muy significativamente el número de eventos cerebrales de esta población

DIU

IND

sTZD



DIURÉTICOS DE ASA

<u>GENERALIDADES DEL GRUPO</u>	<u>CLAVES DE LOS DIURETICOS DE ASA</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>FUROSEMIDA</u>	<u>CONTRAINDICACIONES</u>

DIU



Generalidades de los diuréticos de asa

- Los inhibidores del simportador NA K Cl actúan de manera primaria en la rama ascendente de Asa de Henle y bloquean su absorción, como así también la de calcio y magnesio
- Son diuréticos potentes y de vida media corta
- Su mayor porcentaje se excreta en forma inalterada por vía renal y en menor proporción se metaboliza en riñón como conjugados de ácido glucurónico
- La asociación con IECA, ARAII, betabloqueantes o diuréticos tiazídicos incrementa su efecto antihipertensivo
- Están indicados en HTA asociada a insuficiencia renal moderada o severa, en combinación con otros fármacos, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica con caída del filtrado glomerular a <30 ml/min
- No deben utilizarse en embarazo ni lactancia

DIU



ASA

Características Farmacológicas de los diuréticos de asa

Los inhibidores del simporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$ son un grupo químicamente diferente , la furosemida y la bumetanida contienen una molécula sulfamida, el ácido etacrínico es un derivado del ácido fenoxiacético y la torsemida es una sulfonilurea.

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD	VIDA MEDIA (horas)	VIA DE ELIMINACIÓN
FUROSEMIDA	60	1,5-2	65% RENAL/35% METABOLICA
BUMETANIDA	80	0,8	65% RENAL/35% METABOLICA
ACIDO ETACRÍNICO	100	1	65% RENAL/35% METABOLICA
TORSEMIDA	80	3,5	65% RENAL/35% METABOLICA

METABOLICA = conjugado de ácido glucurónico

DIU



ASA

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de los diuréticos de asa

- La diuréticos de asa se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal, teniendo una gran variabilidad interindividual e intraindividual
- Vida media corta
- Elevada unión a proteínas (98%) especialmente a la albúmina, lo cual provoca limitación, pero son secretados eficazmente por el sistema de transporte de ácidos orgánicos en el túbulo proximal, llegando de ésta manera a su lugar de acción
- La biodisponibilidad oral del fármaco es variable entre 10 y 100%
- Los alimentos interfieren en la absorción cuando se administran por vía oral
- La eliminación de la droga administrada es por vía renal en su mayor proporción, y el resto es metabolizada en el hígado con acido glucurónico
- Cuando es administrada por vía intravenosa la eliminación es por vía renal (furosemida)

DIU



ASA

Propiedades FARMACODINÁMICAS de los diuréticos de asa

- Diurético del asa o de alto techo. Provoca diuresis al inhibir un sistema electroneuro de sinportador $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, túbulos proximal y distal aumentando la excreción de sodio (natriuresis), cloruros, potasio, calcio, magnesio, hidrogeniones, bicarbonato
- Los efectos secundarios de la excreción aumentada de sodio son el incremento de la excreción de orina (debido al agua - por ósmosis)
- También produce un efecto vasodilatador renal, con disminución de la resistencia vascular y con aumento del flujo sanguíneo hacia la corteza renal, pudiendo éste mecanismo estar relacionado a la acción de prostaglandinas .
- Aumentan la liberación de renina
- Mejoran la capacitancia venosa, disminuyendo la presión de llenado ventricular

DIU



ASA

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con inhibidores de la enzima de conversión, antagonistas del receptor de aldosterona, betabloqueantes, tiazidas

Interacciones negativas

- OTOTOXICIDAD: aminoglucósidos, cisplatino
- ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE AUMENTADA: anticoagulantes
- ARRITMIAS: glucósidos, digitálicos (Mg^{2+} K⁺)
- ARTRITIS GOTOSA: Ciclosporina A
- DETERIORO DE LA FUNCION RENAL: contraste, anfotericina B, cefalosporinas
- HIPOKALEMIA: Corticoides, derivados del regaliz, laxantes
- HIPOTENSION ARTERIAL: IECA, ARAII, tiazidas, betabloqueantes (propranolol aumenta su concentración)
- MORTALIDAD INCREMENTADA: risperidona
- TOXICIDAD POR LITIO
- HIPERGLUCEMIA: sulfonilureas
- DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD DIURÉTICA: AINE, AAS, sucralfato, fenitoína, probenecid, metotrexate

