FICHERO

MÓDULO I GENERALIDADES DE INTERACCIONES Y REACCIONES ADVERSAS	MÓDULO II FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN VASODILATADORES
MÓDULO III FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN DIURÉTICOS	MÓDULO IV FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN BLOQUEANTES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
MÓDULO V FARMACOLOGÍA DE LA OBESIDAD FENTERMINA	MÓDULO VI FARMACOLOGÍA DE LA OBESIDAD BUPROPION - NALTREXONA
MÓDULO VII FARMACOLOGÍA DE LA OBESIDAD ORLISTAT - LIRAGLUTIDE	MÓDULO VIII FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES ANTIDIABÉTICOS ORALES METFORMINA – SULFONILUREAS – TIAZOLIDINEDIONAS - MEGLITINIDAS
MÓDULO IX FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES ARGLP1 – iSGLT2	MÓDULO X FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES iDPP4 – INSULINAS

FICHERO

Módulo I - Generalidades de Interacciones y Reacciones Adversas

TIPOS DE INTERACCIONES	FACTORES QUE AUMENTAN LA PROBABILIDAD DE INTERACCIONES
GRAFICO DE TIPOS DE INTERACCIONES	CLAVES PARA MANEJO DEL RIESGO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
SEGÚN EL SENTIDO DE LA INTERACCIÓN	INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTARIAS 1
SEGÚN LAS CONSECUENCIAS QUE PRODUZCAN	INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTARIAS 2
SEGÚN LA NATURALEZA	RECOMENDACIONES GENERALES PARA MANEJAR LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
SEGÚN LA REPERCUSIÓN CLÍNICA	RECOMENDACIONES GENERALES PARA MANEJAR LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS - EVALUACIÓN
SEGÚN LA FRECUENCIA DE APARICIÓN	RECOMENDACIONES GENERALES PARA MANEJAR LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS – ACCIONES
INTERACCIONES FISICOQUÍMICAS	RECOMENDACIONES GENERALES PARA MANEJAR LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS - PREVENCION
FACTORES RELACIONADOS CON LAS REACCIONES ADVERSAS	TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS

Interacciones

1. SEGÚN EL SENTIDO DE LA INTERACCIÓN

2. SEGÚN LAS CONSECUENCIAS QUE PRODUZCAN

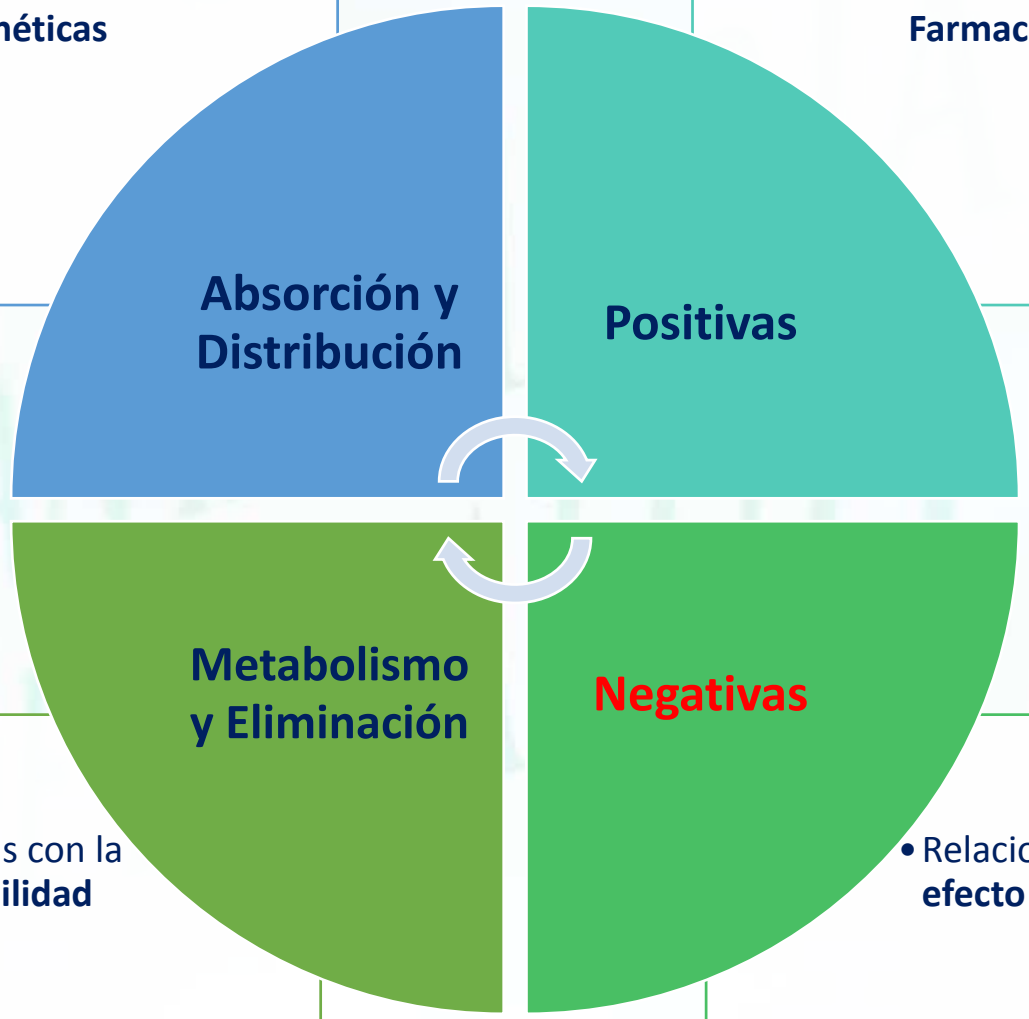
3. SEGÚN LA NATURALEZA

4. SEGÚN SU REPERCUSIÓN CLÍNICA

5. SEGÚN LA FRECUENCIA DE APARICIÓN

- Interacciones **Farmacocinéticas** principales

- Interacciones **Farmacodinámicas**



- Relacionadas con la **biodisponibilidad**

- Relacionadas con el **efecto clínico**

Interacciones
Según el sentido de la interacción

Interacciones de sinergia

Se incrementa el efecto del fármaco

- Sumación: Medicamentos o sustancias tienen el mismo mecanismo de acción.
- Potenciación: Los fármacos producen el mismo efecto por mecanismos de acción diferentes.

Interacciones de antagonismo

Disminución del efecto de los fármacos.

- Ineficacia de uno o de los dos fármacos implicados en la interacción.

Interacciones
Según las consecuencias que produzcan

Interacciones benéficas

- Potencian la acción de un medicamento con la administración de otro.

Interacciones banales

- Son aquellas que no tienen importancia clínica.

Interacciones perjudiciales

- Se presentan cuando las repercusiones clínicas de dichas interacciones son adversas.
  - Se antagoniza el efecto de un fármaco por otra sustancia y el resultado no ayuda al paciente.
  - Producen efecto tóxico o empeoran un efecto adverso.

Interacciones
Según la naturaleza

Interacciones fisicoquímicas

- Son aquellas que interfieren en la integridad, liberación y solubilización entre otros, de la forma farmacéutica del medicamento.

Interacciones farmacodinámicas

- Sobre el mecanismo de acción de un fármaco.

Interacciones farmacocinéticas

- Se producen cuando interfieren en la absorción, distribución, unión a proteínas, metabolismo o eliminación de un medicamento.

Interacciones
Según la repercusión clínica

- Interacciones muy graves.
- Interacciones graves.
- Interacciones leves.
- Interacciones sin trascendencia.

Interacciones
Según la frecuencia de aparición

- Interacciones muy frecuentes. 1 en 10 a 1:100
- Interacciones frecuentes. 1:1000 a 1:10000
- Interacciones de baja frecuencia. 1:10000 a 1:100000
- Interacciones raras. 1:1000000.

Interacciones Fisicoquímicas

- Se producen fuera del organismo, antes de la administración, en el proceso de la preparación de soluciones parenterales.
- Son reacciones de incompatibilidad entre fármacos.
  - Fenómenos que se pueden producir:
    - Reacciones de precipitación
    - Incompatibilidad iónica
    - Inactivación y degradación de los fármacos
  - Normas para evitar para las interacciones fisicoquímicas:
    - Evitar asociaciones múltiples
    - Vigilar la aparición de precipitados, neblina, cambio de color
    - Minimizar el tiempo entre la mezcla y la administración
    - Sólo mezclar productos de los que exista certeza de su compatibilidad

Interacciones Farmacológicas
Factores que aumentan la probabilidad de interacciones

Relacionados con el tratamiento

- Alta unión a proteínas plasmáticas
- Fármacos inhibidores o inductores enzimáticos
- Fármacos que afectan a la función renal
- Fármacos de estrecho margen terapéutico
- Pauta de administración dosis/intervalo
- Polifarmacia

Relacionados con el paciente

- Edad
- Sexo
- Características genéticas
- Situaciones fisiológicas o patológicas
- Hábitos alimentarios, tabaco, alcohol, drogas de abuso

Claves para manejo del riesgo de interacciones farmacológicas

Relacionadas al Médico

- Al agregar un medicamento a un paciente que tiene indicados otros fármacos, pueden producirse consecuencias clínicas.
- Los resultados clínicos de la interacción farmacológica están relacionados con el efecto clínico de los medicamentos indicados.
- Para evitar las interacciones graves es responsable evitar las asociaciones que conlleven mayor riesgo.
- Es fundamental educar al paciente.

Relacionadas al Paciente

- Suprimir un medicamento cuando tiene otras indicaciones de drogas también tiene consecuencias clínicas.
- La historia farmacológica del paciente puede ayudar a identificar individuos con mayor riesgo de consecuencias por las interacciones.
- La adherencia a las indicaciones resulta en valor al evaluar posibles interacciones.
- Los pacientes necesitan información ajustada a su comprensión para intervenir en la gestión de las interacciones y reducir el riesgo

Interacciones Fármaco-Alimentarias

Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos

- **Alimento - Medicamento (IAM)**
  - Efectos inespecíficos provocados por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal
  - Efectos de un componente concreto del alimento
  - Efectos derivados de un desequilibrio (aumento o disminución) significativo de algún componente de la dieta
- **Medicamento - Alimento (IMA)**
  - Interacción directa entre un nutriente y el fármaco
  - Efectos provocados por el fármaco en las funciones fisiológicas orgánicas

Posibles consecuencias de los alimentos en la metabolización de fármacos

- **INDUCTORES ENZIMÁTICOS** → Aumenta velocidad de metabolización
  - Disminuye efecto de fármacos → Ineficacia terapeútica
  - Aumenta efecto de profármacos → Riesgo de toxicidad
- **INHIBIDORES ENZIMÁTICOS** → Disminuye velocidad de metabolización
  - Aumenta efecto de fármacos → Riesgo de toxicidad
  - Disminuye efecto de profármacos → Ineficacia terapeútica

Interacciones Fármaco-Alimentarias

Fármacos que inducen malabsorción	
Fármacos	**Tipo de malabsorción**
Orlistat, aceite mineral	Carotenos, vitaminas A, D, K
Antiácidos con aluminio	Fósforo, calcio, hierro, cobre, folatos
Cimetidina	Vitamina B12
Cloruro potásico	Vitamina B12
Colchicina	Global
Heparina	Vitamina D
Colestiramina, colestipol	Grasas, vitaminas A, D, K, B12, hierro y folatos
Diuréticos	Calcio, potasio, magnesio, zinc
Fenobarbital, difenilhidantoína, primidona	Calcio, folatos
Fenolftaleína	Vitamina D, calcio
Isoniazida	Vitamina B6
Metildopa	Vitamina B12, folatos
Metotrexato, trimetoprim/ sulfametoxazol	Folato, grasa, calcio
Neomicina	Global
PAS	Grasa, vitamina B12, folatos
Penicilamina	Vitamina B6, zinc, cobre
Prednisona	Calcio

Interacciones entre medicamentos y alimentos clínicamente relevantes		
Medicamento	Alimento	Efecto de la interacción
Didanosina	Alimentos	Disminución absorción didanosina
Alendronato	Alimentos	Disminución absorción alendronato
Orlistat	Grasas	Disminución absorción grasas, vitaminas
Cerivastatina	Pomelo	Disminución metabolismo cerivastatina
Estrógenos	Pomelo	Disminución metabolismo estrógenos
Tranilcipromina	Tiramina (alimentos fermentados	Aumento de aminas presoras
Diazepam	Alcohol	Aumento efecto sedante
Metronidazol	Alcohol	Reacción tipo disulfiram
Olanzapina	Alcohol	Aumento efecto sedante
Isoniazida	Vitamina B6	Deficiencia de vitamina K
Warfarina	Vitamina K	Disminución efecto de vitamina K
Antihipertensivos	Sodio, regaliz	Disminución efecto antihipertensivo
Ciclosporina	*Hypericum perforatum*	Aumento metabolismo de ciclosporina
Indinavir	*Hypericum perforatum*	Aumento metabolismo de indinavir

G

Recomendaciones generales para manejar las interacciones farmacológicas

1. Si es posible, suspender el fármaco que provoca la interacción, o el fármaco afectado por la interacción. Las alternativas podrían ser el reducir la dosis o cambiar el tiempo de administración
2. Revisión de todos los fármacos activos, según su perfil de riesgo para las indicaciones apropiadas y alcanzar el objetivo con menor dosis efectiva
3. Considere la posibilidad de sustitución del fármaco que se sospecha esté causando interacción con otro medicamento de una eficacia similar pero menor potencial de interacciones
4. Ordene la vigilancia por medio de concentraciones séricas del fármaco cuando sea posible, determinando la frecuencia del monitoreo con base en la farmacocinética
5. Esté preparado para suspender los fármacos en lugar de añadir nuevos
6. Prescribir medicamentos de forma regular con los parámetros de horario en lugar de cuando sea necesario, evitar el PRN (por razón necesaria)
7. Una vez que un fármaco se selecciona por su óptimo perfil de seguridad, se debe observar al paciente el tiempo suficiente para que se logre un equilibrio adecuado
8. Documentar y comunicar a otros profesionales de la salud el manejo de las interacciones farmacológicas para mejorar la continuidad de la atención

Recomendaciones generales para manejar las interacciones farmacológicas - Evaluación

- Identificar la naturaleza de la IF
  - ¿Es una interacción entre fármacos, alimentos, por enfermedad, etc?
- Conocer el mecanismo de la IF
  - ¿Es una interacción farmacocinética o farmacodinámica?
  - ¿Hay bibliografía que la describa como bien documentada, o con escasa evidencia?
  - ¿Puede aparecer la IF al añadir un medicamento o al suspenderlo?
- Identificar las consecuencia potenciales o reales para el paciente
  - ¿Cuáles son los resultados a corto o mediano plazo?
  - ¿Está teniendo el paciente nuevos problemas que pueden explicarse por una IF?
  - ¿Tiene el paciente factores de riesgo que pueden agravar las consecuencias de IF?
- Monitorizar y/o realizar un seguimiento de la posible interacción
  - ¿Se realiza la monitorización indicada (ej: RIN, concentraciones plasmáticas)?
  - ¿Se informa a los cuidadores para que estén alerta por si aparecen síntomas de IF?
  - ¿Se ha documentado la IF en la HC del paciente?

Recomendaciones generales para manejar las interacciones farmacológicas - Acciones

- Si es posible, suspender el medicamento que causa la interacción, o el que modifica el efecto de la interacción.
- Revisar los medicamentos utilizados y establecer las dosis mínimas eficaces.
- Considerar la sustitución del medicamento precipitante por otro de similar eficacia pero con menor o nulo riesgo de interacción.
- Realizar los controles plasmáticos del medicamento de la interacción.
- Valorar la alternativa de suspender un fármaco antes de añadir otro.
- Prescribir los medicamentos según los parámetros idóneos
- Hasta obtener el efecto deseado, observar al paciente y ajustar las dosis.
- Documentar y compartir con otros profesionales de la salud el manejo de la interacción, para favorecer los cuidados del paciente.

Recomendaciones generales para manejar las interacciones farmacológicas - Prevención

- Si es posible, evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los enzimas hepáticas.
- Prescribir fármacos que se eliminen por varias vías metabólicas.
- Prescribir fármacos que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se ve aumentado o se disminuye.
- Controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción farmacocinética, especialmente al añadir un inductor o inhibidor enzimático y al suspenderlo, teniendo en cuenta que el período en que se mantiene la inducción o la inhibición es variable.

Factores relacionados con las Reacciones Adversas

Factores relacionados con la Dosis

- Reacciones tóxicas (reacciones que ocurren en dosis supra-terapéuticas)
- Reacciones colaterales (reacciones que ocurren en las dosis terapéuticas estándar)
- Reacciones de hipersensibilidad (reacciones que ocurren a dosis sub-terapéuticas en individuos susceptibles)

Factores relacionados con el Tiempo

- Reacciones independientes del tiempo (reacciones que ocurren en cualquier momento durante un curso de terapia)
- Reacciones dependientes del tiempo. Reacciones inmediatas o rápidas (reacciones que ocurren solo cuando la administración de drogas es demasiado rápida)
- Reacciones de primera dosis (reacciones que ocurren después de primera dosis de un tratamiento, y no necesariamente a partir de entonces)
- Reacciones tolerantes tempranas y persistentes tempranas (reacciones que ocurren temprano en el tratamiento y luego disminuyen con el tratamiento continuo – “tolerancia”)
- Reacciones intermedias (reacciones que ocurren después de algún tiempo de tratamiento, pero con menos riesgo (efecto de "sobreviviente saludable“)
- Reacciones tardías (reacciones cuyo riesgo aumenta con la exposición continua o repetida)
- Reacciones de retirada (reacciones que ocurren cuando, después de un tratamiento prolongado, se retira un medicamento o se reduce su dosis efectiva)
- Reacciones tardías (reacciones que ocurren en algún momento después de la exposición, incluso si el medicamento se retira antes de que aparezca la reacción)

Factores relacionados con la Susceptibilidad

- Factores de susceptibilidad genética (ej. variaciones en la expresión de ciertas enzimas metabolizadoras de fármacos)
- Edad (recién nacido, pediátrico, adulto joven, adulto y vejez)
- Sexo (diferencias de género: variaciones hormonales)
- Variación fisiológica (por ej. peso, embarazo)
- Factores exógenos (ej. los efectos de otros medicamentos, dispositivos, procedimientos quirúrgicos, alimentos, fitoquímicos y nutracéuticos, alcohólicos, bebidas, tabaco)
- Enfermedades (en curso pero latentes sin signos clínicos, y enfermedades preexistentes)
- Factores ambientales (agua potable que contiene trazas de productos químicos; aire contaminado)

TIPOS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

Tipo A: predecible

- Sobredosis
- Efectos secundarios
- Efectos adversos
- Interacciones medicamentosas

Adaptado de Demoly P, Adkinson N, Brockow K (2014). International Consensus on drug allergy. Allergy , 69(4), 420 437.