Efectos Adversos de los diuréticos de asa



- Aumento de la pérdida de electrolitos (sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, hidrogeniones)
- Aumento de la excreción de agua
- Alcalosis metabólica.
- Deshidratación e hipovolemia, en particular en pacientes ancianos.
- Incrementos transitorios en creatinina en sangre y niveles de urea.
- Incremento en los niveles séricos de colesterol LDL, descenso del HDL e incremento de los triglicéridos.
- Incremento en los niveles séricos de ácido úrico y ataques de gota.
- Disminución en la tolerancia oral a la glucosa.
- Trastornos auditivos
- Nefritis intersticial.
- Colestasis intrahepática, incremento de las transaminasas hepáticas
- Trastornos de la piel: prurito, exantemas, Síndrome de Steven Johnson
- Trastornos de la sangre: anemia, trombocitopenia, agranulocitosis, hemoconcentración
- Calambres



Contraindicaciones de los diuréticos de asa

- Embarazo y lactancia
- Hipersensibilidad a la droga
- Alergia a sulfonamidas (furosemida, bumetanida)
- Depleción de volumen (hipovolemia, deshidratación)
- Insuficiencia renal anúrica que no responda a furosemida
- Hipokalemia severa
- Hiponatremia severa
- Pacientes en estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática.

Claves de los diuréticos de asa

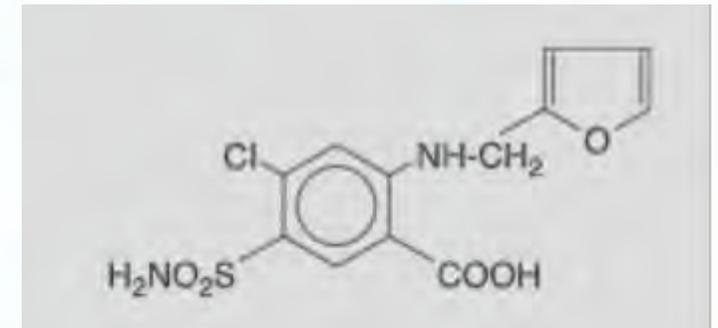
- Son diuréticos potentes
- Vías de administración oral e intravenosa (furosemida)
- Vida media corta
- Potencian el efecto de ARAII, IECA, betabloqueantes y tiazidas
- Los efectos adversos más frecuentes están relacionados a la hiponatremia, depleción de volumen, hipokalemia, alcalosis metabólica, y otros efectos metabólicos como las alteraciones de los lípidos, glúcidos y ácido úrico
- Tiene muchas interacciones negativas, las cuales deben ser evaluadas antes de su administración

FUROSEMIDA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades de la FUROSEMIDA

- La FUROSEMIDA es un diurético derivado de la sulfonamida
- Pertenece al grupo de los diuréticos de asa
- Puede administrarse por vía oral o intravenosa
- Dosis 20-80 mg
- Eliminación renal inalterada en el 65%, conjugados de ácidos glucurónidos 30% y en pequeña proporción por materia fecal



Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la FUROSEMIDA

- La furosemida se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal, teniendo una gran variabilidad interindividual e intraindividual
- Vida media 1,5-2 horas vía oral y 1-1,5 horas por vía intravenosa
- La biodisponibilidad oral del fármaco es aproximadamente 60% (10-100%)
- El volumen de distribución de la furosemida es de 0,1 a 0,2 litros por kg de peso corporal
- Unión a proteínas plasmáticas 98%, principalmente la albúmina
- Los alimentos interfieren en la absorción cuando se administran por vía oral
- Eliminación de la droga administrada por vía oral : 65% en forma inalterada por vía renal, y 35% se conjuga en el riñón con ácido glucurónico, una pequeña proporción se elimina por heces y cuando es administrada por vía intravenosa la eliminación es por vía renal

Propiedades FARMACODINÁMICAS de la FUROSEMIDA

- Diurético del asa o de alto techo derivado de la sulfonamida
- Provoca diuresis al inhibir un sistema electroneuro de cotransporte $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, túbulos proximal y distal
- Aumenta la excreción de sodio (natriuresis), cloruros, potasio, calcio, magnesio, hidrogeniones, bicarbonato
- También produce un efecto vasodilatador renal, con disminución de la resistencia vascular y con aumento del flujo sanguíneo hacia la corteza renal, pudiendo éste mecanismo estar relacionado a la acción de prostaglandinas
- Aumenta la liberación de renina
- Mejora la capacitancia venosa, disminuyendo la presión de llenado ventricular

DIU

FUR

ASA



Interacciones de la FUROSEMIDA



Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con inhibidores de la enzima de conversión, antagonistas del receptor de aldosterona, betabloqueantes, tiazidas

Interacciones negativas

- OTOTOXICIDAD: aminoglucósidos, cisplatino
- ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE AUMENTADA: anticoagulantes
- ARRITMIAS: glucósidos, digitálicos (Mg^{2+} K⁺)
- ARTRITIS GOTOSA: Ciclosporina A
- DETERIORO DE LA FUNCION RENAL: contraste, anfotericina B, cefalosporinas
- HIPOKALEMIA: Corticoides, derivados del regaliz, laxantes
- HIPOTENSION ARTERIAL: IECA, ARAII, tiazidas, betabloqueantes (propranolol aumenta su concentración)
- MORTALIDAD INCREMENTADA: risperidona
- TOXICIDAD POR LITIO
- HIPERGLUCEMIA: sulfonilureas
- DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD DIURÉTICA: AINE, AAS, sucralfato, fenitoína, probenecid, metotrexate

DIU

FUR

ASA



Efectos Adversos de la FUROSEMIDA

- Aumento de la pérdida de electrolitos (sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, hidrogeniones)
- Aumento de la excreción de agua
- Alcalosis metabólica.
- Deshidratación e hipovolemia, en particular en pacientes ancianos.
- Incrementos transitorios en creatinina en sangre y niveles de urea.
- Incremento en los niveles séricos de colesterol LDL, descenso del HDL e incremento de los triglicéridos.
- Incremento en los niveles séricos de ácido úrico y ataques de gota.
- Disminución en la tolerancia oral a la glucosa.
- Trastornos auditivos
- Nefritis intersticial.
- Colestasis intrahepática, incremento de las transaminasas hepáticas
- Trastornos de la piel: prurito, exantemas, Síndrome de Steven Johnson
- Trastornos de la sangre: anemia, trombocitopenia, agranulocitosis, hemoconcentración
- Calambres



Contraindicaciones de la FUROSEMIDA

- Embarazo y lactancia
- Hipersensibilidad a la droga
- Alergia a sulfonamidas (sensibilidad cruzada a furosemida)
- Depleción de volumen (hipovolemia, deshidratación)
- Pacientes con insuficiencia renal anúrica que no responda a furosemida.
- Pacientes con hipopotasemia grave.
- Pacientes con hiponatremia grave.
- Pacientes en estado precomatoso y comatoso asociado a encefalopatía hepática.

Claves de la FUROSEMIDA

- Diurético del asa o de alto techo derivado de la sulfonamida
- Vías de administración oral e intravenosa
- Vida media corta
- Potencian el efecto de ARA II, IECA, betabloqueantes y tiazidas
- Efectos adversos más frecuentes están relacionados a la hiponatremia, depleción de volumen, hipokalemia, alcalosis metabólica y efectos metabólicos como las alteraciones de los lípidos, glúcidos y ácido úrico
- Tiene muchas interacciones negativas las cuales deben ser evaluadas antes de su administración