Tipo B: impredecible

- Alergia (mecanismo inmunológico)
- Seudoalergia (mismas manifestaciones clínicas, sin especificidad inmunológica)
- Intolerancia al fármaco (no refiere a las anormalidades del metabolismo o excreción)
- Idiosincrasia: anormalidades del metabolismo, excreción, biodisponibilidad

FICHERO

Módulo II - Vasodilatadores

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

VDL

FICHERO

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

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

VDL

Generalidades de los IECA

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

VDL

IE

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

Propiedades Farmacodinámicas de los IECA

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

Características Farmacológicas de los IECA

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

Efectos hemodinámicos renales

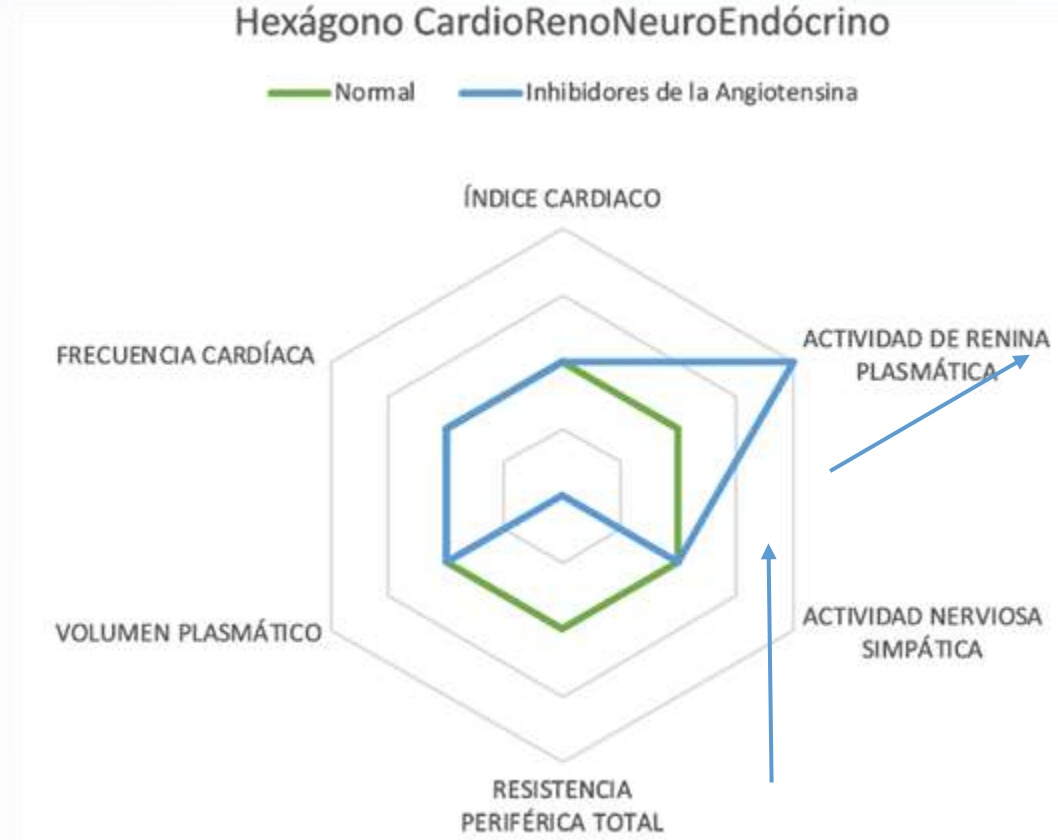
- Aumenta el flujo plasmático renal
- Tasa de filtrado glomerular: no lo modifican o disminuye
- Disminuyen la resistencia arteriolar eferente
- Disminuyen la fracción de filtración

Efectos hemodinámicos cardiovasculares

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

VDL

IE



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

Interacciones de los IECA

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

Efectos Adversos y Contraindicaciones de los IECA

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

Claves de los IECA

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

Estudios clínicos con IECA

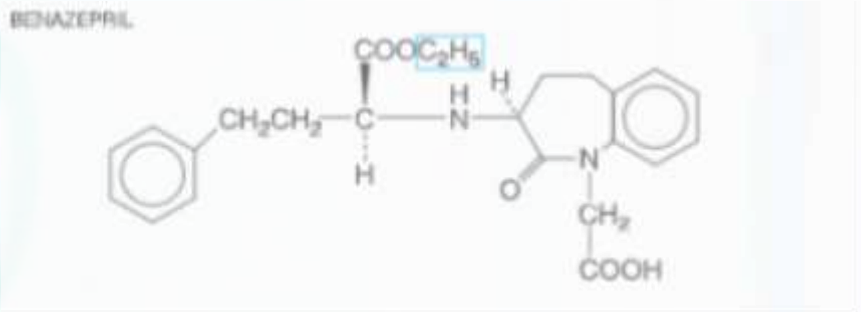
ESTUDIO	REFERENCIA	INHIBIDOR DE LA ACE	GRUPO DE PACIENTES	RESULTADO	COMENTARIO
CONSENSUS	CONSENSUS Trial Study Group, 1987	Enalaprilo contra placebo ($n = 257$)	CHF IV, NYHA	Decremento de la mortalidad general	Insuficiencia de bombeo reducida
SOLVD-Treatment	SOLVD Investigators, 1991	Enalaprilo contra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

BENAZEPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del BENAZEPRIL

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



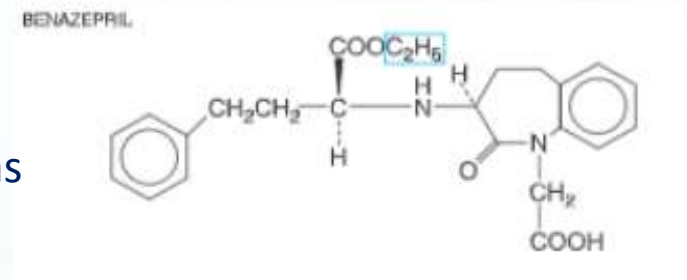
VDL

B

IE

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del BENAZEPRIL

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



VDL

B

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del BENAZEPRIL

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

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

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

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

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

Interacciones del BENAZEPRIL

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

VDL

B

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del BENAZEPRIL

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

Claves del BENAZEPRIL

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

ENALAPRIL

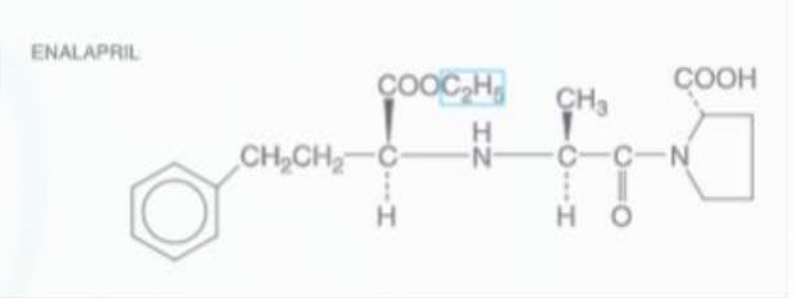
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del ENALAPRIL

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

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



VDL

E

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del ENALAPRIL

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

Interacciones del ENALAPRIL

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

* En especial con enalapril

VDL

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

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

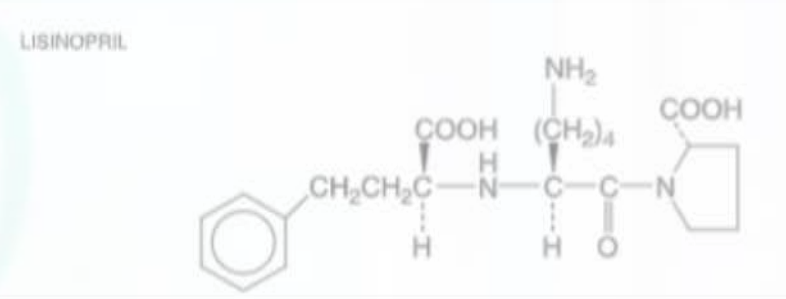
IE

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



VDL

L

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del LISINOPRIL

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

II, es decir:

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

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

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

Interacciones del LISINOPRIL

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

VDL

L

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del LISINOPRIL

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

L

IE

Claves del LISINOPRIL

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

RAMIPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del RAMIPRIL

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

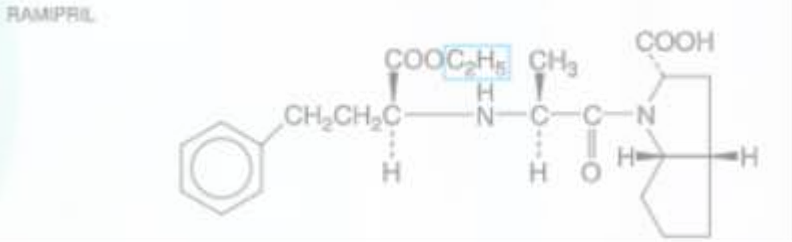
VDL

R

IE

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del RAMIPRIL

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



VDL

R

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del RAMIPRIL

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

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

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

- vasoconstricción

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

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

vasodilatación.

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

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

Interacciones del RAMIPRIL

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

VDL

R

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del RAMIPRIL

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

R

IE

Claves del RAMIPRIL

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

PERINDOPRIL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del PERINDOPRIL

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

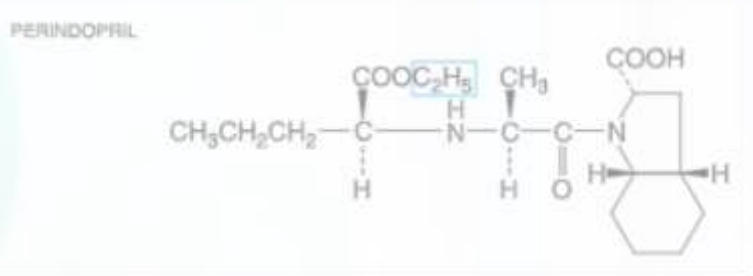
VDL

P

IE

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del PERINDOPRIL

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



VDL

P

IE

Propiedades FARMACODINÁMICAS del PERINDOPRIL

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

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

- vasoconstricción

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

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

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

Interacciones del PERINDOPRIL

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

VDL

P

IE

Efectos Adversos y Contraindicaciones del PERINDOPRIL

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

P

IE

Claves del PERINDOPRIL

PERINDOPRIL es un profármaco adecuado para su uso oral

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

Su absorción no es interferida por la presencia de alimentos

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

Posee una baja tasa de efectos adversos

Eliminación renal

El aclaramiento plasmático del perindopril se ve afectado por insuficiencia renal

No es necesario ajustar dosis en caso de Insuficiencia hepática

VDL

P

IE

FICHERO

Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

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

VDL

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

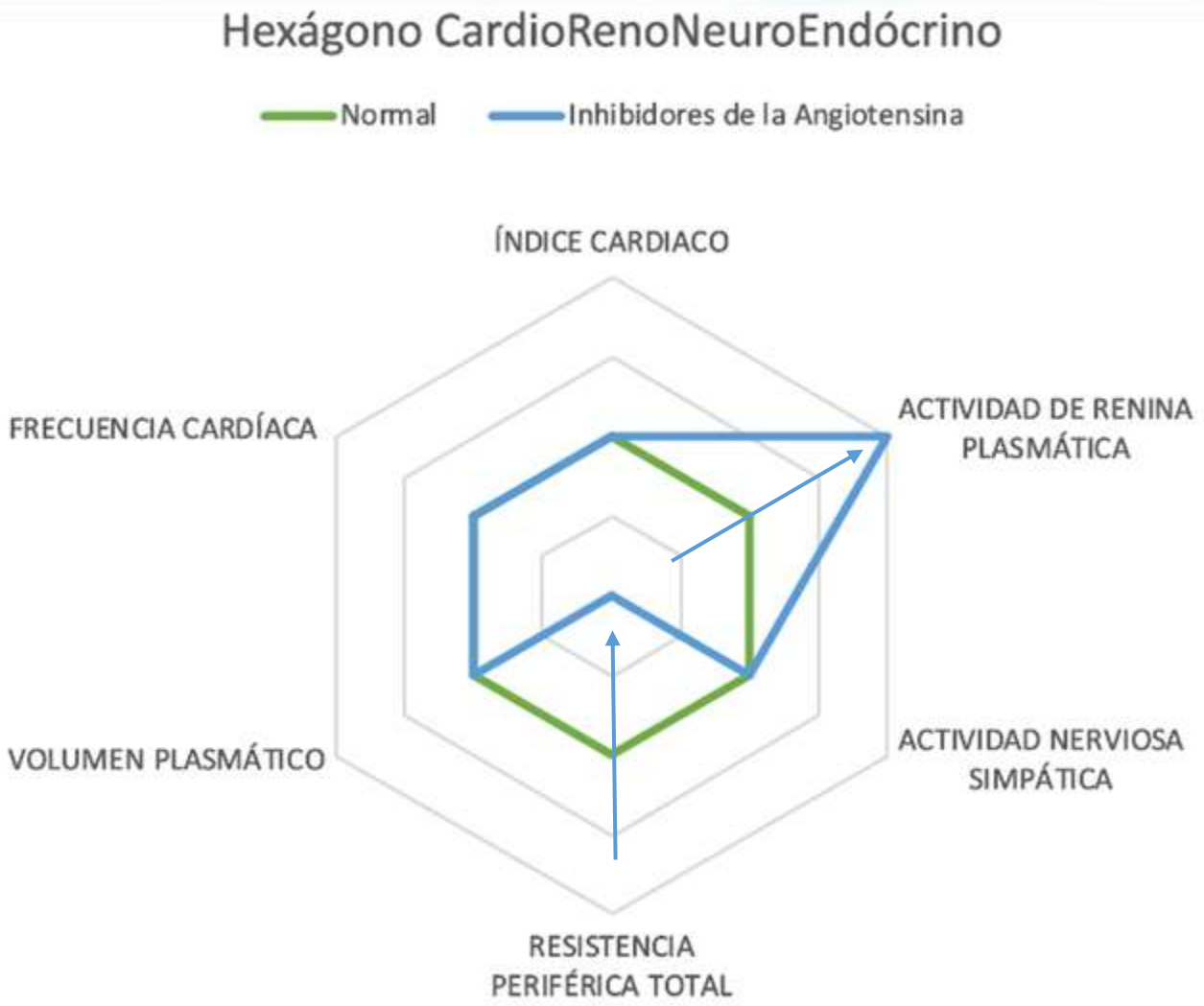
VDL

AR

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

VDL

AR


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

Características Farmacológicas de los ARAII

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

Propiedades Farmacodinámicas de los ARAII

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

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

VDL

AR

Interacciones de los ARAII

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

Contraindicaciones de los ARAII

Contraindicaciones (compartidas con los IECAs)

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

Claves de los ARAII

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

ESTUDIOS CLINICOS CON ARA II

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

VDL

AR

CANDESARTAN

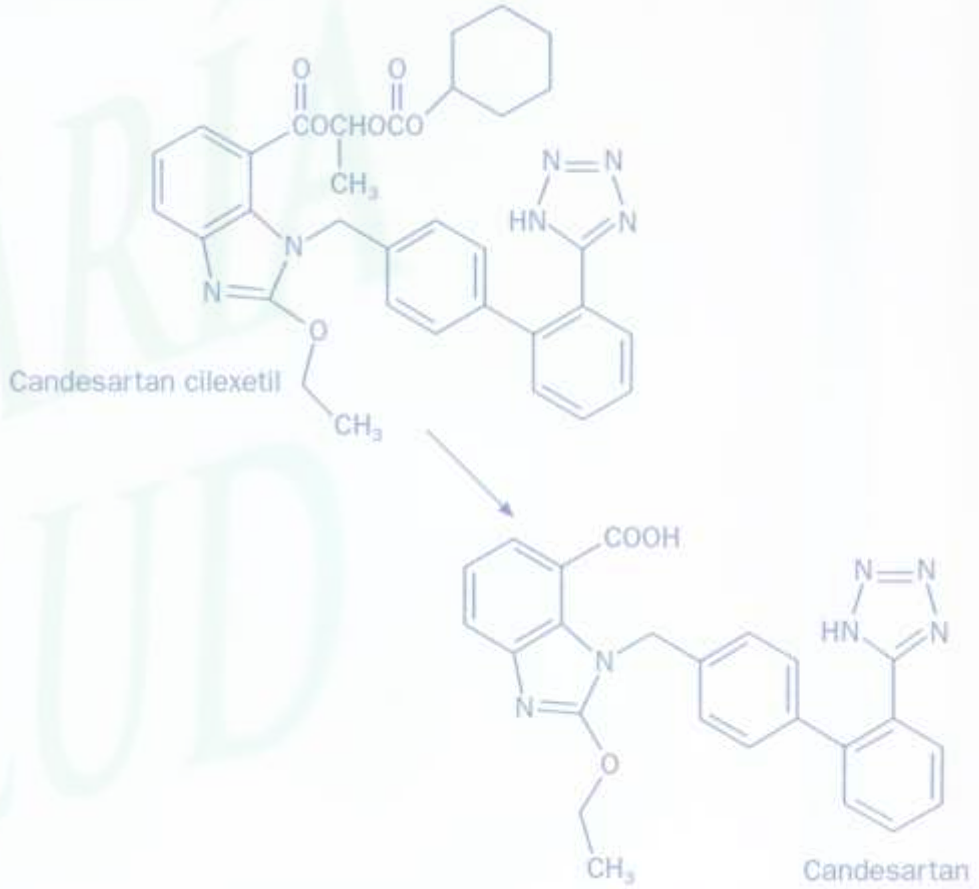
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AR

Generalidades del CANDESARTAN

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



VDL

C

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del CANDESARTAN

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

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

VDL

C

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del CANDESARTAN

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

Interacciones del CANDESARTAN

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

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 ARAII, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.
- Los abandonos durante el tratamiento debidos a acontecimientos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

IRBESARTAN

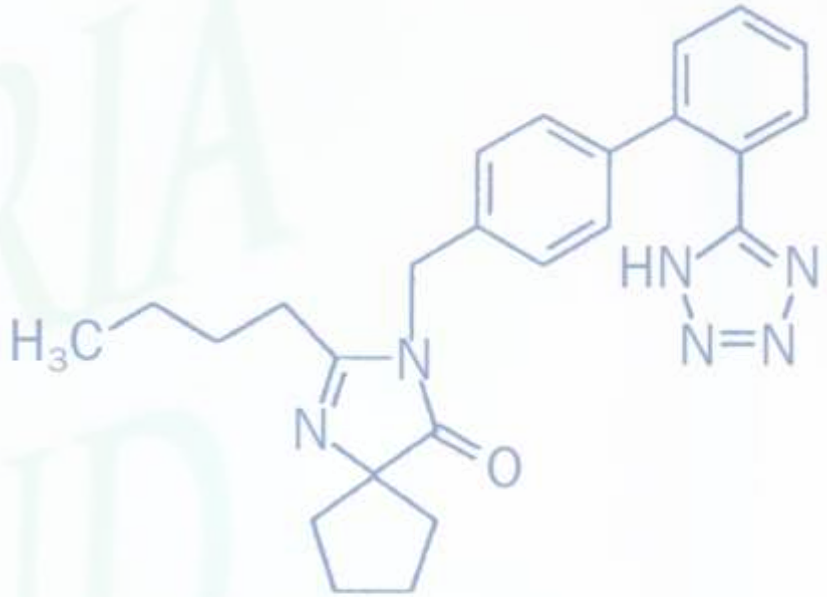
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AR

Generalidades del IRBESARTAN

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



Irbesartan

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del IRBESARTAN

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

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

VDL

I

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del IRBESARTAN

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

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

VDL

I

AR

Claves del IRBESARTAN

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

LOSARTAN

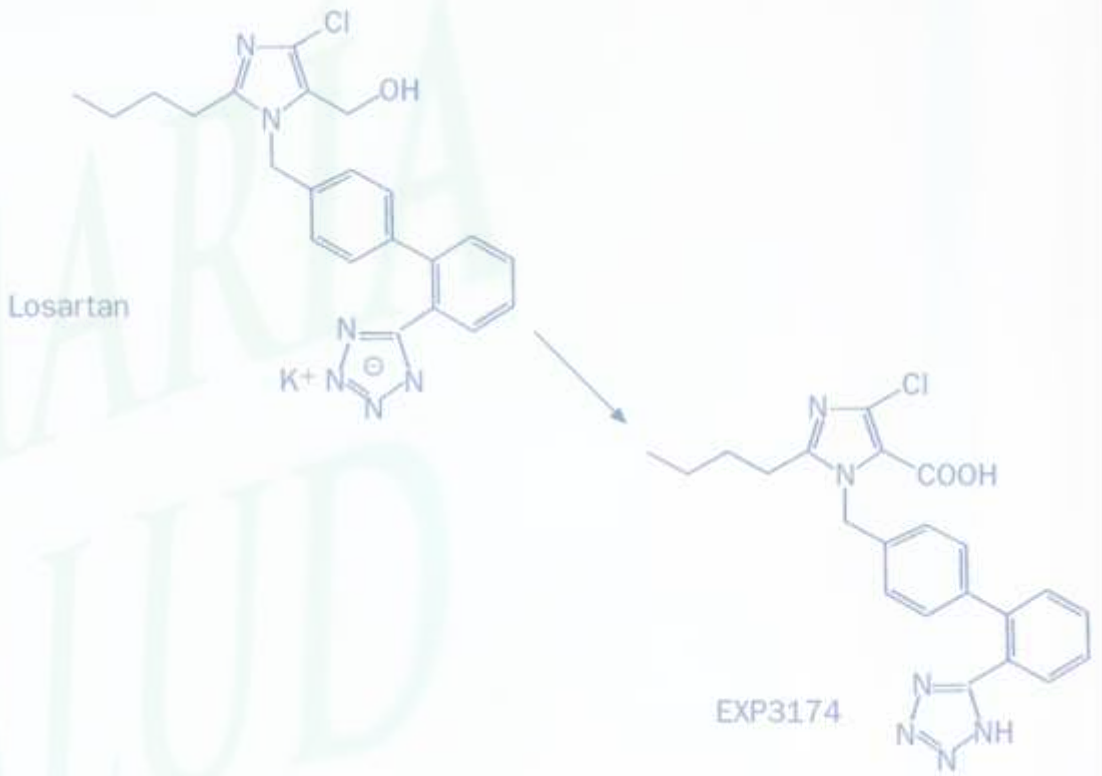
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AR