DIU

FUR

ASA



Diuréticos ahorradores de potasio - DAK

<u>GENERALIDADES DEL GRUPO</u>	<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>ESTUDIOS CLINICOS CON DAK</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS</u>	<u>INTERACCIONES</u>	<u>CONTRAINDICACIONES</u>
<u>ESPIRONOLACTONA</u>	<u>AMILORIDE</u>	
<u>EPLERENONA</u>	<u>TRIAMTIRENE</u>	

DIU



Generalidades de los DAK

- El túbulo contorneado distal y el túbulo colector son denominados nefrona distal sensible a la aldosterona
- Tienen la expresión intra-citosplasmática del receptor mineralocorticoide y el luminal, denominado ENaC
- Ahorran potasio y aumentan el clearance de Na e H, por lo que se excretan por orina
- Aldosterona y eplerenona actúan sobre receptor intra-citosplasmático disminuyendo la expresión de genes de los canales del ENaC
- Amiloride y triamtirene bloquean los canales ENaC
- Espironolactona y eplerenona, por ser moduladores de genes, tardan 72hs en hacer efecto, en cambio amiloride y triamtirene, actúan sobre el receptor ENaC luminal, y comienza su acción a las 12-24hs
- Amiloride y espironolactona tienen su lugar ganado en la hipertensión arterial resistente
- Reducen la excreción de calcio y magnesio

DAK	Dosis	Vida media	Biodisponibilidad	Unión a proteínas	Eliminación Renal %
ESPIRONOLACTONA	25-200	48-72hs	90%	>90%	70%
EPLERENONA	50-100 mg	4-6 horas	50%	>90%	70%
AMILORIDE	5-10 mg	6-9			
TRIAMTIRENE	100-200 mg	3-6 horas			

Interacciones de los DAK

Interacciones positivas

- Sinergia de suma con diuréticos tiazídicos o de asa
- Sinergia de suma con los diuréticos

Interacciones negativas

- La coadministración con inhibidores de la la enzima de conversión o ARA II, puede producir hiperkalemia
- La administración conjunta con potasio por vía oral, puede llevar a la hiperkalemia

Contraindicaciones de los DAK

- Insuficiencia renal estadio IV
- Hiperkalemia
- Deshidratación
- Hipersensibilidad

ESTUDIOS CLINICOS CON DAK

ESTUDIO	CITA	DROGA	OBJETIVO
RALES	Am J Cardiol 1996;78 902-907	Espironolactona	ICC
EPHESUS	N Eng J Med 2003;348:1309--1321	Eplerenona	Post IAM
ASPIRANT	Hypertension 2011;57 :1069-1075	Espironolactona	HTA resistente
	J Am Soc Hypertens. 2009; 2: 462-68	Eplerenona	HTA resistente

ESPIRONOLACTONA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades de ESPIRONOLACTONA

- Es una pro droga, alto efecto anti-mineralocorticoide, moderado anti-androgénico y mínimo inhibidor de biosíntesis de hormonas esteroideas
- Bloquea al RMC intra-citoplasmático, aunque no es selectivo, el antagonismo sobre el receptor de testosterona da en el hombre ginecomastia, mastodinia, disfunción eréctil y disminución de la libido; y en mujeres por efecto agonista sobre el receptor de progesterona, alteraciones menstruales
- Efecto gradual y sostenido, la hipokalemia mejora rápidamente pero la presión arterial tarda 4-8 semanas para regularizarse
- La dosis inicial habitual es de 12.5-25 mg una vez al día. Dosis máxima 400 mg
- Se debe controlar kalemia y función renal, especialmente durante las primeras 4-6 semanas en pacientes con disfunción renal o DBT
- Los salicilatos disminuyen su efecto porque interfieren con la secreción tubular del metabolito activo y disminuyen la eficacia de la espironolactona
- Espironolactona aumenta la vida media de la digoxina, por lo que se debería disminuir la dosis
- Espironolactona pasa la placenta y es Clase C para el embarazo

DIU

ESP

DAK



Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la ESPIRONOLACTONA

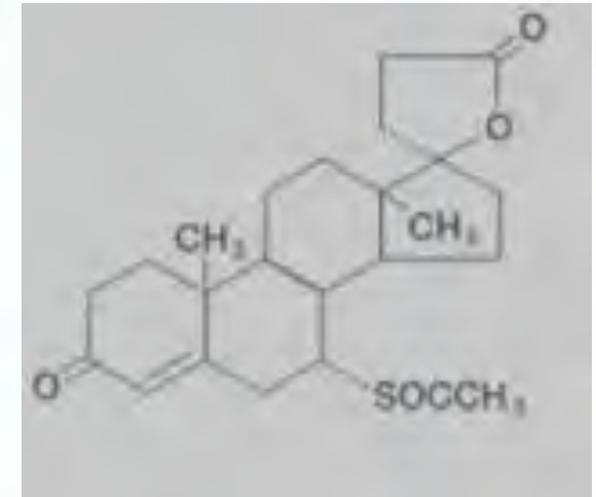
- Absorción intestinal del 60-90%, se absorbe un 25% más cuando se consume con alimentos
- Metabolismo hepático, de acetilación, de tiometilación e hidroxilación
- La vida media de sus metabolitos activos, canrenona 58 horas, 7 alfa tiometil espironolactona (TMS), 24 horas y 6 beta hidroxil 7 tiometil espironolactona (HTMS), 126 horas
- Espironolactona se metaboliza extensamente en hígado, y tiene como resultado la canrenona sin azufre y los que persiste el azufre que son el TMS y HTMS.
- Duración de acción 48-72 hs

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
60-90%	70% orina 30% heces
Unión a proteínas en plasma (%)	Vida media (horas)
90	9 hs
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
24-48 hs	2.6-4.3 hs



Propiedades FARMACODINÁMICAS de la ESPIRONOLACTONA

- Actúa por antagonismo de la aldosterona por unión competitiva con bomba Na/K
- Útil en estados ascítico-edematosos secundario a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y síndrome nefrótico
- Actúa en estados de hiperaldosteronismo secundario a deshidratación por diuréticos
- Puede ser utilizado en acne vulgaris de la mujer y en el hirsutismo



DIU

ESP

DAK



Interacciones de la ESPIRONOLACTONA

Interacciones positivas

- Disminuye mortalidad en insuficiencia cardíaca con IECA , ARA II, betabloqueantes (vigilar kalemia)
- Sinergia de suma con diuréticos tiazídicos y de asa

Interacciones negativas

- AINES
- Trimetropina
- Heparina y heparina de bajo peso molecular
- Litio
- Acido acetil salicílico (600 mg o más)

Efectos Adversos y Contraindicaciones de la ESPIRONOLACTONA

Efectos Adversos

- Hiperkalemia, hiponatremia, disminución de testosterona, hipomagnesemia, hipocalcemia
- Deshidratación
- Ginecomastia
- Mastodinia
- Disminución de la libido
- Alteraciones menstruales
- Calambres musculares
- Deterioro neurológico en pacientes con cirrosis hepática, insuficiencia hepática y ascitis
- Rash cutáneo con eosinofilia

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Hiperkalemia
- Enfermedad de Addison
- Uso concomitante con eplerenona
- Insuficiencia renal aguda
- Anuria
- Embarazo y lactancia



Claves de la ESPIRONOLACTONA

- Su uso por vía oral, 1 vez por día.
- Se absorbe por vía gastrointestinal, metabolismo hepático, con metabolitos activos
- Tiempo de vida media prolongado
- Bien tolerada
- Demostró disminución de la mortalidad en pacientes con IC
- Los abandonos durante el tratamiento debidos fundamentalmente a sus efectos adversos hormonales