Generalidades del LOSARTAN

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



VDL

L

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del LOSARTAN

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

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

VDL

L

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del LOSARTAN

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

VDL

L

AR

Interacciones del LOSARTAN

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

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

VDL

L

AR

Claves del LOSARTAN

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

VDL

L

AR

OLMESARTAN

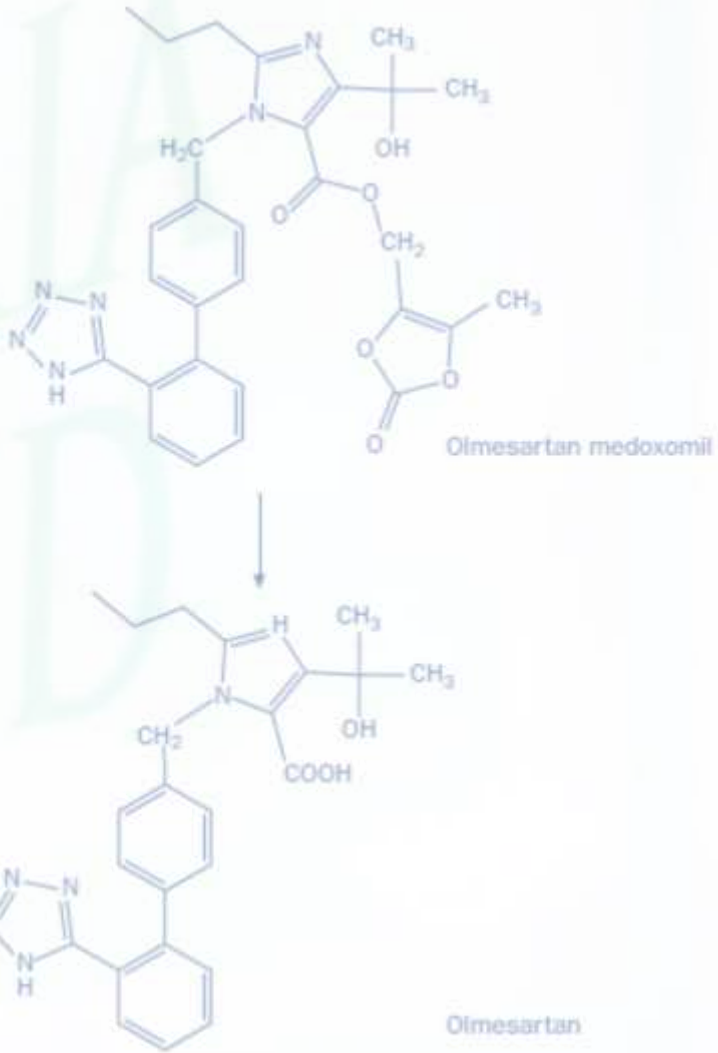
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AR

Generalidades del OLMESARTAN

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



VDL

O

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del OLMESARTAN

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

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

VDL

O

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del OLMESARTAN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos y BC

Interacciones negativas

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

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

VDL

O

AR

Claves del OLMESARTAN

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

VDL

O

AR

TELMISARTAN

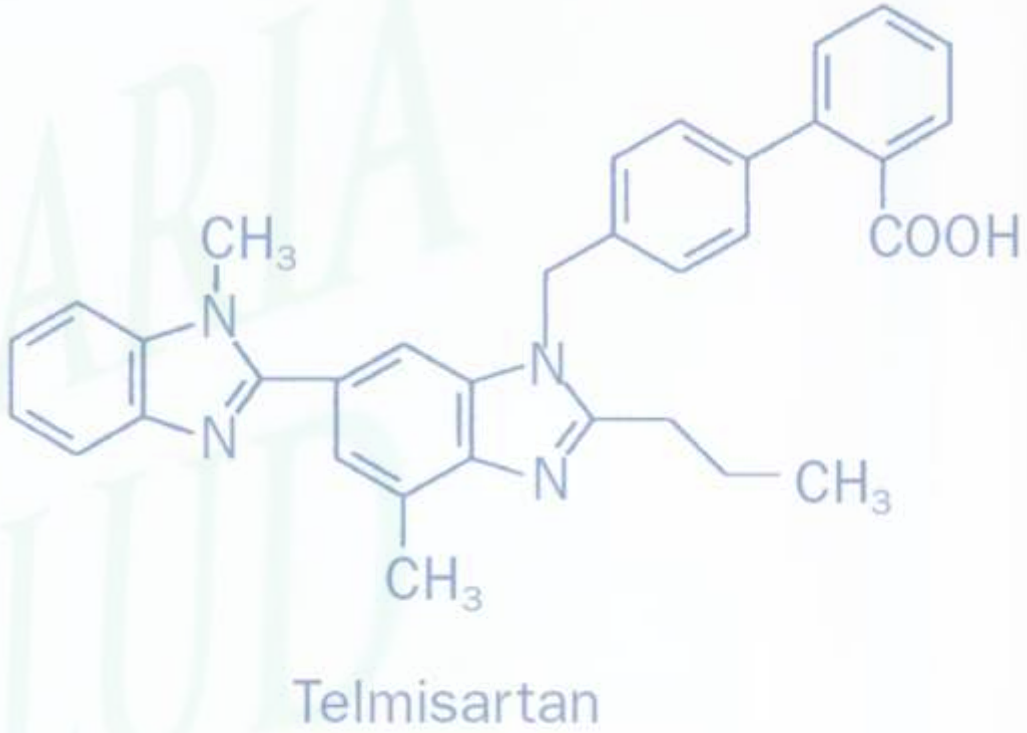
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AR

Generalidades del TELMISARTAN

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



Telmisartan

VDL

T

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del TELMISARTAN

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

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

VDL

T

AR

Interacciones del TELMISARTAN

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

Efectos Adversos y Contraindicaciones del TELMISARTAN

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

Claves del TELMISARTAN

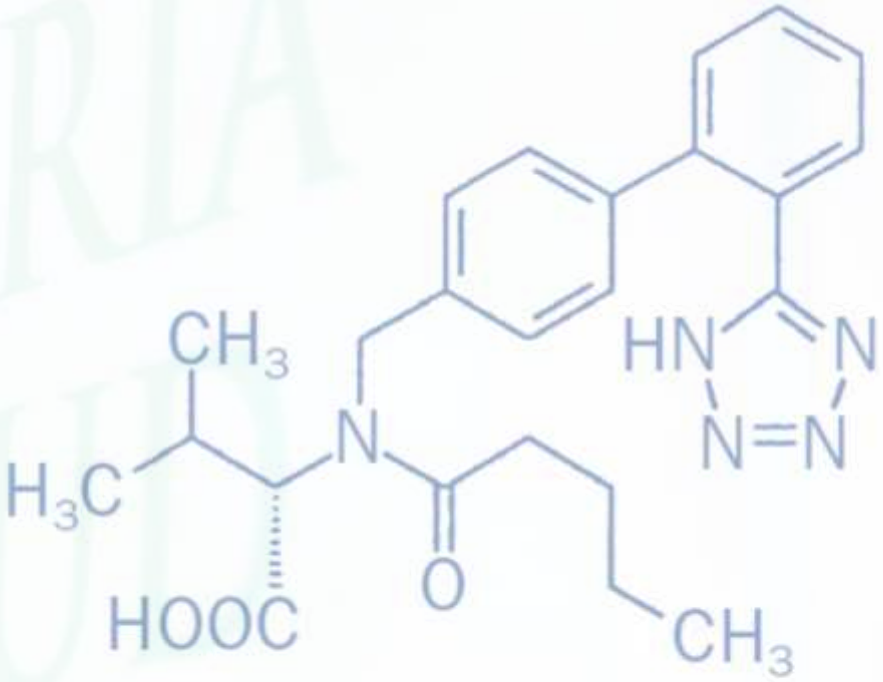
- Sin metabolito activo
- Vida media muy larga de 24 horas
- La vida media en plasma es de aproximadamente 24 h.
- Telmisartan se elimina de la circulación principalmente por secreción biliar de fármaco intacto.
- En las dosis y concentraciones utilizadas en el tratamiento de hipertensión, telmisartán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

VALSARTAN

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

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



Valsartan

VDL

V

AR

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del VALSARTAN

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

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

VDL

V

AR

Propiedades FARMACODINÁMICAS del VALSARTAN

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

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.

VDL

V

AR

Efectos Adversos y Contraindicaciones del VALSARTAN

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

V

AR

Claves del VALSARTAN

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

VDL

V

AR

FICHERO

Antagonistas de los Canales del Calcio Dihidropiridínicos (DHP)

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

VDL

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

VDL

AC

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

Propiedades Farmacodinámicas de los AC DHP

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

VDL

AC

Características Farmacológicas de los AC DHP

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

VDL

AC

Interacciones de los AC DHP

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

Clasificación de los AC DHP

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

Contraindicaciones de AC DHP

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

Claves de los AC DHP

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

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

VDL

AC

AMLODIPINA

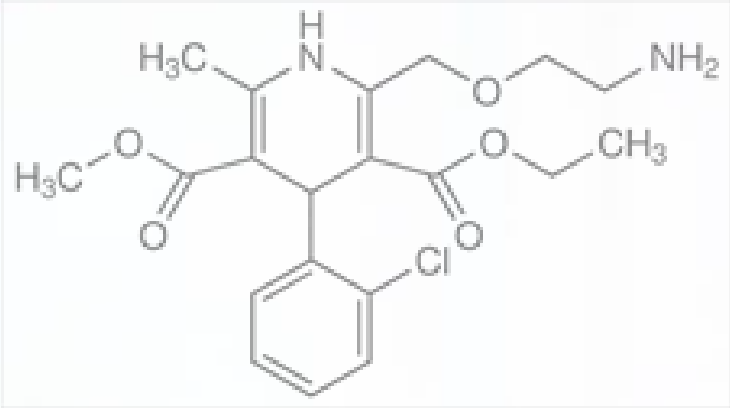
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AC

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



VDL

A

AC

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la AMLODIPINA

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

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

VDL

A

AC

Propiedades FARMACODINÁMICAS de la AMLODIPINA

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

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.

VDL

A

AC

Claves de la AMLODIPINA

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

NIFEDIPINA

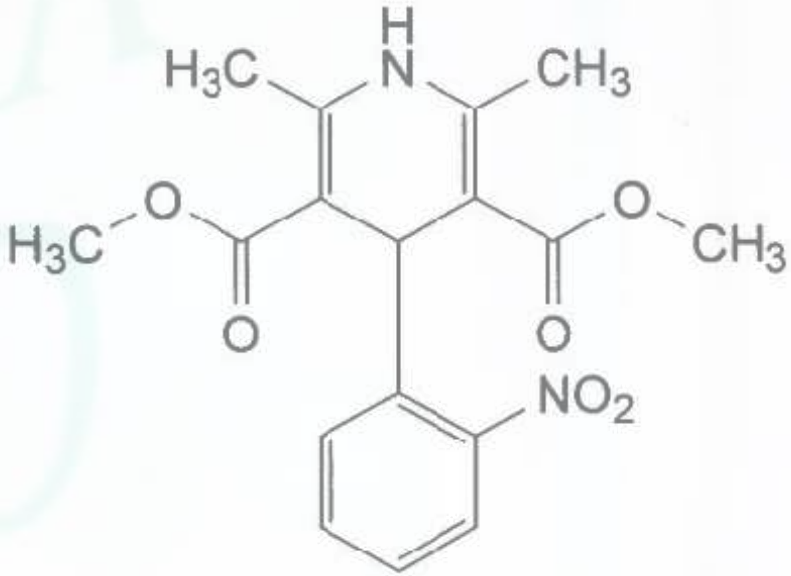
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AC

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



VDL

N

AC

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la NIFEDIPINA

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

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

VDL

N

AC

Propiedades FARMACODINAMIA de la NIFEDIPINA

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

VDL

N

AC

Interacciones de la NIFEDIPINA

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

Efectos Adversos y Contraindicaciones de la NIFEDIPINA

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

N

AC

Claves de la NIFEDIPINA

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

LERCANIDIPINA

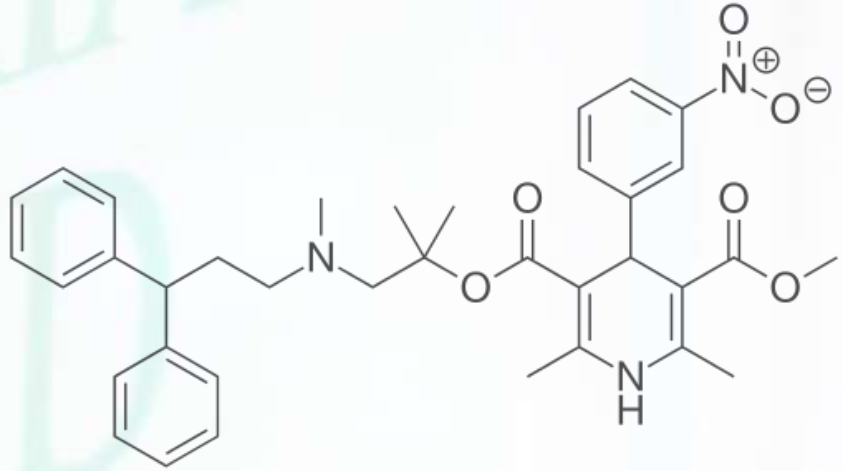
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

VDL

AC

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



VDL

L

AC

Propiedad FARMACOCINÉTICA de LERCANIDIPINA

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

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

VDL

L

AC

Propiedades FARMACODINÁMICAS DE LERCANIDIPINA

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

VDL

L

AC

Interacciones de LERCANIDIPINA

Interacciones positivas

- Sinergia de potenciación con IECA, ARA II y betabloqueantes

Interacciones negativas

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

Efectos Adversos y Contraindicaciones de LERCANIDIPINA

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

L

AC

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

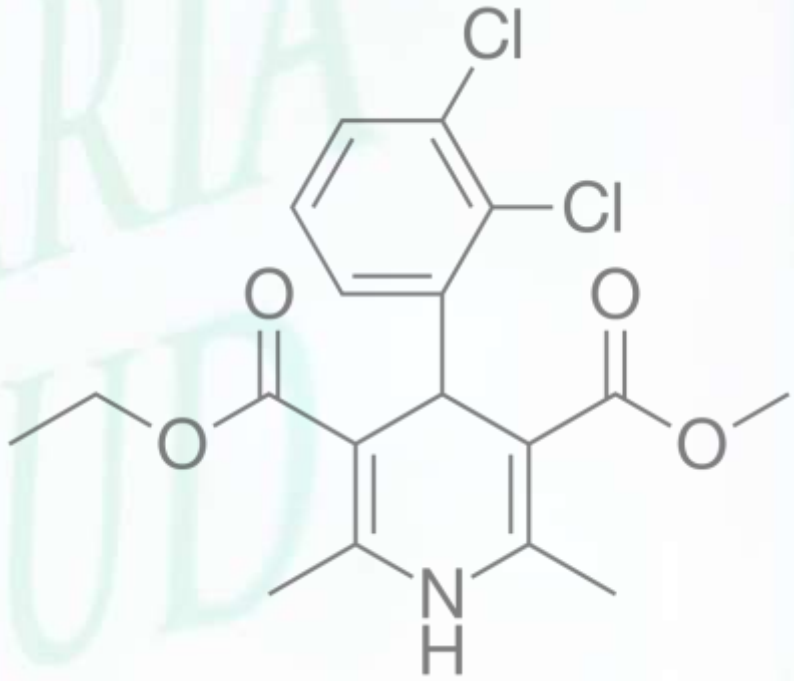
AC

FELODIPINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de FELODIPINA

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



VDL

F

AC

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del FELODIPINA

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

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

VDL

F

AC

Propiedades FARMACODINÁMICAS de FELODIPINA

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

Interacciones de FELODIPINA

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

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

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

VDL

Generalidades de los CA noDHP

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

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

ESTUDIOS CLINICOS CON CA noDHP

- Verapamil and nifedipine in combination for the treatment of hypertension. Kaesemeyer WH, Carr AA, Bottini PB, Prisant LM. J Clin Pharmacol. 1994 Jan;34(1):48-51. doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb03965.x
- Verapamil. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. McTavish D, Sorkin EM. Drugs. 1989 Jul;38(1):19-76. doi: 10.2165/00003495-198938010-00003
- Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Singh BN, Ellrodt G, Peter CT. Drugs. 1978 Mar;15(3):169-97. doi: 10.2165/00003495-197815030-00001.
- Pharmacokinetics of controlled-release verapamil in healthy volunteers and patients with hypertension or angina. Gupta S, Modi NB, Sathyan G, Ho Pl PL, Aarons L. Biopharm Drug Dispos. 2002 Jan;23(1):17-31. doi: 10.1002/bdd.289.
- Studies on verapamil in the treatment of essential hypertension: a review. Midtbø K, Hals O, Lauve O, van der Meer J, Storstein L. Br J Clin Pharmacol. 1986;21 Suppl 2(Suppl 2):165S-171S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1986.tb02867.x.
- Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expressionHo CY, Lakdawala NK, Cirino AL, Lipshultz SE, Sparks E, Abbasi SA, Kwong RY, Antman EM, Semsarian C, González A, López B, Diez J, Orav EJ, Colan SD, Seidman CE.. JACC Heart Fail. 2015 Feb;3(2):180-8. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.003. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25543971; PMCID: PMC4323670.
- Effect of Diltiazem on Coronary Artery Flow and Myocardial Perfusion in Patients With Isolated Coronary Artery Ectasia and Either Stable Angina Pectoris or Positive Myocardial Ischemic Stress TestOzcan OU, Atmaca Y, Goksuluk H, Akbulut IM, Ozyuncu N, Ersoy N, Erol C.. Am J Cardiol. 2015 Oct 15;116(8):1199-203. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.033. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26277295.

VDL

CA

Hexágono CardioRenoNeuroEndócrino

VERAPAMILO

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

VDL

CA

Generalidades del VERAPAMILO

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

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

VDL

V

CA

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del VERAPAMILO

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

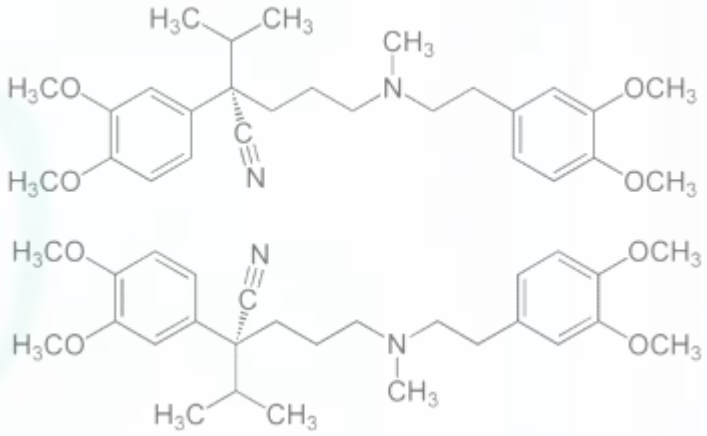
VDL

V

CA

Propiedades FARMACODINÁMICAS del VERAPAMILO

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



VDL

V

CA

Interacciones del VERAPAMILO

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

Efectos Adversos, Precauciones y Contraindicaciones del VERAPAMILO

Efectos Adversos

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

Precauciones y Advertencias

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

Contraindicaciones

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

VDL

V

CA

Claves del VERAPAMILO

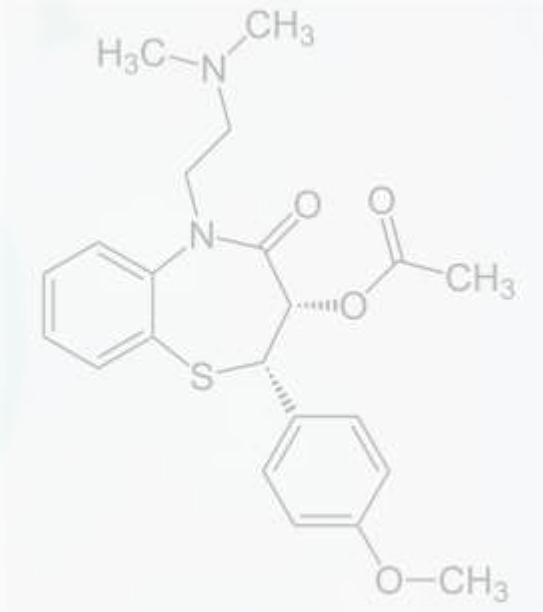
- Bloqueantes electivo de los canales de calcio con efectos cardíacos directos
- Vasodilatador
- Cronotrópico negativo
- Antiarrítmico
- Interacción con otro antihipertensivos
- Contraindicado en AA o FA concomitante con vía accesoria

DILTIAZEM

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del DILTIAZEM

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



VDL

D

CA

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del DILTIAZEM

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

VDL

D

CA

Propiedades FARMACODINÁMICAS del DILTIAZEM

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

Interacciones del DILTIAZEM

Interacciones positivas

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

Interacciones negativas

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

Efectos Adversos y Precauciones del DILTIAZEM

Efectos Adversos

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

Precauciones

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

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

VDL

D

CA

FICHERO

Alfa Bloqueantes

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS	PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO
INTERACCIONES		
Prazosin	Doxazosina	Urapidilo