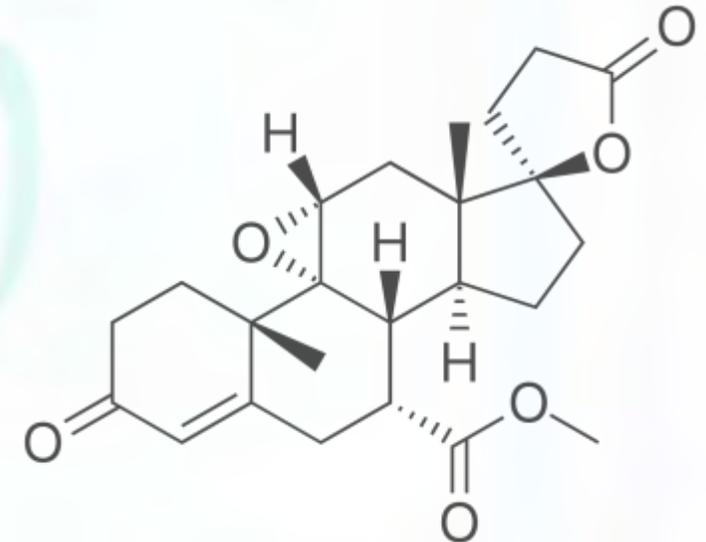


EPLERENONA

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades de EPLERENONA

- Es un antagonista selectivo y competitivo del receptor mineralocorticoideo
- El grupo 9,11 epoxi en la eplerenona, produce una marcada reducción de su efecto antiandrogénico y sobre el receptor de progesterona
- Eplerenona vs espironolactona, 0.1% afinidad por receptor androgénico y 1% del receptor de progesterona
- Presentación en comprimidos de 25 y 50 mg, se comienza con 25 mg y su dosis máxima para HTA es de 100 mg x día
- Se da 2 veces por día, por el tiempo de vida media farmacológica
- Es Categoría B, para el embarazo
- Se debe controlar kalemia y función renal
- Estudios de potencia frente a la espironolactona confirman 25-50% mas potencia para la eplerenona, comparando mg x mg, probablemente secundario a su menor biodisponibilidad frente a la espironolactona



Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la EPLERENONA

- Los niveles plasmáticos máximos se obtienen aproximadamente 1.3 h después de la administración oral
- La vida media en plasma es de 4-6 h.
- Se metaboliza en el hígado por CYP 3 A y se transforma en 5 beta hidroxí EP y 6 beta 21 OHEP y 21 OHEP
- 54% de eliminación renal, como metabolitos y no droga activa
- No se remueve en pacientes en diálisis
- La dosis oral de es de 25-50 mg 1 a 2 veces por día

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
50%	54%
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
33-60%	10 l/h
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Vida media (horas)
1.3 hs	4-6hs



Propiedades FARMACODINÁMICAS de la EPLERENONA

- Eplerenona tiene un efecto natriurético leve
- La afinidad por el RMC in vitro es mayor para la aldosterona, pero in vivo es mayor para la eplerenona, probablemente secundario a su menor grado de absorción
- Aumenta la ARP y aldosterona por efecto rebote, aunque en menor escala que la espironolactona.
- Tiene 50-75% de la potencia que la espironolactona
- El aumento de aldosterona es más un biomarcador de la eficacia, pues al estar bloqueado el receptor MR, no tiene acción.
- La dosis para HTA es de 50 mg 1 vez por día, y si no se logran las metas se aumenta a 50 mg x 2 y no 100 mg en 1 sola toma.
- Espironolactona es el doble de potente
- En HTA kalemia >5.5 meq/l con eplerenona 1-3% (50-200mg), con espironolactona 3-6% (12.5-400 mg)



Interacciones de la EPLERENONA

Interacciones positivas

- Asociado a IECA, ARAll y betabloqueantes en pacientes intolerantes a espironolactona, por efectos secundarios hormonales, en pacientes con IC
- Se puede combinar con otros diuréticos

Interacciones negativas

- Ketoconazol
- Eritromicina
- Verapamilo
- Fluconazol
- Otros DAK

DIU

EPL

DAK



Efectos Adversos y Contraindicaciones de la EPLERENONA

Efectos Adversos

- Hiperkalemia - EPL 33% - EPL + enalapril 38%
- Hipertrigliceridemia 15%
- Hiponatremia 2.3%
- Mastodinia hombres 0.8%
- Ginecomastia hombres 0.5%
- Sangrado ginecológico 0.6%
- Hipotensión
- Mareos
- Disfunción renal

Contraindicaciones

- Insuficiencia renal III B
- Hiperkalemia
- Insuficiencia hepática Child-Pugh C
- Ketoconazol e itraconazol
- Otros DAK