BSNA

VDL

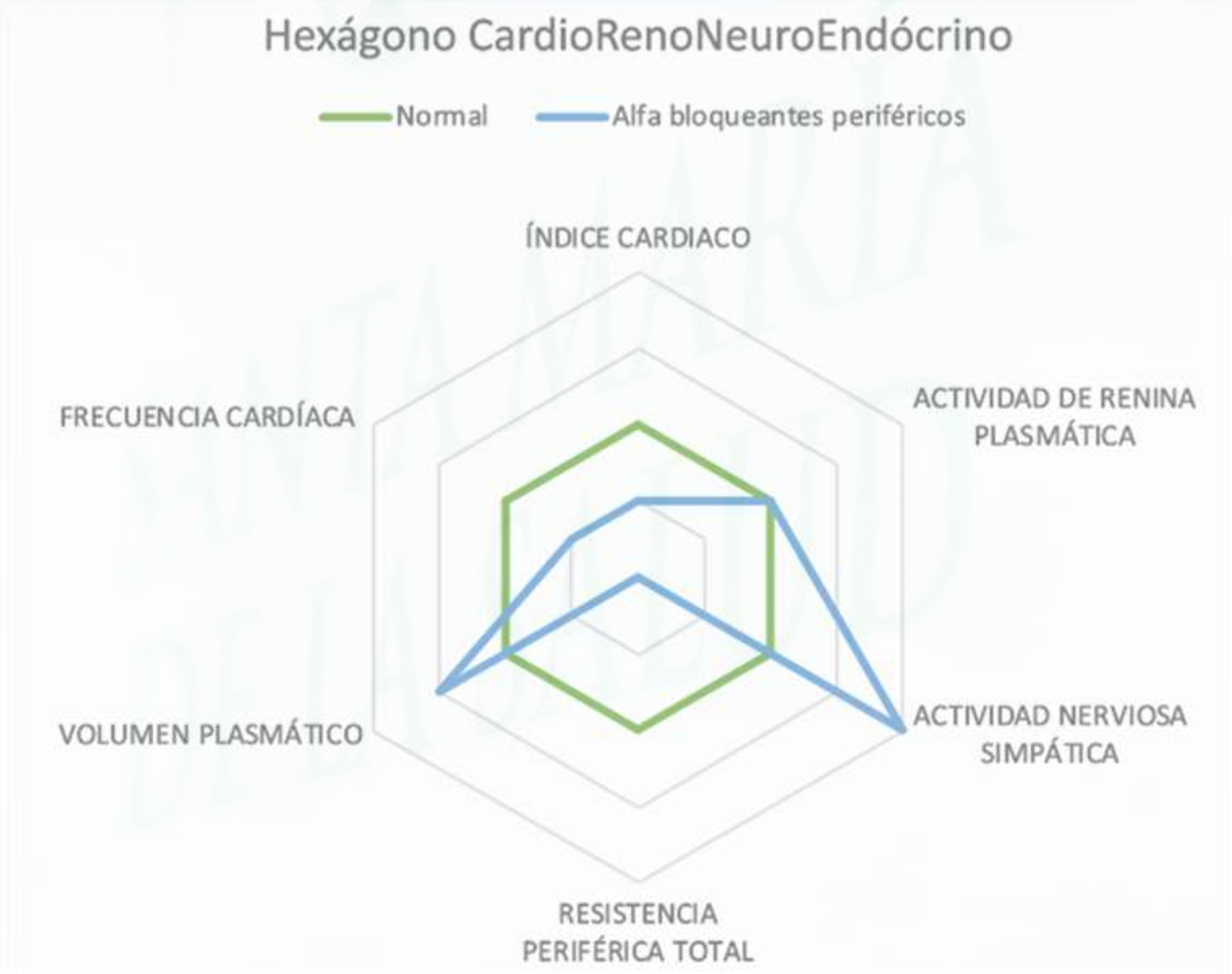
Generalidades de los bloqueantes alfa 1 adrenérgicos

- 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

VDL

α1

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
ÍNDICE CARDIACO
ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA
ACTIVIDAD NERVIOSA SIMPÁTICA
RESISTENCIA PERIFÉRICA TOTAL
VOLUMEN PLASMÁTICO
FRECUENCIA CARDÍACA

VDL

α1

Interacciones de los Alfa Bloqueantes

Interacciones negativas

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

PRAZOSIN

PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS	PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
INTERACCIONES	
EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES	CLAVES

VDL

α1

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del PRAZOSIN

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

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

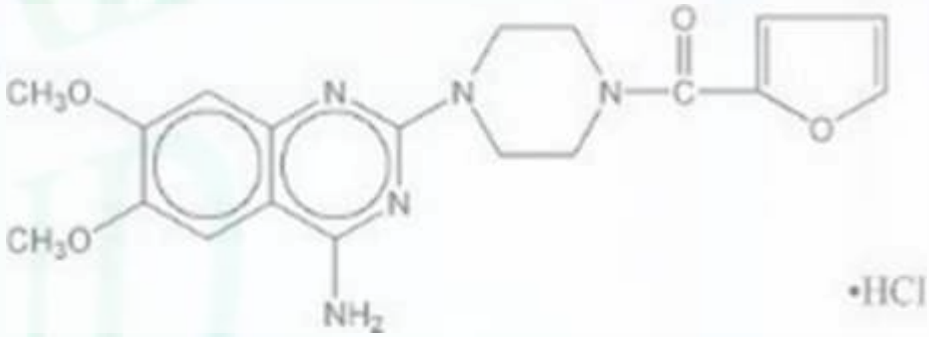
VDL

P

α1

Propiedades FARMACODINÁMICAS del PRAZOSIN

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



VDL

P

α1

Interacciones del PRAZOSIN

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos

Interacciones negativas

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

Efectos Adversos y Contraindicaciones del PRAZOSIN

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

P

α1

Claves del PRAZOSIN

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

VDL

P

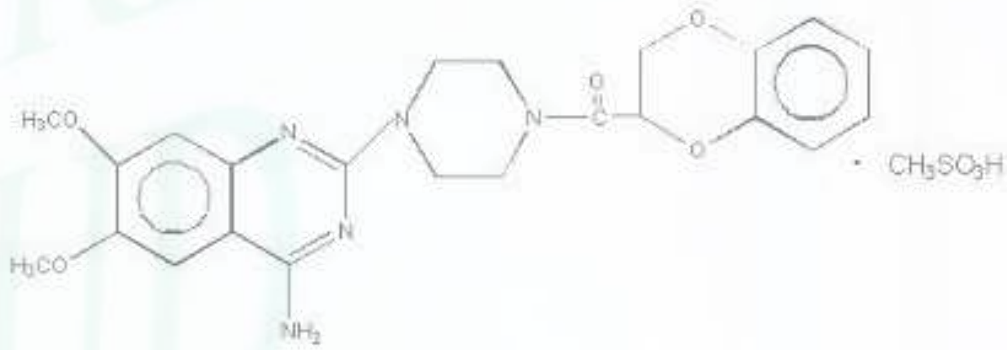
α1

DOXAZOSINA

GENERALIDADES	PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS
INTERACCIONES	
EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES	CLAVES

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



VDL

D

α1

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la DOXAZOCINA

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

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

VDL

D

α1

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

VDL

D

α1

Claves del DOXAZOCINA

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

VDL

D

α1

URAPIDILO

PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS	EFECTOS 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%

VDL

U

α1

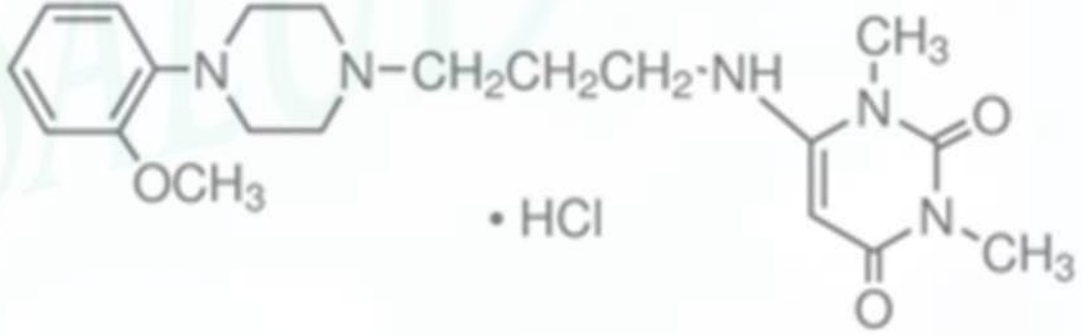
Efectos Adversos y Contraindicaciones del URAPIDILO

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la droga
- Estenosis aórtica severa



VDL

U

α1

FICHERO

Vasodilatadores Directos

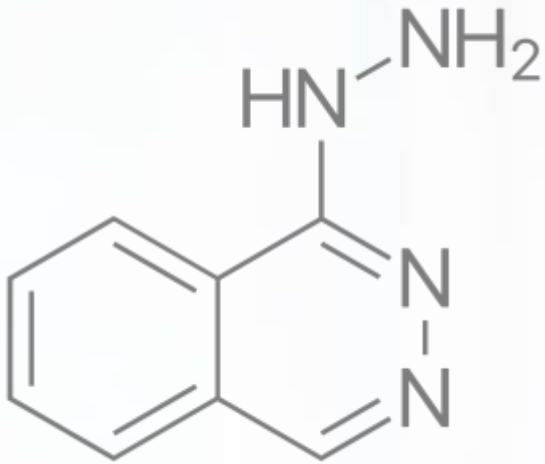
HIDRALAZINA	MINOXIDILO

HIDRALAZINA

GENERALIDADES	PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS
EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES	

Generalidades del HIDRALAZINA

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



VDL

H

VD

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la HIDRALAZINA

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

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

VDL

H

VD

Efectos Adversos y Contraindicaciones del HIDRALAZINA

Efectos Adversos

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

Contraindicaciones

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

VDL

H

VD

MINOXIDILO

GENERALIDADES	PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS

Generalidades del Minoxidilo

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

Efectos adversos

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

VDL

M

VD

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del MINOXIDILO

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

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

VDL

M

VD

FICHERO

Módulo III - Diuréticos

CLASIFICACIÓN DE LOS DIURÉTICOS	SITIOS DE ACCIÓN	EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES
ACCIÓN VASODILATADORA		CLAVES PARA EL USO DE DIURÉTICOS
TIAZIDICOS		SIMIL TIAZIDICOS
DE ASA		AHORRADORES DE K

Clasificación de los Diuréticos

Con capacidad antihipertensiva

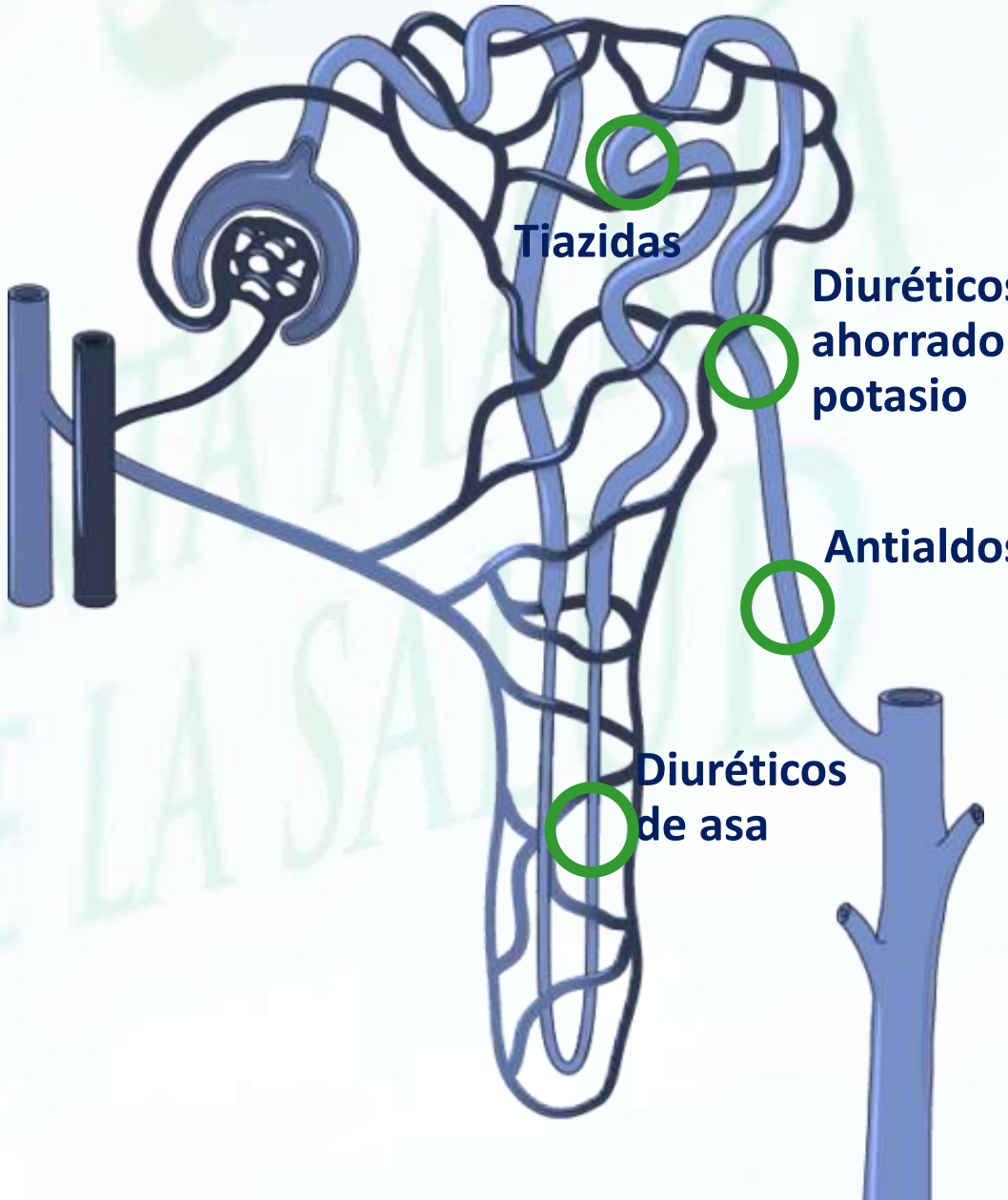
- Tiazidas
  - hidroclorotiazida
- Diuréticos símil tiazidas
  - Clortalidona
  - Indapamida
- Diuréticos de asa
  - Furosemida
- Diuréticos ahorradores de potasio
  - Amiloride
- Antialdosterónicos
  - Espironolactona
  - Eplerenona

Sin capacidad antihipertensiva

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Diuréticos osmóticos

Diuréticos
Sitio de acción

bloqueo secuencial de la nefrona



DIU

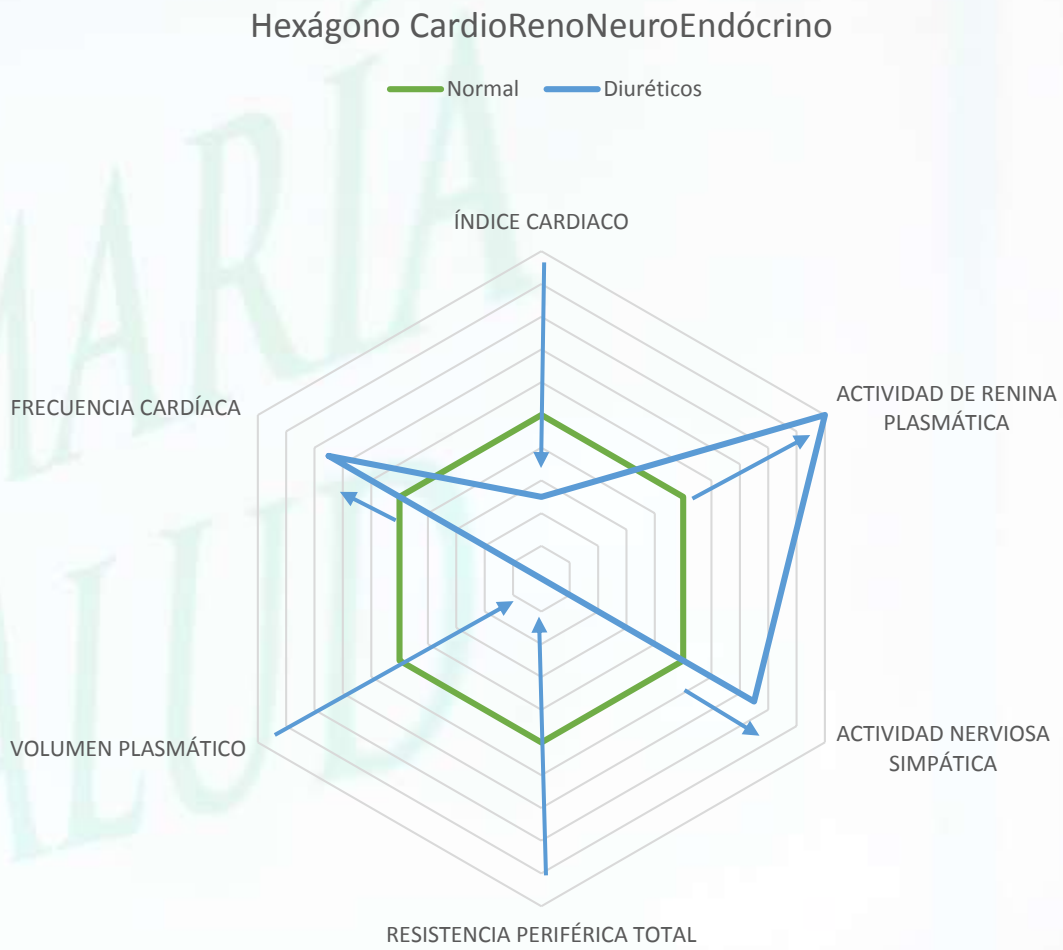
EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO

3 VARIABLES HEMODINAMICAS

- INDICE CARDÍACO
- RESISTENCIA PERIFERICA
- FRECUENCIA CARDÍACA

3 VARIABLES DE HOMEOSTASIS

- VOLUMEN PLASMÁTICO
- ACTIVIDAD DEL SRAA
- ACTIVIDAD DEL SNS



DIU

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 diagnostico 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

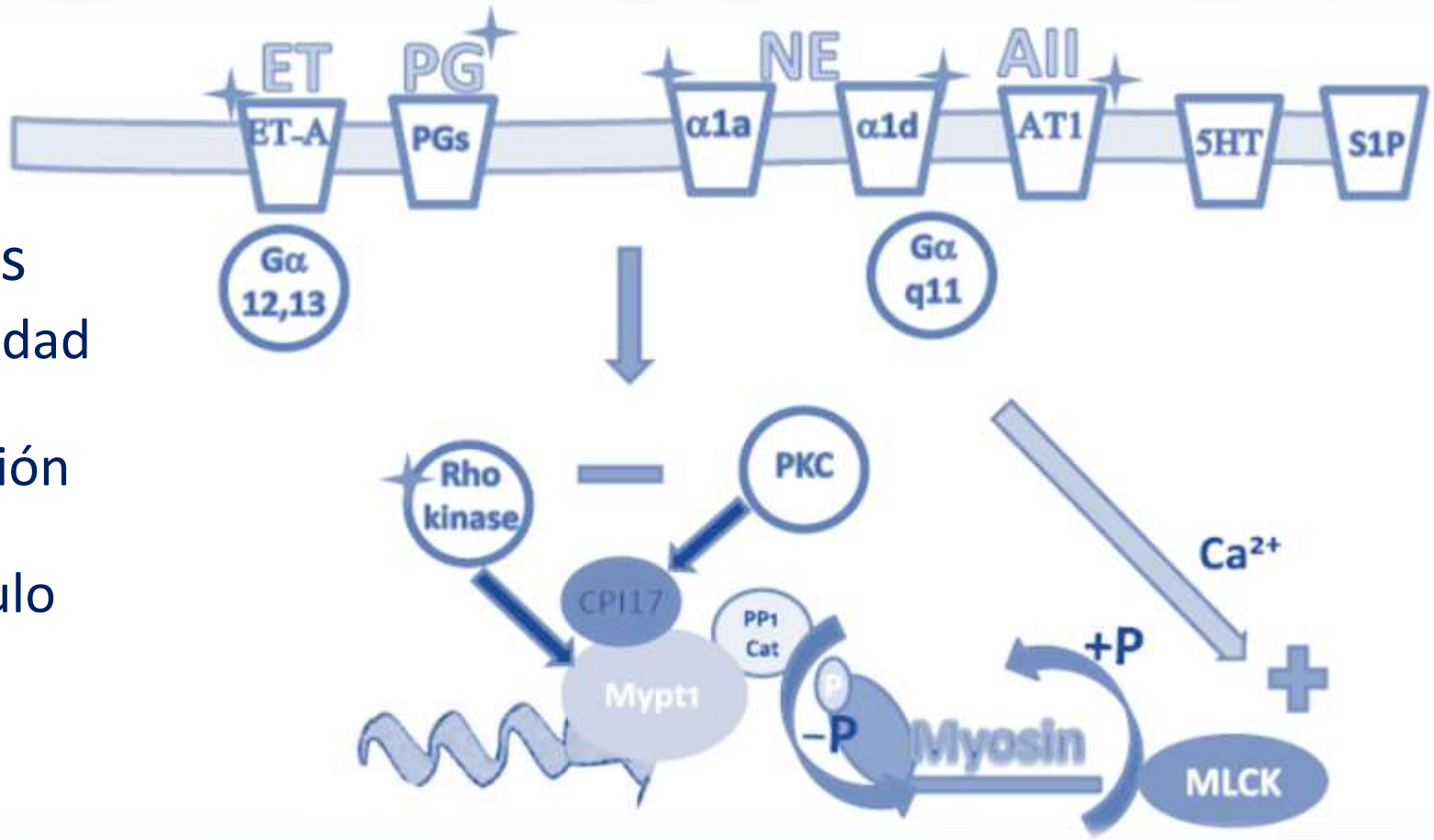
- Las tiazidas pueden ayudar a generar diuresis forzada si los diuréticos de asa resultan insuficientes
- La asociación de diuréticos ahorradores de potasio disminuye la posibilidad de hipokalemia inducida por tiazidas
- Las tiazidas, o los diuréticos similares a las tiazidas, potencian la efectividad en reducción de la presión arterial de los inhibidores del sistema renina-angiotensina
- Tambien 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 plasmatica de eplerenona

Acción Vasodilatadora de los Diuréticos TZD / TZDs

- Tiazidas y símil tiazidas
  - Interfieren en la actividad de la Rho Kinasa, que participa en la activación de las proteínas contráctiles del musculo liso vascular
  - Favorecen la “desensibilización al calcio”



DIU

Claves para el uso de Diuréticos

- **TZD**
- **TZDs**

- **ASA**
- **aALD**

Diuréticos Tiazídicos

GENERALIDADES DEL GRUPO	CLAVES DE LAS TIAZIDAS	ESTUDIOS CLINICOS CON TIAZIDAS
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS	EFECTO CARDIORENONEUROENDOCRINO
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
Bendroflumetiazida	**HIDROCLOROTIAZIDA**	Metolazona
Hidroflumetiazida	Metilclotiazida	Clorotiazida

DIU

No en Argentina

Generalidades de las TIAZIDAS

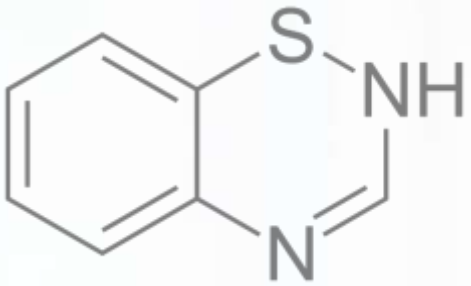
- **Actúan** sobre los receptores de tiazidas en la porción inicial del túbulo contorneado distal renal.
- **Impide** la reabsorción de sodio y cloro.
- **Disminuyen** la absorción de NaCl y de un volumen acompañante de agua.
- **Mecanismo de acción**: Inhiben al simportador Cl/Na del TCD.
- **Aumentan** 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

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 Na+/Ca2+, causando mayor transporte de Ca2+ 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
  - Hipercalciuria idiopática



DIU

TZD

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 digitálica.