Claves de la EPLERENONA

- Para HTA, 25-50 mg 1 vez por día, si no llega a objetivo, aumentar a 50mg cada 12 hs y no 100 mg x 1
- Tiene un efecto natriurético suave
- Menos efecto sobre receptor androgénico y de progesterona
- Produce menor hiperkalemia que la espironolactona, probablemente secundario a su tiempo de efecto farmacológico menor
- Controlar kalemia y creatinina con su uso

DIU

EPL

DAK

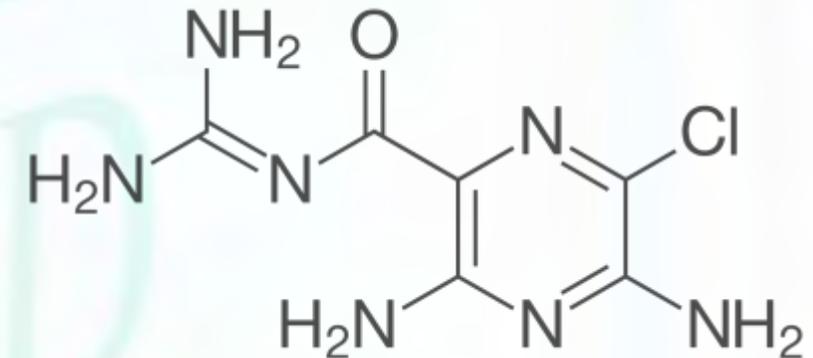


AMILORIDE

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades de AMILORIDE

- Es una sal, pirazin carbonil guanidil, que es distinta a otros kaliuréticos
- Es un potente inhibidor del ENaC, con una concentración mínima de 0.1 umol
- La dosificación es una vez al día
- Su efecto farmacológico dura 24hs
- Biodisponibilidad 50%
- No se metaboliza en hígado, se elimina 50% por riñón y 40% por heces, droga activa
- Vida media 6-9hs



DIU

AMIL

DAK



Propiedad FARMACOCINÉTICA del AMILORIDE

- No se metaboliza en hígado
- El alimento retrasa su absorción, pero disminuye sus efectos adversos
- El pico de los niveles plasmáticos de amiloride es de aproximadamente 6-12 hs h después de la administración oral
- Comienzo de acción 2 hs y su efecto farmacológico dura 24 hs
- La vida media plasmática es 6-9 horas, respectivamente
- Atraviesa placenta y aparece en leche materna
- Categoría B para embarazo
- Dosis de inicio 5 mg x1. Mantenimiento 5-10mg

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
50%	50%
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
ND	6-9 horas
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
1.5-2 horas	3-4 hs

DIU

AMIL

DAK



Propiedades FARMACODINÁMICAS DEL AMILORIDE

- En general, se considera que la dosis de una vez al día de 5mg inicial, y de 5-10 mg de mantenimiento para HTA
- Es un diurético anti-kaliurético, por efecto sobre el receptor ENaC, en túbulo contorneado distal y colector
- Al darse asociada generalmente con diuréticos kaliuréticos, evaluar función renal y kalemia
- Previene junto con hidroclorotiazida la hipercalcemia, por lo que se ha utilizado en pacientes con nefrolitiasis

DIU

AMIL

DAK



Interacciones del AMILORIDE

Interacciones positivas

- Tiazidas
- Diuéticos de asa
- Betabloqueantes
- AlfaMetilDopa

Interacciones negativas

- Litio
- IECA/ARA II
- Ciclosporina
- Tacrolimus
- AINES
- Otros DAK

Efectos Adversos y Contraindicaciones del AMILORIDE

Efectos Adversos

- Náuseas 6%
- Diarrea, vómitos 3.5%
- Cefaleas 7%
- Hiperkalemia 8%
- Anemia, neutropenia
- Hiponatremia e hipocloremia

Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia renal severa (alerta con creatinina >2,5 mg/dl)
- Hiperkalemia
- Anuria
- Combinado con otros DAK
- Hipersensibilidad