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 clearence 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

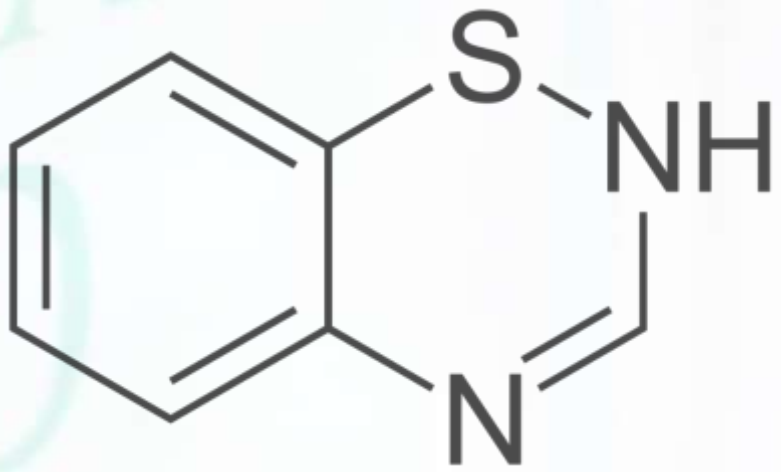
- Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. Liang W, Ma H, Cao L, et al J Cell Mol Med. 2017 (11):2634-2642.
- Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled 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

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

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

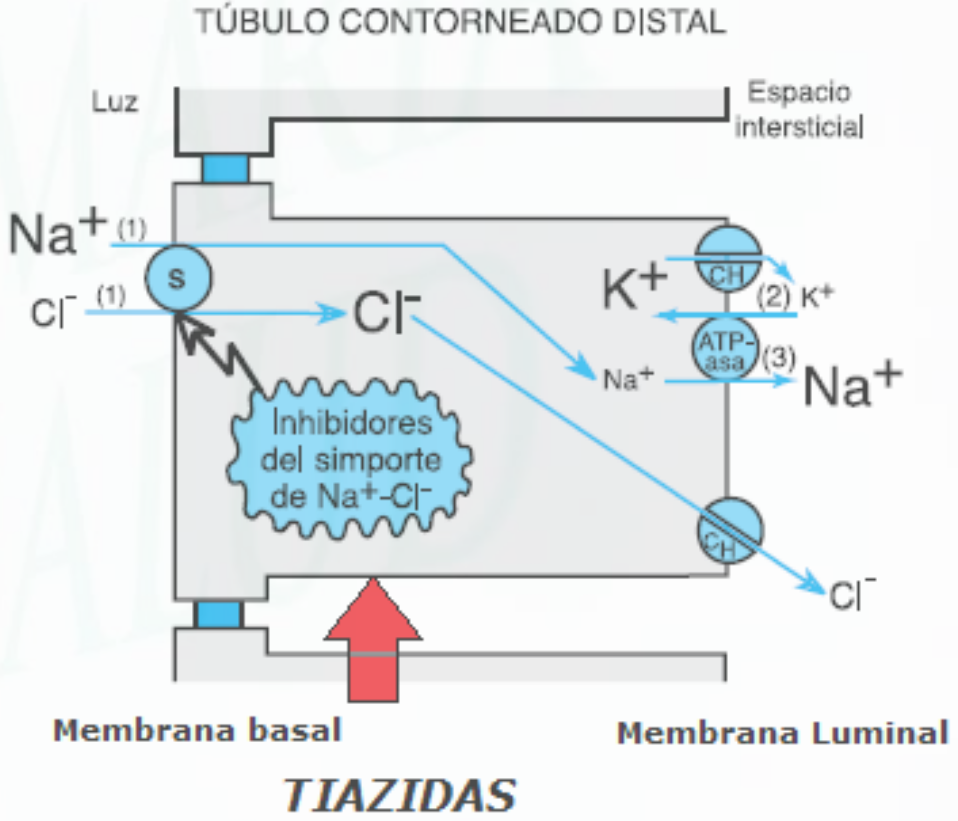
DIU

HCT

TZD

Propiedades FARMACODINÁMICAS de la HIDROCLOROTIAZIDA

- Sitio de acción en TCD



DIU

HCT

TZD

Interacciones de la HIDROCLOROTIAZIDA

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 cardiotóxicos y neurotóxicos
- AAS o AINEs (incluso los inhibidores selectivos de la COX2: disminuye efecto anti-HTA
- Beta Bloqueantes: aumenta riego 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

DIU

HCT

TZD

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)

DIU

HCT

TZD

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

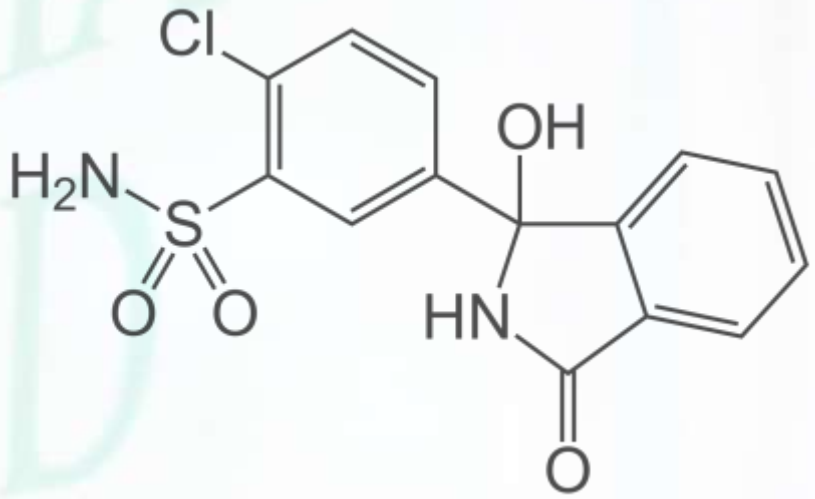
CLORTALIDONA	INDAPAMIDA

CLORTALIDONA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES
ESTUDIOS CLÍNICOS CON CLORTALIDONA	

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

DIU

CLTD

sTZD

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

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
- Nauseas, 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
Metanalisis 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

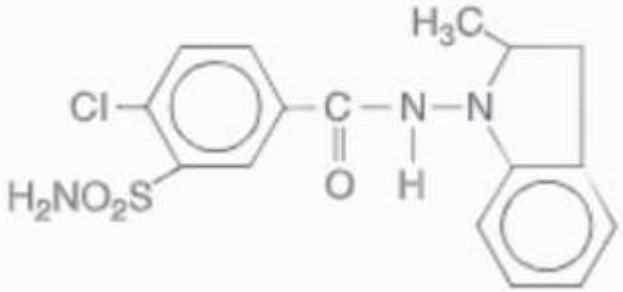
sTZD

INDAPAMIDA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

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

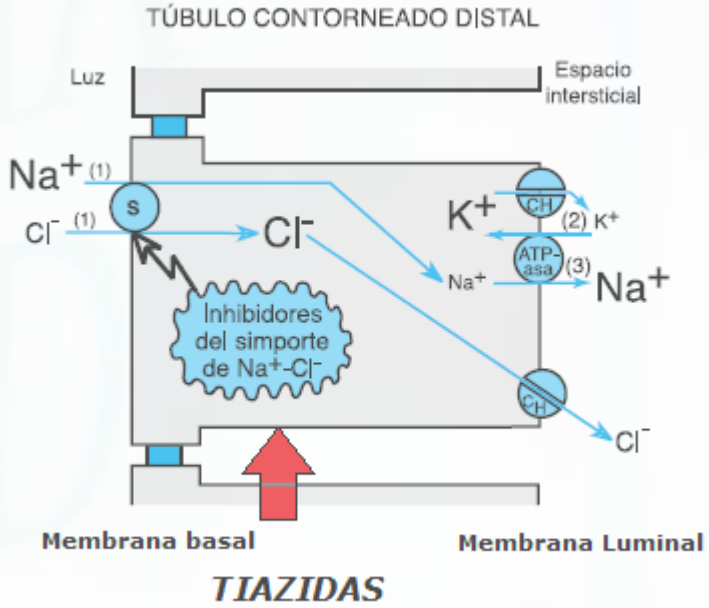


Propiedades FARMACOCINÉTICAS de INDAPAMIDA

- 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



DIU
IND
sTZD

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

DIU

IND

sTZD

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

GENERALIDADES DEL GRUPO	CLAVES DE LOS DIURETICOS DE ASA	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS	EFECTOS ADVERSOS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	**FUROSEMIDA**	CONTRAINDICACIONES

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

Características Farmacológicas de los diuréticos de asa

Los inhibidores del simporte de Na+-K+-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 acido 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 electroneutro de sinportador Na+/ K+/ 2Cl- 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

Interacciones de los diuréticos de 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

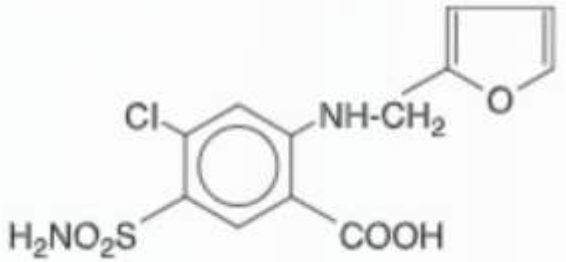
- Son diuréticos potentes
- Vías de administración oral e intravenosa (furosemida)
- Vida media corta
- Potencian el efecto de ARAII,IECA, betabloqueantes y tiazidas
- Los efectos adversos más frecuentes están relacionados a la hiponatremia, depleción de volumen, hipokalemia, alcalosis metabólica, y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

FUROSEMIDA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

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



DIU
FUR
ASA

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 acido glucurónico, una pequeña proporción se elimina por heces y cuando es administrada por vía intravenosa la eliminación es por vía renal

DIU

FUR

ASA

Propiedades FARMACODINÁMICAS de la FUROSEMIDA

- Diurético del asa o de alto techo derivado de la sulfonamida
- Provoca diuresis al inhibir un sistema electroneutro de cotransporte Na+/ K+/ 2Cl- 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

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 acido úrico
- Tiene muchas interacciones negativas las cuales deben ser evaluadas antes de su administración

DIU

FUR

ASA

Diuréticos ahorradores de potasio - DAK

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

Generalidades de los DAK

- El túbulo contorneado distal y el túbulo colector son denominados nefrona distal sensible a la aldosterona
- Tienen la expresión intra-citosplasmatica del receptor mineralocorticoide y el luminal, denominado ENaC
- Ahorran potasio y aumentan el clearence 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 Cardiol1996;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

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARAMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de ESPIRONOLACTONA

- Es una pro droga, alto efecto anti-mineralocorticoide, moderado anti-androgénco 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 diminución 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 hidroxi 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

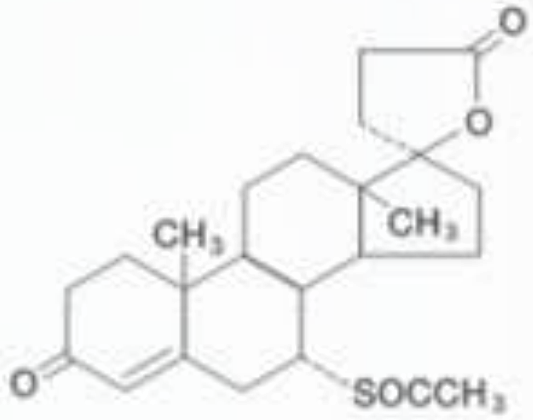
DIU

ESP

DAK

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



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

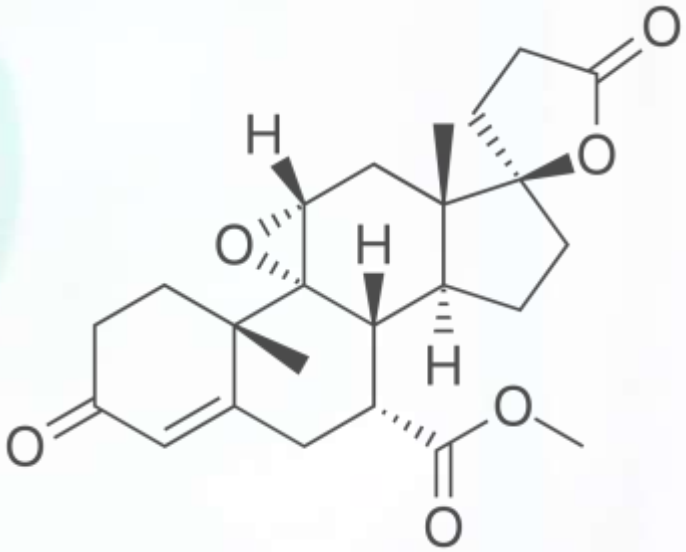
- Su uso por vía oral, 1 vez por día.
- Se absorbe por vía gastrointestinal, metabolismo hepático, con metabolitos activos
- Tiempo de vida media prolongado
- Bien tolerada
- Demostró disminución de la mortalidad en pacientes con IC
- Los abandonos durante el tratamiento debidos fundamentalmente a sus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

EPLERENONA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

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 hidroxi 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

DIU

EPL

DAK

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, ARAII 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

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

DIU

EPL

DAK

Claves de la EPLERENONA

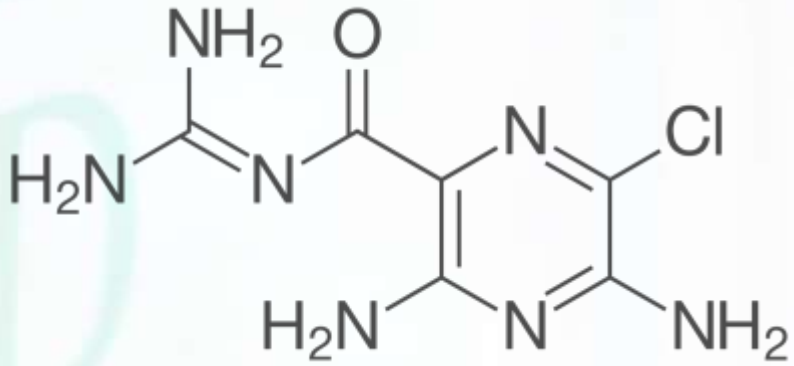
- Para HTA, 25-50 mg 1 vez por día, si no llega a objetivo, aumentar a 50mg cada 12 hs y no 100 mg x 1
- Tiene un efecto natriurético suave
- Menos efecto sobre receptor androgénico y de progesterona
- Produce menor hiperkalemia que la espironolactona, probablemente secundario a su tiempo de efecto farmacológico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

AMILORIDE

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

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

Interacciones del AMILORIDE

Interacciones positivas

- Tiazidas
- Diuéticos de asa
- Betabloqueantes
- AlfaMetilDopa

Interacciones negativas

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

DIU

AMIL

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

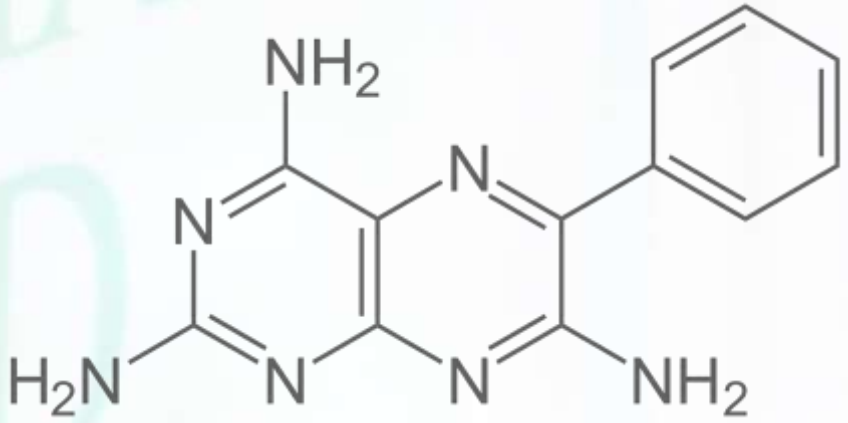
- Es un bloqueante de los canales ENaC en túbulo contorneado distal y colector
- Se absorbe por vía oral, no se metaboliza en hígado
- Tiene un tiempo de acción farmacológico de 24hs
- Dosis de 5-10 mg 1 vez por día
- La mayoría de las veces asociada a tiazidas

TRIAMTIRENE

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

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 clearence de sodio y magnesio y disminuye el de ácido úrico y creatinina
- No afecta el calcio



DIU

TMT

DAK

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

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 acido fólico
- Hiponatremia
- Nauseas, 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

FICHERO

Módulo IV – Bloqueantes del Sistema Nervioso Autónomo

BETA-BLOQUEANTES	BLOQUEANTES CENTRALES
ALFA-BLOQUEANTES PERIFÉRICOS	

FICHERO

Beta-Bloqueantes

GENERALIDADES	CLASIFICACIÓN	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES	ESTUDIOS CLÍNICOS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÒGICAS	CLAVES

ATENOLOL	BISOPROLOL	CARVEDILOL	LABETALOL
METOPROLOL	NEBIVOLOL	PROPRANOLOL	SOTALOL

BSNA

GENERALIDADES DE BETABLOQUEANTES

- Son un grupo heterogéneo de fármacos con diversos perfiles que se traducen en diferentes propiedades hemodinámicas, vasculares y metabólicas.
- Están indicados en la hipertensión que cursa con aumento de renina, elevación del gasto cardíaco, taquiarritmias, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertensiva, insuficiencia cardíaca, estrés, ansiedad, migraña o hipertiroidismo.
- La respuesta hipotensora de los β-bloqueantes es mayor en hipertensos jóvenes, hombres y de raza blanca.
- Pueden clasificarse de acuerdo a su cardioselectividad o selectividad β1, o por su grado de lipofilia.
- Disminuyen la fuerza contráctil del miocardio y la frecuencia cardíaca, por lo que inicialmente reducen el gasto cardíaco.
- Ponen en funcionamiento un mecanismo reflejo mediante barorreceptores que tiende a incrementar la resistencia periférica para mantener la presión arterial a través de dos mecanismos: el bloqueo de los receptores β2 vasodilatadores, y la activación refleja del sistema simpático que activa a los receptores α1 adrenérgicos vasoconstrictores.
- En tratamientos prolongados la resistencia periférica puede normalizarse, e incluyo disminuir, persistiendo la acción hipotensora y bradicardizante.