Claves del AMILORIDE

- Es un bloqueante de los canales ENaC en túbulo contorneado distal y colector
- Se absorbe por vía oral, no se metaboliza en hígado
- Tiene un tiempo de acción farmacológico de 24hs
- Dosis de 5-10 mg 1 vez por día
- La mayoría de las veces asociada a tiazidas

DIU

AMIL

DAK

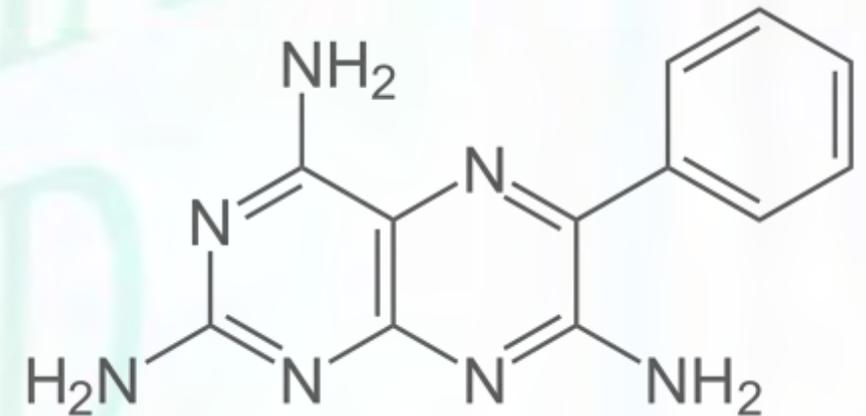


TRIAMTIRENE

<u>GENERALIDADES</u>	<u>INTERACCIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACOCINETICAS</u>	<u>EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</u>
<u>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS</u>	<u>CLAVES</u>

Generalidades de TRIAMTIRENE

- Bloqueador de los canales ENaC en túbulo colector
- Tiene un efecto diurético y kaliurético leve
- Amiloride es 10 veces más potente que el triamtirene
- Es la triamino fenil pteridina
- Metabolismo hepático
- Aumenta el clearance de sodio y magnesio y disminuye el de ácido úrico y creatinina
- No afecta el calcio



Propiedades FARMACOCINÉTICAS del TRIAMTIRENE

- Se obtienen niveles plasmáticos máximos 2.5h después de la administración oral.
- La vida media en plasma es 1.5-2 6hs.
- Su efecto farmacológico dura 7-9 horas
- Excreción renal < 50%, 21% inalterada
- Comienza su acción a las 2-4 horas de ingerida
- Dosis: 100 mg dos veces por día, máxima 300 mg/d

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
52%	<50%
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
67%	4.5l/min
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
1.49 L/kg	1.5-2 hs
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
1.1 hs	46.4 ng/ml



Propiedades FARMACODINÁMICAS de TRIAMTIRENE

- Es un bloqueante de los canales ENaC del túbulo colector
- A las 2 horas post ingesta comienza su acción farmacológica
- Se metaboliza en hígado, vía CYP1A2, hidroxilación a parahidroxitriamtirene
- Administrar con alimentos grasos mejora su absorción

DIU



TMT

DAK

Interacciones de TRIAMTIRENE

Interacciones positivas

- Hidroclorotizida

Interacciones negativas

- Warfarina
- Indometacina
- Litio
- IECA y ARA 2

Efectos Adversos y Contraindicaciones de TRIAMTIRENE

Efectos Adversos

- Hipocalcemia
- Depleción de ácido fólico
- Hiponatremia
- Náuseas, vómitos, diarrea
- Cefalea
- Mareo
- Fatiga
- Sequedad de boca

Contraindicaciones

- Insuficiencia renal severa
- Hiperkalemia
- Hipersensibilidad
- Insuficiencia hepática

Claves de TRIAMTIRENE

- Bloqueante de los canales ENaC
- Diurético y kaliurético leve
- A las 2 horas comienza su efecto farmacológico
- Se metaboliza en hígado
- Su dosis es de 100 mg cada 12 hs
- Generalmente asociado con hidroclorotiazida

DIU

TMT

DAK