CLASIFICACIÓN DE BETA BLOQUEANTES

SEGÚN CARDIOSELECTIVIDAD/GENERACIÓN:

NO CARDIOSELECTIVOS (ESPECÍFICOS) PRIMERA GENERACIÓN	CARDIOSELECTIVOS (de > a <) SEGUNDA GENERACIÓN	SELECTIVOS + EFECTO VASODILATADOR TERCERA GENERACIÓN	NO SELECTIVOS + ACTIVIDAD AGONISTA TERCERA GENERACIÓN
PROPRANOLOL	BISOPROLOL	NEBIVOLOL	LABETALOL
SOTALOL	ATENOLOL		CARVEDILOL
	METOPROLOL		

EN FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES QUE BLOQUEAN:

B1 Y B2	B1	B2	ALFA1 Y B
PROPRANOLOL A	ATENOLOL	α-METILPROPRANOLOL	CARVEDILOL B
SOTALOL	BISOPROLOL A		LABETALOL B
	METOPROLOL A		NEBIVOLOL
	NEBIVOLOL		

A- ACTIVIDAD COMO AGONISTA INVERSO B- ACTIVIDAD AGONISTA PARCIAL

BSNA

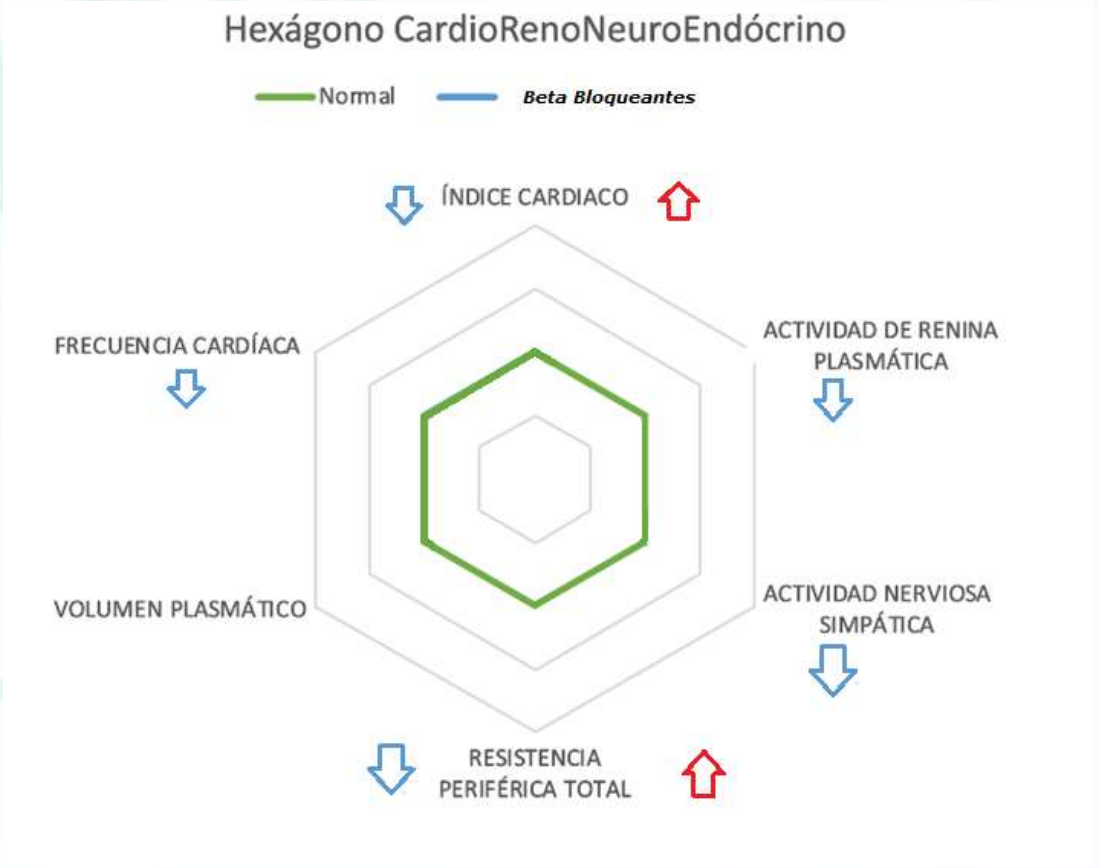
BB

Propiedades Farmacocinéticas de los Beta-Bloqueantes

	Tmáx (h)	Biodisponibilidad (%)	Vd (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Semivida de eliminación (H)	Fármaco no metabolizado en orina (%)	Metabolitos activos
PROPRANOLOL	1-3	30	3,6	92	3,5-6 (oral) 2-4 (IV)	<1	Si
SOTALOL	2-3	100	0,7-1,3	<1	5-13 (oral)	75	No
BISOPROLOL	1,7-3	90	3,2	30	9-12 (oral)	48	
ATENOLOL	2-4	50-60	0,7	<5	6-9 (oral)	100	No
METOPROLOL	0,5-2	40-50	5,6	12	3-4 (oral)	3	Si
NEBIVOLOL	0,5-2	98	10-39	99	8-25	70	Si
LABETALOL	2-4	20-30	5,6	50	4,6 (oral, IV)	<5	
CARVEDILOL	1-2	25	2	>98	7-10 (oral)	1	Si

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS BETA BLOQUEANTES

- Absorción: a excepción del atenolol (50%), se absorben muy bien vía oral, alcanzando concentración máxima al cabo de 1-3 hs su administración.
- Biodisponibilidad: propranolol, labetalol y carvedilol es muy baja debido a su elevada fracción de extracción hepática y su rápido metabolismo, pero cuando aumenta la dosis también lo hace su biodisponibilidad.
- Distribución y eliminación: propranolol, metoprolol, labetalol y carvedilol metabolismo hepático casi en su totalidad. Atenolol y bisoprolol muy poco hepático casi todo renal.



BSNA

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LOS BETA BLOQUEANTES

- El mecanismo por el cual reducen la PA es una combinación entre la reducción del volumen minuto e inhibición de la secreción de renina, resultado del bloqueo de receptores β1 adrenérgicos.
- Dado que dosis estándar de β-bloqueantes producen una amplia variedad de concentraciones en plasma no siempre es posible verificar la selectividad inherente de un agente dado en un paciente en particular.
- Efecto sobre la función renal: la estimulación de la secreción de renina esta mediada por β1 mientras que los β2 parecen mediar vasodilatación renal inducida por catecolaminas.

- Mecanismos antihipertensivos:
  - Bloquean renina
  - Bloquean salida de norepinefrina en el espacio intersináptico a nivel central
  - A nivel periférico disminuyen el inotropismo y la frecuencia cardíaca
- Mecanismos antiarrítmicos: enlentecen la fase 0
- Mecanismos antiplaquetarios
- Algunos tienen propiedades adicionales como:
  - Vasodilatación
  - Antioxidantes
  - Antiaterosclerótico

INTERACCIONES DE LOS BETA BLOQUEANTES

Interacciones positivas

- Potencian el efecto de vasodilatadores, bloqueantes cálcicos, diuréticos y alfa bloqueantes.
- Nitratos: efecto hipotensor aditivo

Interacciones negativas

- Antiácidos: disminución de la absorción
- AINES: disminución del efecto hipotensor
- Anticolinérgicos: disminución de la bradicardia
- Anticonceptivos: antagonismo de efecto hipotensor
- Antihistamínicos: aumento de la toxicidad
- Corticoides: antagonismo del efecto hipotensor
- Digoxina Bradicardia
- Fenitoína: aumento de la toxicidad
- Haloperidol: hipotensión; paro cardiaco.
- Litio: Bradicardia
- Nicotina: disminución del efecto hipotensor
- Penicilina: disminución de la absorción

CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS DE LOS BETABLOQUEANTES

Reacciones adversas

- En relación con el bloqueo β adrenérgico periférico:

- β1: bradicardia, bloqueo de conducción e insuficiencia cardiaca.

- β2: aumenta tono bronquial, broncoconstricción, aumento tono vascular, calambres, sensación de frio o cansancio en extremidades, modifica la respuesta hipoglucémica, reduce la actividad lipasa en el adipocito disminuyendo la liberación de ácidos grasos libres (eleva triglicéridos y reduce HDL)

- Con independencia del bloqueo B adrenérgico periférico:

- alteraciones del sueño, cambios en el patrón nocturno, pesadillas y sueños vividos, cansancio y depresión

Contraindicaciones

- bradicardia grave
- BAV 2do o 3er grado (especialmente los no cardioselectivos)
- Asma moderado o grave
- EPOC
- Precaución en hiperreactividad bronquial.

BSNA

BB

CLAVES DE LOS BETA BLOQUEANTES

- Su heterogeneidad de acuerdo a la cardioselectividad permite poder elegir el más apropiado para cada paciente de acuerdo a las necesidades terapéuticas del mismo.
- Son eficaces y seguros.
- Pueden utilizarse como monodrogas o en terapia combinada.
- Especial atención a reacciones adversas y/o contraindicaciones.

ESTUDIOS CLINICOS CON BETA BLOQUEANTES

Estudio	Comparación	Trials incluidos
Psaty 1997	Betabloqueante vs placebo	MRC 1985; MRCOA 1992; Coope 1986; STOP 1991 trials
Messerli 1998	Betabloqueante vs placebo en añosos	Coope 1986; MRCOA 1992
Wrigth 1999	Betabloqueante vs diurético	Berglund 1981; HAPPHY 1987; MRC 1985; MRCOA 1992; VA COOP 1982
Wrigth 2000	Betabloqueante vs placebo	MRC 1985; MRCOA 1992
Carlberg 2004	Atenolol vs placebo, y vs otros antihipertensivos	Placebo: Coope 1986; MRCOA 1992; Dutch TIA 1993; TEST 1995) Otros: HAPPHY 1987; MRCOA 1992; UKPDS-39-1998; LIFE 2002; ELSA 2002
NICE 2004	Betabloqueante vs placebo, tiazidas, BC, IECA, ARA II.	Placebo: IPPPSH 1985; MRC 1985; Coope 1986; MRCOA 1992; Dutch TIA 1993; TEST 1995; STOP-2 1999 TIAZIDAS: MRC 1985; HAPPHY 1987; MAPHY 1988; MRCOA 1992. BC: CONVINCE 1998; STOP-2 1999; NORDIL 2000; ELSA 2002; INVEST 2003. IECA: CAPP 1999; STOP-2 1999, ARA II: LIFE 2002
Lindhom 2005	Betabloqueante vs placebo, y vs otros antihipertensivos	Placebo: IPPPSH 1985; MRC 1985; Coope 1986; MRCOA 1992; Dutch TIA 1993; TEST 1995. Otros: Berglund 1981; MRC 1985; HAPPHY 1987; STOP 1991; MRCOA 1992; Yurenev 1992; UKPDS-39-1998; STOP-2 1999; NORDIL 2000; LIFE 2002; ELSA 2002; CONVINCE 2003; ASCOT 2005
Bradley 2006	Betabloqueante vs placebo, diuréticos, BC, ARA II.	Placebo: IPPPSH 1985; MRC 1985; Coope 1986; MRCOA 1992, Diuréticos: Berglund 1981; VA COOP 1982; MRC 1985; HAPPHY 1987; MRCOA 1992, BC: AASK 2002; ELSA 2002; INVEST 2003; ASCOT 2005, ARA II: UKPDS-39-1998; AASK 2002; LIFE 2002
Khan 2006	Betabloqueante vs placebo, y vs otros antihipertensivos	Placebo: IPPPSH 1985; MRC 1985; Coope 1986; MRCOA 1992; Dutch TIA 1993; TEST 1995, otros: Berglund 1981; MRC 1985; HAPPHY 1987; STOP 1991; MRCOA 1992; Yurenev 1992; UKPDS-39-1998; STOP-2 1999; CAPP 1999; NORDIL 2000; LIFE 2002; ELSA 2002; CONVINCE 2003; ASCOT 2005
NICE 2006	Betabloqueante vs tiazidas, BC, IECA, ARA II	Tiazidas:: MRC 1985; HAPPHY 1987; MRCOA 1992. BC: ASCOT 2005; ELSA 1992; INVEST 2003. IECA: no studies meeting criteria. ARA II: LIFE 2002
Dalhöf 2007	Betabloqueante vs placebo o no tratamient	Coope 1986; MRC 1985; MRCOA 1992; STOP 1991; UKPDS-39
Kuyper 2014	Betabloqueante vs placebo, y vs otros antihipertensivos	Placebo: IPPPSH 1985; MRC 1985; Coope 1986; STOP 1991; MRCOA 1992; Dutch TIA 1993; TEST 1995. Otros: Berglund 1981; MRC 1985; HAPPHY 1987; STOP 1991; MRCOA 1992; Yurenev 1992; UKPDS-39-1998; STOP-2 1999; CAPP 1999; NORDIL 2000; LIFE 2002; ELSA 2002; CONVINCE 2003; ASCOT 2005
Wiysonge 2017	Betabloqueante vs placebo, diuréticos, BC, ARA II.	Placebo: IPPPSH 1985; MRC 1985; Coope 1986; MRCOA 1992 Diureticos: Berglund 1981; VA COOP 1982; MRC 1985; HAPPHY 1987; MRCOA 1992. BC: AASK 2002; ELSA 2002; INVEST 2003; ASCOT 2005. ARA II: UKPDS-39-1998; AASK 2002; LIFE 2002

BSNA

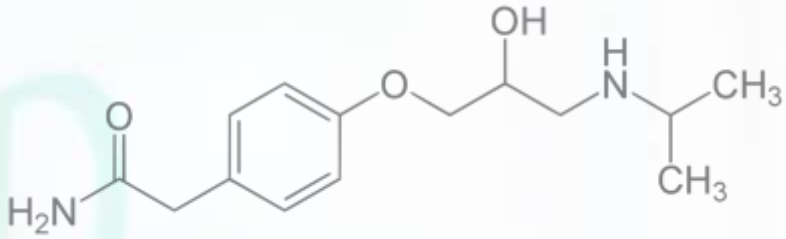
BB

ATENOLOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL ATENOLOL

- Bloqueante β-adrenérgico cardioselectivo sin acción simpaticomimética intrínseca ni estabilizante de membrana.
- A altas dosis también puede inhibir los receptores β2-adrenérgicos de la musculatura bronquial y vascular.
- Dosis iniciales de 50 mg una vez al día, se aguarda de 1 a 2 semanas para valorar su efecto, en caso de no verlo puede aumentarse a 100 mg diarios (dosis mayores no producen efecto antihipertensivo).



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL ATENOLOL

- Absorción rápida pero no completa, un 50% gastrointestinal. El resto se elimina sin cambios por las heces.
- La concentración máxima plasmática se alcanza entre 2 y 4 hs después de su administración vía oral y a los 5 minutos vía endovenosa.
- Metabolización hepática baja.
- Unión a proteínas baja.
- Vida media 6 a 7 hs.
- Excreción renal 50% vía oral y 85% endovenosa.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
56	50
Unión a proteínas en plasma (%)	**Clearance (ml/min/kg)**
<5	0,77
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
0,55	6,3
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	**Concentración pico**
2-4	1µg/ml

BSNA

A

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL ATENOLOL

- Bloqueo manifestado por:
  - reducción de la frecuencia cardíaca
  - disminución del volumen minuto
  - reducción de las presiones sanguínea sistólica y diastólica
- Efecto cronotrópico negativo:
  - bloqueo β del mismo alargando el ciclo y el tiempo de recuperación del nódulo sinusal, también prolonga el tiempo de conducción el nódulo aurículo-ventricular.
- Efecto antihipertensivo:
  - 1) antagonismo competitivo de las catecolaminas sobre los receptores adrenérgicos periféricos que disminuye el volumen minuto,
  - 2) efecto central que reduce el flujo simpático a la periferia, y
  - 3) una supresión de la actividad de la renina plasmática.

INTERACCIONES DEL ATENOLOL

Interacciones negativas

- Dobutamina (incrementa efecto antihipertensivo).
- Quinidina (incrementa disminución de la frecuencia cardíaca).
- Antagonistas cálcicos (exacerban efectos inotrópicos negativos).
- Ampicilina (reduce efectividad).
- Antiarrítmicos (incrementan riesgo de bradicardia).
- AINES (disminuyen acción antihipertensiva).
- Insulina y antidiabéticos orales (intensifican el efecto de disminución del azúcar).
- Glucósidos digitálicos (pueden aumentar el tiempo de conducción AV).
- Dihidropiridinas (aumentan hipotensión).

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL ATENOLOL

Efectos Adversos

- Cardiovasculares. Ocasionales: bradicardia, hipotensión, frialdad distal. Raras: deterioro de insuficiencia cardiaca, arritmias cardíacas, shock cardiogénico, hipotensión postural con o sin síncope, claudicación intermitente.
- SNC. Ocasionales: insomnio, vértigo, cansancio, letargo, depresión, somnolencia, desorientación, pérdida de la memoria, labilidad emocional, debilidad general. Raras: sequedad de ojos, alteración en la vista, alucinaciones, psicosis, pesadillas, confusión, mareos, cefalea, fatiga.
- Gastrointestinales. Ocasionales: náuseas, diarrea. Raras: colitis hemorrágica, trombosis arteria mesentérica, aumento transaminasas, toxicidad hepática, colestasis intrahepática.
- Respiratorias: Ocasionales: disnea. Raras: broncoespasmo.
- Otras: alopecia, urticaria, erupciones cutáneas, fiebre, síndrome lúpico, impotencia funcional (sexual), púrpura trombocitopénica.

Contraindicaciones

- Bradicardia sinusal.
- BAV 2do y 3er grado.
- Hipotensión.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia arterial periférica severa.
- Feocromocitoma no tratado.
- Enfermedad del nódulo sinusal.
- EPOC
- Raynauld
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad conocida a la droga.

BSNA

A

BB

CLAVES DEL ATENOLOL

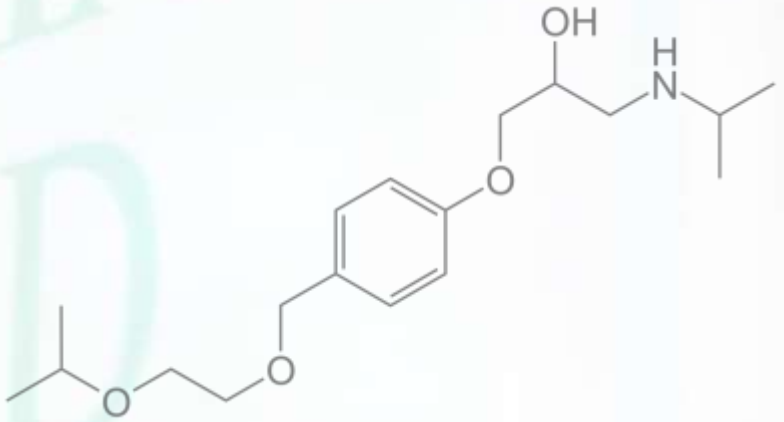
- Bloqueador adrenérgico beta con mayor afinidad por los receptores $beta_1$, por lo que se le denomina selectivo y actúa de preferencia sobre el corazón con dosis bajas; conforme aumenta la dosis también bloquea los receptores $beta_2$ localizados en distintas partes del organismo.
- Al igual que otros miembros del grupo, el atenolol produce efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. Reduce la frecuencia sinusal, hace que disminuya la frecuencia espontánea de despolarización de los marcapasos ectópicos, y la conducción auricular y auriculoventricular, y aumenta el periodo refractario funcional del nodo auriculoventricular.
- La caída de la presión arterial guarda relación con la disminución a largo plazo de la resistencia periférica.
- Su metabolismo hepático es mínimo y la principal vía de excreción es la renal.
- Efecto “extra” a largo plazo en angina de pecho: bloquea efectos cronotrópico e inotrópico de las catecolaminas, y reduciendo la presión arterial, reduce la demanda de oxígeno del corazón frente al esfuerzo.

BISOPROLOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL BISOPROLOL

- Bloqueante selectivo β1 adrénergico, baja afinidad por receptores β2 de la musculatura lisa bronquial, vascular y los relacionados con la regulación metabólica.
- Se inicia una dosis de 1,25 mg una vez al día durante 1 semana, en caso de buena tolerancia se aumenta gradualmente semanalmente hasta alcanzar los 10 mg por día.



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL BISOPROLOL

- Absorción >90 % en el tracto gastrointestinal
- Vía oral, las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen a las 2-4 horas.
- Las concentraciones en plasma son proporcionales a las dosis dentro de un rango de 5 a 20 mg.
- La biodisponibilidad absoluta es del 80 %.
- Los alimentos no afectan la biodisponibilidad.
- Un 30 % se une a las proteínas del plasma.
- 50 % metabolizado por el hígado a metabolitos inactivos excretados por los riñones y 50 % eliminado vía renal sin metabolizar.
- Por lo que en general no requiere ajuste de dosis en daño hepático o renal leve a moderado.
- Menos del 2% de la dosis se excreta en las heces.
- La vida media de eliminación es de 10-12 horas (resultado= eficacia casi 24 hs).

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
80	48
Unión a proteínas en plasma (%)	**Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)**
30	2-4
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
3,2	10-12

BSNA

B

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL BISOPROLOL

- Bloqueando los receptores β1 cardíacos, reduce la respuesta a la actividad simpatico-adrenérgica.
- Efecto cronotrópico negativo: disminuye la frecuencia cardíaca y reduce el volumen eyectado, disminuyendo la fracción de eyección y consumo de oxígeno en la terapia aguda, mientras que en la crónica, la resistencia periférica inicialmente elevada, disminuye.
- Aumenta el tiempo de recuperación del nodo sinusal, el período refractario efectivo AV y la conducción A-V.

INTERACCIONES DEL BISOPROLOL

Interacciones positivas

- Efecto hipotensor potenciado con fármacos de acción central como clonidina o metildopa, o antagonistas cálcicos como verapamilo o diltiazem.
- Con digitálicos puede disminuir aún mas la frecuencia cardíaca.
- IMAO potencian el efecto hipotensor.

Interacciones negativas

- Con antiarrítmicos clase I (quinidina) se potencia el efecto sobre el tiempo de conducción AV y el efecto inotrópico negativo puede aumentar.
- AINES pueden disminuir su efecto.
- Simpáticomiméticos pueden disminuir el efecto de ambos.
- Puede potenciar el efecto hipoglucemiante de antidiabéticos orales o insulina.
- Noradrenalina o adrenalina pueden intensificar efectos vasoconstrictores generando claudicación intermitente o exacerbándola si existía previamente.
- Con clonidina también riesgo de hipertensión rebote.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL BISOPROLOL

Efectos Adversos

- Cardiacos:
  - frecuentes: bradicardia
  - comunes: empeoramiento de IC preexistente
  - raros: alteración de la conducción AV, síncope
- SNC: mareos, cefalea
- Respiratorios: broncoespasmo en pacientes asmáticos o EPOC, rinitis.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea o constipación, aumento de transaminasas hepáticas.
- Oculares: disminución producción de lágrimas.
- Otros: trastornos de audición, rash, prurito, psoriasis, alopecia, calambres musculares o debilidad muscular.

Contraindicaciones

- IC aguda o descompensada
- Shock cardiogénico
- BAV 2do o 3er grado
- Enf. nodo sinusal.
- Bradicardia sintomática
- Hipotensión sintomática
- Asma severo
- Enfermedad arterial periférica severa o Sme de Raynaud
- Feocromocitoma sin tratamiento
- Acidosis metabólica
- Hipersensibilidad conocida.

CLAVES DEL BISOPROLOL

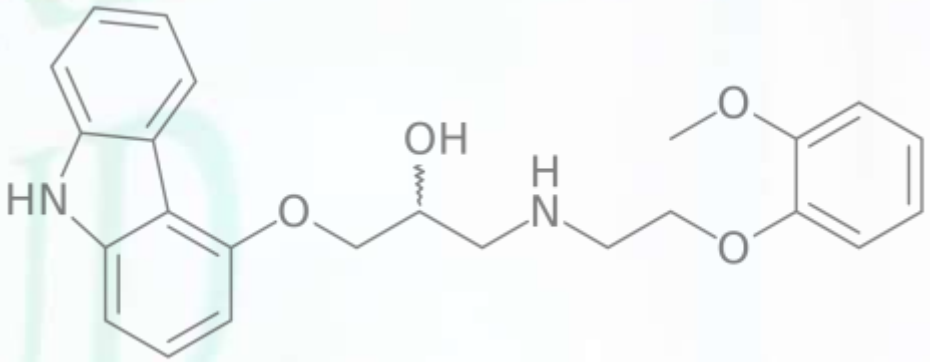
- Como resultado de su larga vida media, tiene efecto durante casi 24 hs.
- Con unas dosis de ≥20 mg/día el bisoprolol puede también bloquear competitivamente las respuestas beta2-adrenérgicas de los músculos bronquiales, que son las que producen el broncoespasmo.
- Puede estar indicado como prequirúrgico porque reduce posibilidad de arritmias en inducción anestésica y el período de intubación.

CARVEDILOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL CARVEDILOL

- Bloqueante no cardioselectivo de receptores adrenérgicos β1 y β2, dualmente vasodilatador bloqueante de receptores adrenérgicos α1.
- Carece de actividad simpaticomimética intrínseca y tiene propiedades estabilizantes de la membrana.
- Se recomienda iniciar dosis que no superen los 12,5 mg/día aumentando según necesidad hasta 50 mg/día repartidos en dos tomas.



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL CARVEDILOL

- Vía oral se absorbe rápidamente con un pico de concentración al cabo de 1-2 hs.
- Elevado metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad absoluta de 25-35%.
- Vida media de eliminación 7-11 hs para R(+) y 5-9 hs para S(-).
- S(-) se metaboliza más rápidamente que R(+), mostrando una biodisponibilidad oral absoluta de un 15% en comparación con el 30% de R(+). La máxima concentración plasmática de R-carvedilol es 2-3 veces mayor que la del S-carvedilol.
- Altamente lipófilo, con unión a proteínas plasmáticas cercano a 95%.
- Volumen de distribución es entre 1,5 y 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con cirrosis hepática al igual que la biodisponibilidad.
- Es extensamente metabolizado por el hígado, vía oxidación y conjugación.
- Alrededor del 60% se excreta por vía biliar y se elimina por las heces en forma de metabolitos.
- Sólo el 16% se excreta en la orina en forma de carvedilol o sus metabolitos, la excreción urinaria inalterado es sólo el 2%.
- Principales isoenzimas relacionadas con metabolización en microsomas hepáticos: CYP2D6 y CYP2C9.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
25	1
Unión a proteínas en plasma (%)	**Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)**
>98	1-2
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
2	7-10

BSNA

C

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL CARVEDILOL

- Es un racemato constituído por dos enantiómeros: S (-) carvedilol y R (+)- carvedilol.
- El S (-) posee propiedades bloqueantes α1 y β, y el R (+) solo bloqueantes α1 .
- Efectos cardioprotectores y vasoprotectores independientes del bloqueo α y β, y propiedades antioxidativas y antiproliferativas.
- Inhibe en forma dosis – dependiente el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.
- Inhibe la proliferación aberrante del músculo liso vascular y presenta efectos favorables sobre la elasticidad de los eritrocitos, reduce la agregación plaquetaria y viscosidad sanguínea, efectos de utilidad en la prevención del comienzo y progresión de procesos trombóticos en pacientes hipertensos.

INTERACCIONES DEL CARVEDILOL

Interacciones negativas

- Los inhibidores de sistema enzimático hepático del citocromo P450, incluyendo la CYP 2D6 que es la responsable del metabolismo del carvedilol (p.ej. la fluoxetina, paroxetina, profafenona o quinidina) pueden aumentar los niveles
- Aumenta la biodisponibilidad de la digoxina oral en un 14-16%
- El uso concomitante de los fármacos que ocasionan una depleción de las catecolaminas como la reserpina o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) puede potenciar los efectos hipotensores y producir una intensa bradicardia.
- Los anestésicos generales pueden, potenciar los efectos antihipertensivos produciendo una prolongada hipotensión.
- Suprime la taquicardia refleja inducida por la nitroglicerina pero su sus efectos hipotensores que pueden ser aditivos y producir una severa hipotensión
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina
- Los inductores hepáticos pueden reducir tanto las concentraciones plasmáticas máximas como la biodisponibilidad.
- El verapamilo y el diltiazem pueden deprimir la conducción A-V pudiéndose producir un bloqueo significativo.
- Puede potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y puede enmascarar la taquicardia inducida por un episodio hipoglucémico.
- Los beta-bloqueantes se oponen a los efectos de los fármacos simpaticomiméticos tratados con estimulantes beta (p.ej. salbutamol) y el efecto broncodilatador de estos puede ser anulado.
- La cevimelina puede alterar la conducción cardíaca y/o la frecuencia cardíaca.
- La mefloquina puede ocasionar alteraciones del ECG y paro cardíaco .

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL CARVEDILOL

Efectos Adversos

- Muy frecuentes: mareos, dolor de cabeza, sensación de cansancio o debilidad, hipotensión, bradicardia.
- Frecuentes: anemia, aumento de peso, aumento de colesterol en sangre, depresión, trastornos visuales, edemas en miembros inferiores, frialdad distal o agravamiento de Sme Raynaud, trastornos respiratorios, vómitos, nauseas, predisposición a infecciones de vías respiratorias o urinarias.
- Poco frecuentes: problemas para dormir, hormigueo o entumecimiento, pérdida de cabello, impotencia funcional.
- Raros: plaquetopenia, congestión nasal
- Muy raros: linfopenia, reacciones alergicas, alteración de transaminasas, incontinencia urinaria, Sme. Stevens-Johnson.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la droga
- IC descompensada
- Concomitancia con tratamiento inotrópico endovenos o.
- Hipotensión severa o sistólica <85 mmHg
- Fc < 45-50 lpm
- BAV 2do o 3er grado
- Asma o EPOC
- Insuficiencia hepática

CLAVES DEL CARVEDILOL

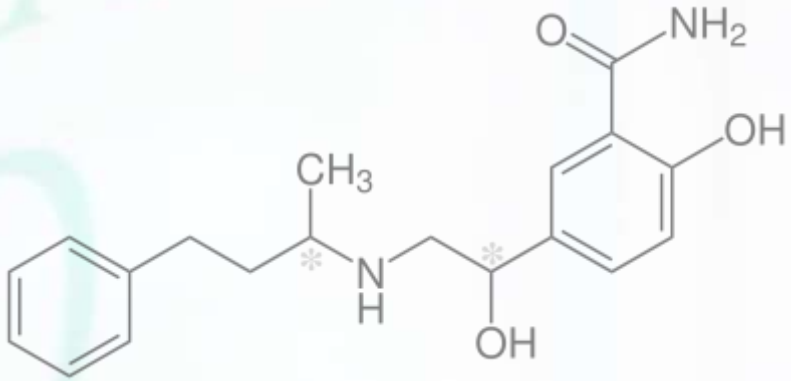
- Reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante beta-bloqueo.
- No tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico.
- En cardiopatía isquémica ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Reduce la precarga y la poscarga ventriculares.
- La disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total.
- Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen.
- El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías.
- En IC reduce la mortalidad..
- Polimorfismo genético: Los resultados de estudios farmacocinéticos clínicos en humanos han demostrado que CYP2D6 interviene significativamente en el metabolismo de R-carvedilol y S-carvedilol. Las concentraciones plasmáticas de R y S-carvedilol se incrementan en metabolizadores lentos del CYP2D6. La importancia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética de R y S-carvedilol se confirmó en estudios farmacocinéticos poblacionales, mientras que otros estudios no confirmaron dicha observación. Se concluyó que el polimorfismo genético de CYP2D6 puede ser de importancia clínica limitada.

LABETALOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL LABETALOL

- Propiedades α1, β1 y β2 bloqueantes competitivo no selectivo.
- Baja actividad intrínseca β-simpáticomimética.
- Vía oral: se inicia con dosis de 100 mg dos veces al día, se puede incrementar en 100 mg cada 2 o 3 días hasta alcanzarse la respuesta deseada con dosis máximas 400 mg/día repartidos en 2 o 3 veces.
- Inyección Intravenosa repetida: dosis inicial 20 mg (0.25 mg/kg) lenta por 2 minutos, adicionalmente según necesidad 40-80 mg en intervalo de 10 minutos (máximo 300 mg).
- Infusión continúa lenta: dos ampollas (40 ml) en 160 ml de fluido IV, resulta una solución 2 mg/ml. Infundir 2 ml por minuto, libera 2 mg por minuto.



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL LABETALOL

- Vía oral es rápida y casi completamente absorbido (90-100 %), experimentando en el hígado una extensa metabolización de primer paso, de tal forma que sólo el 25 % alcanza la circulación sistémica.
- La biodisponibilidad aumenta con los alimentos.
- Los efectos hipotensores se manifiestan a los 20 minutos, siendo máximos a las 1-4 horas y manteniéndose durante 8 a 14 horas.
- Vía EV los efectos máximos se observan a los 5-15 minutos y se mantienen durante 2 a 4 horas.
- La semi-vida de eliminación es de 2.5 a 8 horas. En los pacientes con insuficiencia renal se observa una mínima acumulación, pero esta puede ser importante en la insuficiencia renal terminal.
- Se distribuye por todo el cuerpo, atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche. Es capaz de atravesar parcialmente la barrera hematoencefálica.
- Se excreta en las heces y en la orina. El 55-60% de la dosis se elimina en forma de metabolitos, recuperándose el 5% de fármaco inalterado.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
20	<5
Unión a proteínas en plasma (%)	Clearance (ml/min/kg)
50	22
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
10	5,2
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	Concentración pico
2-4	0,13 µg/ml

BSNA

L

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL LABETALOL

- Reduce la PA mediante el bloqueo de los receptores α-adrenérgicos de las arterias periféricas (vasodilatación) reduciendo la resistencia periférica.
- Al mismo tiempo bloquea los receptores β-adrenérgicos protegiendo al corazón de una posible respuesta simpática .
- Resultado: descenso de la PA sin estimulación cardíaca.
- Bloquea los receptores beta-1 en el corazón, los beta-2 en los músculos bronquiales y vasculares y los alfa-1 en los músculos lisos vasculares.
- La potencia beta-bloqueante es de 3 a 7 veces mayor que la actividad alfa.
- Actividad agonista beta-2 intrínseca que contribuye al efecto vasodilatador.

INTERACCIONES DEL LABETALOL

Interacciones positivas

- Aumentan su efecto sobre la presión arterial con antihipertensivos, alcohol, fenotiacina, antidepresivos tricíclicos, IMAO, ansiolítica e hipnótica, dopaminérgicos como L-dopa, baclofeno

Interacciones negativas

- Lo antagonizan esteroides, AINE, estrógenos y carbenoxolona.
- Hipertensión de rebote con clonidina.
- Aumenta la presión arterial epinefrina, norepinefrina, dobutamina.
- Vasoconstricción periférica con ergotamina, nifedipina y verapamilo hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.
- Diltiazem: bloqueo AV.
- Antiarrítmicos: inducen bradicardia, depresión miocárdica y bloqueo AV.
- Antidiabéticos: enmascara signos de hipoglucemia y potencia los efectos hipoglucemiantes de la insulina.
-Pilocarpina: induce arritmias.
- Antagoniza la acción de la teofilina y los beta agonistas.
- Aumenta riesgo de toxicidad por lidocaína.
- Antagoniza los efectos de la neostigmina y piridostigmina e incrementa las acciones de los relajantes musculares.
- Elevan concentraciones séricas: cimetidina, propafenona, fluoxetina y cloropromacina.
- Rifampicina: acelera su metabolismo

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL LABETALOL

Efectos Adversos

- Cardiovasculares: ICC, bradicardia, BAV, hipotensión ortostática, exacerbación de Sme de Raynaud
- Respiratorios: congestión nasal, broncoespasmo.
- Gastrointestinal: aumento de transaminasas, vómitos, nauseas, diarrea o constipación.
- SN: mareos, cefaleas, hormigueo, temblor fino, letargia, LES, calambres, sudoración.
- Otros: visión borrosa, prurito, psoriasis, retención aguda de orina, disfunción eréctil, insuficiencia eyaculatoria.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a Labetalol
- Asma bronquial
- IC o shock cardiogénico
- BAV 2do o 3er grado.
- Bradicardia o hipotensión severa
- Post inmediato de IAM.

CLAVES DEL LABETALOL

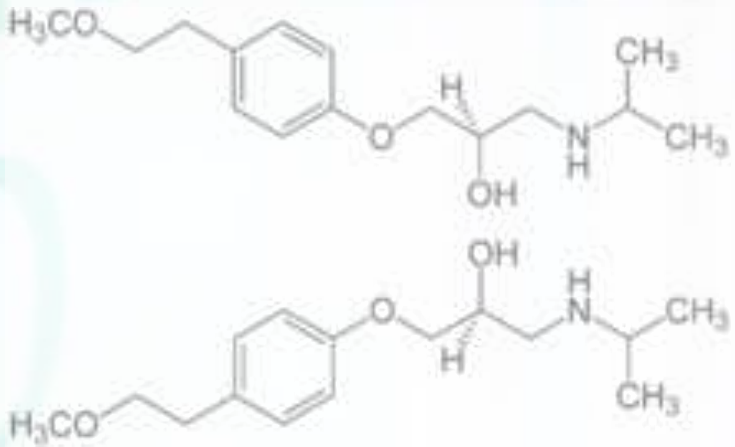
- Betabloqueante no selectivo, con acción adicional de bloqueo alfa-1.
- A través de dichos mecanismos disminuye la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la demanda miocárdica de oxígeno.
- No reduce la filtración glomerular ni el flujo renal, probablemente a que el efecto combinado de las actividades alfa y beta modifica poco el gasto cardíaco.
- Vasodilatación y un reducción de las resistencia periféricas sin producir grandes cambios en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco o el volumen-latido.
- Mínimos efectos adversos sobre los lípidos plasmático.
- Gran utilidad en eclampsia y preeclampsia.

METOPROLOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL METOPROLOL

- Bloqueante selectivo de los receptores β_1.
- La selectividad depende de la dosis.
- No tiene efecto β estimulante y tiene poco efecto sobre la membrana.
- Efecto inotrópico y cronotrópico negativo.
- Se administra 50-100 mg una vez al día, si no se observa respuesta se combina o se rota.



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL METOPROLOL

- La biodisponibilidad es del 40 % aproximadamente.
- El máximo efecto se alcanza después de 1-2 horas.
- El efecto sobre la frecuencia cardiaca sigue siendo significativo 12 horas después de la administración de una dosis única oral de 100 mg.
- Se metaboliza en el hígado, principalmente por la CYP2D6. Se han identificado tres metabolitos principales, ninguno de ellos con un efecto beta-bloqueante clínicamente significativo.
- La vida media plasmática es de 3-5 horas.
- Se excreta por vía renal. El 5% de la dosis se excreta en forma inalterada y el resto en forma de metabolitos.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
38	10
Unión a proteínas en plasma (%)	**Clearance (ml/min/kg)**
13	15
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
4,2	3-5
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	**Concentración pico**
1-2	25 ng/ml

BSNA

M

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL METOPROLOL

- Reduce el efecto de las catecolaminas y produce una disminución en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y presión arterial.
- Posee menos efecto contráctil sobre los músculos bronquiales que los no selectivos, lo que permite el tratamiento en pacientes asmáticos o con EPOC.
- Inicialmente produce una elevación de la resistencia vascular periférica y con el tratamiento a largo plazo, la reducción de la presión arterial lograda se puede atribuir a una resistencia vascular periférica reducida y a un volumen cardiaco por minuto sin cambios.
- En presencia de taquiarritmias bloquea los efectos del aumento de la actividad simpática y con ello consigue una frecuencia cardiaca más baja, principalmente a través de la automaticidad reducida en las células marcapasos, pero también a través de la prolongación del tiempo de conducción supraventricular.
- Demostró reducir el riesgo de reinfarto y muerte cardiaca, especialmente la muerte súbita después de un infarto de miocardio.

INTERACCIONES DEL METOPROLOL

Interacciones negativas

- Derivados barbitúricos (inducen el metabolismo)
- Propafenona (aumenta concentraciones plasmáticas)
- Verapamilo (potencia efecto antihipertensivo y bradicardizante).
- Digitálicos (inducen bradicardia).
- Antiarritmicos Clase I adiciona efecto.
- Cimetidina aumenta los valores plasmáticos.
- AINES contrarrestan efecto.
- Difenhidramina al disminuir el clearance de metoprolol aumenta sus efectos.
- Diltiazem efecto inhibitorio aditivo.
- Quinidina inhibe su metabolismo.
- Rifampicina e indometacina disminuyen efecto antihipertensivo.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL METOPROLOL

Efectos Adversos

- Cardiovascular: frialdad distal, bradicardia, palpitaciones, shock cardiogénico en IAM agudo, empeoramiento de IC.
- Respiratorio: disnea, broncoespasmo.
- Gastrointestinal: nauseas, vómitos, diarrea o constipación, boca seca.
- SN: fatiga, mareos, cefaleas, parestesias, calambres musculares, depresión, trastornos del sueño, deterioro de memoria, confusión, ansiedad, nerviosismo.
- Otros: ojo seco, tinitus, alopecia, hiperhidrosis, artralgias, disminución de la líbido.

Contraindicaciones

- Shock cardiogénico
- BAV 2do y 3er grado.
- IC inestable
- Terapia inotrópica continua o intermitente a través de agonismo β receptor.
- Bradicardia o hipotensión sintomática.
- IAM agudo.
- Embarazo y lactancia.
- Raynaud.
- Hipersensibilidad conocida a la droga

CLAVES DEL METOPROLOL

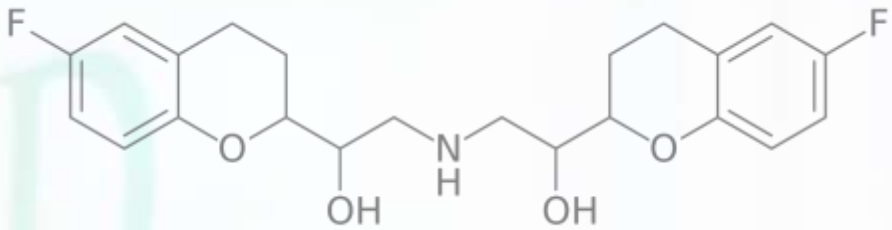
- Se usa solo o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la hipertensión.
- Puede ser útil previniendo angina de pecho
- Indicación también en combinación, en insuficiencia cardíaca.

NEBIVOLOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL NEBIVOLOL

- Bloqueador beta de tercera generación que combina el bloqueo selectivo de los receptores β1 adrenérgicos con una propiedad vasodilatadora.
- Se diferencia de otros bloqueadores beta por su elevada selectividad por los adrenoceptores β1.
- Carece de actividad simpaticomimética intrínseca y actividad estabilizadora de membranas.
- Carece de antagonismo α-adrenérgico.
- La dosis habitual es de 5 mg/día, administrada pudiéndose aumentar hasta 10 mg/día.
- Las dosis se deben reducir a la mitad (2.5 mg/día) en los pacientes con insuficiencia renal.



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL NEBIVOLOL

- Vía oral efecto máximo pasadas 6 horas
- Su absorción no se afecta por la ingesta de alimento.
- Unión a proteínas cercana al 98%.
- El medicamento es metabolizado en el hígado por CYP2D6, habiéndose identificado personas en las que se metaboliza de forma intensiva, mientras que en otras, sufre una metabolización escasa; siendo la vida media de unas 8 y 27 horas, respectivamente en unos y otros pacientes.
- La eliminación urinaria sin alterar es inferior al 0.5% de la dosis.
- En los pacientes con insuficiencia renal se han observado concentraciones aumentadas del fármaco y de sus metabolitos hidroxilados. Es estos pacientes, se requiere un reajuste de la dosis.
- Las concentraciones plasmáticas son dependientes de la dosis dentro del intervalo posológico terapéutico de 5-30 mg

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
98	30
Unión a proteínas en plasma (%)	Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)
99	0,5-2
Volumen de distribución (L/Kg)	Vida media (horas)
10-39	8-25

BSNA

N

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL NEBIVOLOL

- Es un racemato compuesto por dos enantiómeros, el SRRR y el RSSS que combina dos actividades:
    1) Antagonista competitivo y selectivo del receptor beta: SRRR
    2) Acción vasodilatadora por la interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.
- Dosis únicas y repetitivas reducen la frecuencia cardíaca.
- El efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento crónico.
- Carece de antagonismo α-adrenérgico

INTERACCIONES DEL NEBIVOLOL

Interacciones positivas

- Potencia efecto inotrópico negativo de: antiarrítmicos de clase I y amiodarona.

Interacciones negativas

- Precaución con: verapamilo o diltiazem, debido a su influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción; verapamilo está contraindicado.
- Incrementa riesgo de hipotensión de rebote de: clonidina.
- Atenúa taquicardia refleja e incrementa riesgo de hipotensión con: anestésicos.
- Acción contrarrestada por: agentes simpaticomiméticos.
- Efecto hipotensor aumentado por: antidepresivos tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas.
- Aumenta caída de presión arterial con: baclofeno, amifostina.
- mefloquina podría contribuir a una prolongación del intervalo QTc.
- Simpaticomiméticos: puede contrarrestar el efecto

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL NEBIVOLOL

Efectos Adversos

- Cardiovascular: bradicardia, IC, síncope, hipotensión, agravamiento de claudicación intermitente.
- Respiratorios: disnea, broncoespasmo
- Gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento.
- SN pesadillas, depresión, cefalea, vértigo, parestesias
- Otros: visión alterada, psoriasis, prurito, rash, impotencia.

Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- IC aguda
- Shock cardiogénico.
- BAV 2do y 3er grado.
- Feocromocitoma no tratado.
- Bradicardia o hipotensión sintomática.
- Enfermedad arterial periférica severa.
- Acidosis metabólica.
- Hipersensibilidad conocida a la droga

CLAVES DEL NEBIVOLOL

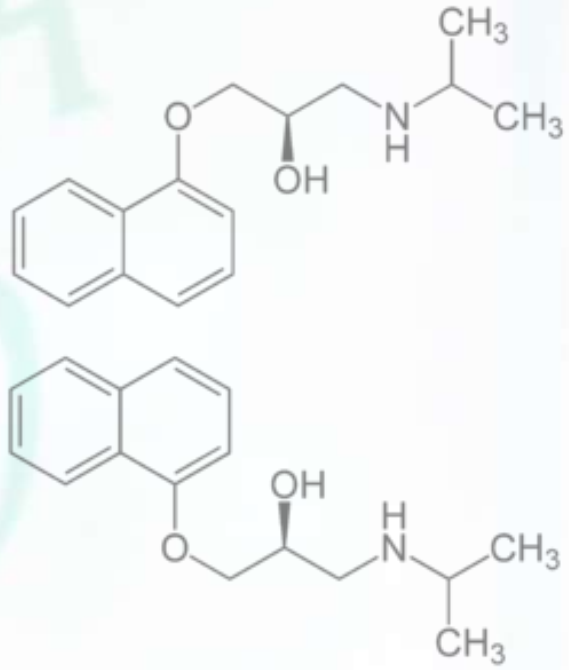
- Posee propiedades únicas para reducir la presión arterial y actuar sobre el endotelio.
- Resultados recientes del estudio SENIORS demuestran que el tratamiento con nebivolol en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca se asoció a una reducción de la mortalidad y la hospitalización de este tipo de pacientes.

PROPRANOLOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL PROPRANOLOL

- Antagonista competitivo tanto de receptores adrenérgicos β1 como β2.
- Carece de actividad agonista en receptor β adrenérgico pero tiene actividad estabilizadora de membrana.
- Carece de actividad intrínseca simpáticomimética.
- Tiene efectos inotrópicos negativos.
- Efectos anestésicos locales.
- En hipertensión iniciar 40 mg cada 12 hs (se puede aumentar semanalmente acorde a la respuesta obtenida hasta dosis máximas)



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL PROPRANOLOL

- Administración oral o intravenosa.
- Se absorbe casi por completo alcanzándose las concentraciones máximas en 60-90 minutos.
- La presencia de alimentos puede retrasar la absorción del pero no la cantidad total absorbida.
- Después de una formulación de liberación sostenida, la biodisponibilidad disminuye, y la absorción se retrasa, alcanzándose el pico de concentraciones plasmáticas a las 6 horas.
- Después de una dosis intravenosa, los efectos farmacológicos se manifiestan de inmediato y se mantienen durante 2 a 4 horas.
- Es muy lipófilo y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo.
- Atraviesa fácilmente la placenta y la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna
- El fármaco se une notablemente a las proteínas del plasma, siendo superior al 90% su unión a la albúmina.
- Experimenta un extenso metabolismo hepático de primer paso, siendo dependiente del flujo de sangre en el hígado.
- Se elimina principalmente por vía renal, sobre todo en forma de metabolitos.
- La semi-vida de eliminación oscila entre 2 y 6 horas, aumentando durante las administraciones crónicas.
- En los pacientes con extensa disfunción renal, la reducción de la excreción urinaria queda compensada por un aumento de la eliminación fecal.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
36	<0,5
Unión a proteínas en plasma (%)	**Clearance (ml/min/kg)**
93	12
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
3,9	3,9
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	**Concentración pico**
2 - 6	20mg/ml

BSNA

P

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL PROPRANOLOL

- Es una mezcla racémica y la forma activa es el S (-) isómero de propranolol.
- Bloqueo competitivo con los neurotransmisores adrenérgicos con estructura de catecolaminas en el lugar de unión a los receptores del simpático, bloqueando la neuroestimulación simpática en el músculo liso vascular y en el corazón
- Como consecuencia se reduce la frecuencia y la presión arterial sistólica y diastólica.
- Efecto inotrópico negativo, reduce el gasto cardíaco tanto en reposo como durante el ejercicio
- Efecto cronotrópico negativo, reduce la frecuencia cardiaca
- Bloquea los receptores beta de la superficie de las células yuxtaglomerulares reduciendo la secreción de renina, disminuyendo la presión arterial.
- Puede reducir los síntomas periféricos de la ansiedad de tipo somático, como las palpitaciones o el temor debido al bloqueo de los receptores beta-2 periféricos.

INTERACCIONES DEL PROPRANOLOL

Interacciones positivas

- Aumenta su efecto sobre la presión arterial con otros antihipertensivos, alcohol, antidepresivos tricíclicos, IMAO, ansiolíticos e hipnóticos, dopaminérgicos como L-dopa y baclofeno.

Interacciones negativas

- Hipertensión de rebote con clonidina.
- Vasoconstricción periférica con ergotamina.
- Antagonizan su acción antihipertensiva: esteroides, AINEs y estrógenos.
- Con nifedipina y verapamilo: hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.
- Con diltiazem crece el riesgo de provocar bloqueo AV.
- Antiarrítmicos: inducen bradicardia, depresión miocárdica y bloqueo AV.
- Antidiabéticos: enmascara signos de hipoglucemia y potencia los efectos hipoglucemiantes de la insulina.
- Antagoniza la acción de la teofilina y los beta-agonistas.
- Aumenta riesgo de toxicidad por bupivacaína y lidocaína.
- Eleva concentraciones plasmáticas de rizatriptan.
- Antagoniza los efectos de la neostigmina y piridostigmina e incrementa las acciones de los relajantes musculares.
- Elevan concentraciones séricas: cimetidina, propafenona, fluoxetina y clorpromazina.
- Acelera el metabolismo de Rifampicina
- Aumenta la presión arterial: epinefrina, norepinefrina y dobutamina.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL PROPRANOLOL

Efectos Adversos

- Frecuentes: broncoespasmo, insuficiencia cardíaca, trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardia excesiva, trastornos gastrointestinales, insomnio, pesadillas, confusión, depresión.
- Ocasionales: vasoconstricción periférica (agrava la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud), hipoglucemia o hiperglucemia, alopecia, mareos, hipotensión postural.
- Raras: trombocitopenia, púrpura, reacciones cutáneas, exacerbación de psoriasis, trastornos visuales, psicosis, alucinaciones, síndrome óculo-muco-cutáneo.

Contraindicaciones

- Insuficiencia cardíaca no controlada
- Asma bronquial
- EPOC
- BAV 2do y 3er grado
- Angina de Prinzmetal
- Shock cardiogénico
- IC descompensada
- Bradicardia intensa
- Acidosis metabólica
- Enfermedad arterial periférica severa
- Feocromocitoma (con un alfa- bloqueador)
- Hipersensibilidad conocida a la droga

BSNA

P

BB

CLAVES DEL PROPRANOLOL

- Bloqueante competitivo no específico de los receptores beta, sin actividad simpáticomimética intrínseca.

- Puede ser útil en el tratamiento de la angina estable por sus efectos cronotrópicos negativos: reduce la demanda de oxígeno por parte del miocardio, aumentando la resistencia al ejercicio y reduciendo la frecuencia de las crisis anginosas y de los requerimientos de nitratos.

- Mejoraría el suministro de oxígeno a los tejidos al disminuir la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno, e interferiría con el flujo de iones calcio que participan en la agregación plaquetaria.

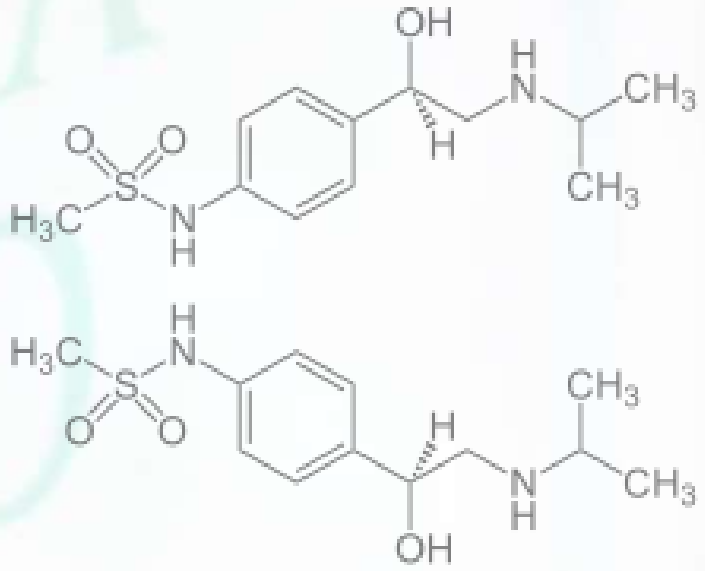
- OTROS USOS: temblor esencial o parkinsoniano, trastorno de ansiedad generalizado, profilaxis de migraña, várices, hipertensión portal, hipertiroidismo (crisis).

SOTALOL

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DEL SOTALOL

- Agente bloquante β-adrenérgico, hidrófilo y no selectivo
- No tiene actividad simpáticomimética intrínseca o actividad estabilizadora de membrana.
- Prolonga la duración potencial de acción y aumenta la refractariedad tejido cardíaco.
- Si la línea de base del QTc excede 450 mseg o CrCl < 40 ml/min, está contraindicado.
- Si el intervalo QT se prolonga a ≥ 500 ms, la dosis debe disminuirse o suspenderse el tratamiento.
- Dosis inicial 80 mg al día, que pueden ser administrados en una sola dosis, o dos de 40 mg cada una, no se deben superar los 320 mg por día totales.



BSNA

S

BB

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL SOTALOL

- Se administra por vía oral.
- La biodisponibilidad es casi del 100%.
- Los alimentos y leche reducen la velocidad y grado de absorción en aproximadamente un 20%.
- El inicio de acción tras la administración oral se presenta en aproximadamente 1 hora con máximos entre 2,5 a 4 horas.
- Tiene una baja solubilidad en lípidos y no cruza la barrera hematoencefálica.
- No parece unirse a las proteínas plasmáticas.
- No parece haber una correlación entre las concentraciones séricas pico y los efectos máximos sobre la frecuencia cardíaca.
- No se metaboliza y se excreta principalmente por los riñones.
- La semi-vida plasmática en pacientes con función renal normal es de entre 8-17 horas.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
100	75
Unión a proteínas en plasma (%)	**Clearance (ml/min/kg)**
<1	>60
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
0,7-1,3	8-17
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	
2,5-4	

BSNA

S

BB

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DEL SOTALOL

- Es una mezcla racémica de isómeros: el isómero levógiro tiene toda la actividad β-bloqueante (antiarrítmico Clase II), y el isómero dextrógiro posee la actividad antiarrítmica de Clase III.
- El isómero dextrógiro es un agente hidrofílico bloqueante de receptores β-adrenérgicos no selectivo, carente de actividad simpaticomimética intrínseca y de actividad estabilizadora de membrana.
- No tiene efecto conocido sobre la velocidad ascendente y por consiguiente no tiene efecto sobre la fase de despolarización.
- Prolonga uniformemente la duración del potencial de acción en tejidos cardíacos ya que retrasa la fase de repolarización (prolongación de los periodos refractarios efectivos de las rutas accesorias auricular y ventricular)
- Las propiedades de Clase II y III se pueden reflejar en el electrocardiograma de superficie mediante una prolongación de los intervalos PR, QT Y QTc sin alteraciones significativas en la duración del QRS.
- Los efectos de Clase III generalmente se observan con dosis diarias >160 mg.
- Su actividad bloqueante de receptores β -adrenérgicos produce una reducción de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo) y una reducción limitada de la contractilidad (efecto inotrópico negativo).
- Estas modificaciones cardíacas reducen el consumo miocárdico de oxígeno y el trabajo cardíaco.
- Inhibe la liberación de renina produciendo una gradual pero significativa reducción de las presiones sanguíneas.
- Con una dosis única diaria se mantiene el control de la presión sanguínea durante casi 24 horas.

INTERACCIONES DEL SOTALOL

Interacciones negativas

- Período refractario prolongado con: disopiramida, quinidina, procainamida, amiodarona, bepridil.
- Riesgo de torsade pointes aumentado con: vincamina, fenoxedil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, diuréticos eliminadores de potasio, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, terfenadina, astemizol,
- Riesgo de hipokalemia con: amfotericina B (IV), costicosteroides (administración sistémica), algunos laxantes. Efectos aditivos con: otros agentes beta-bloqueantes.
- Potencia HTA de rebote de: clonidina.
- Reducción excesiva del tono nervioso simpático con: reserpina, guanetidina, alfametildopa.
- Modifica concentraciones de glucosa en diabéticos tratados con: insulina, antidiabéticos orales.
- Prolonga bloqueo neuromuscular de: tubocurarina.
- Niveles elevados falsos de metanefrina urinaria

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL SOTALOL

Efectos Adversos

• Cardiovasculares: bradicardia sinusal, trastornos de la conducción AV, dolor torácico, palpitaciones, anormalidades en el ECG, hipotensión, síncope, fallo cardiaco, Síndrome de Raynaud; agravación de claudicación intermitente preexistente

• Respiratorios: bronconconstricción, disnea

• Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia

• Psiquiátricos: depresión, ansiedad

• SNC: mareos, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, parestesia, fatiga, astenia, alteraciones de la función sexual

• Otros: trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, psoriasis, exantema, rash, prurito, fotosensibilidad, diaforesis, alteraciones de la función sexual, calambres musculares, artralgia, mialgia

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al fármaco,
- Síndrome de QT prolongado,
- Torsada de Pointes.
- Hipersensibilidad conocida a la droga

CLAVES DEL SOTALOL

- Aunque se obtiene un importante bloqueo beta con dosis orales de tan solo 25 mg, los efectos significativos de Clase III se ven sólo con dosis diarias ≥ 160 mg.
- La actividad beta-bloqueante del fármaco aumenta la longitud del ciclo sinusal, disminuye la conducción AV, y aumenta la refractariedad AV nodal.
- La actividad antiarrítmica es ejercida por una combinación de actividades de Clase II y de Clase III, que alargan la repolarización o la fase de meseta del potencial de acción.
- Se utiliza en el tratamiento de arritmias auriculares o ventriculares potencialmente mortales, incluyendo taquicardia ventricular sostenida.
- No debe utilizarse para las arritmias leves porque se sabe que es proarrítmico, con un mayor riesgo de torsade de pointes.
- En estudios comparativos, sotalol ha demostrado ser más eficaz en la prevención de arritmias recurrentes que varios otros medicamentos. De este modo, podría beneficiar a los pacientes en los que otros tratamientos han fallado.
- No se ha determinado si la tasa de supervivencia se mejora con el uso de sotalol sobre el uso de un desfibrilador implantado solo

FICHERO

Bloqueantes Centrales

GENERALIDADES		
ALFA METILDOPA	CLONIDINA	RILMENIDINA

GENERALIDADES DE LOS BLOQUEANTES CENTRALES

- Actúan sobre receptores alfa 2 adrenérgicos en tallo encefálico.
- A su vez pueden interactuar cobre receptores imidazolínicos (Clonidina).
- En el caso de la metil dopa actúa por medio de un metabolito intermedio (alfa metil Noradrenalina)
- El resultado es la disminución de las eferencias del sistema nervioso central (SNC)
- No tienen comprobados beneficios sobre eventos cardiovasculares
- Presentan en su mayoría una alta biodisponibilidad oral.
- Se eliminan en forma inalterada por orina o conjugados por orina
- Actúan sobre el SNC, generando sedación, hipotensión y bradicardia
- Interactúan otros hipotensores y con sedantes potenciando su acción

ALFA METILDOPA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DE ALFA METIL DOPA

• La metildopa es una medicación que disminuye la presión arterial por medio de acción en el sistema nervioso central (SNC)

• Profármaco que ejerce su efecto antihipertensivo por un metabolito activo.

• La metildopa se metaboliza por la descarboxilasa de aminoácido L-aromático en neuronas adrenérgicas hacia α -metildopamina, que luego se convierte en una metilnoradrenalina α .

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE ALFA METILDOPA

• Dado que la metildopa es un profármaco que se metaboliza en el cerebro en su forma activa, su concentración plasmática tiene una importancia relativa.

• Por vía oral, dicho fármaco se absorbe mediante un transportador aminoácido activo.
El fármaco se distribuye a un volumen al parecer relativamente pequeño (0.4 L/kg) y se elimina con una semivida de unas 2 hs.

• Los individuos con insuficiencia renal
son más sensibles al efecto antihipertensor de la metildopa, no se sabe si es por un tema de excreción disminuida o que aumenta la concentración en el sistema nervioso central (SNC).

• Se desconoce si esto se debe a alteración de la excreción del fármaco o a incremento del transporte hacia el SNC.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
50	25
Unión a proteínas en plasma (%)	**Clearance (ml/min/kg)**
<20	130
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
0,4	2
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	
2-3	

BSNA

AMD

CEN

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE ALFA METILDOPA

- La metildopa reduce la resistencia vascular sin causar gran cambio del gasto cardiaco.
- La metilnoradrenalina α actúa en el SNC para inhibir los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico.
- Probablemente, la metilnoradrenalina actúa como un agonista en receptores adrenérgicos α 2 en el tallo encefálico, atenuando la liberación de Norepinefrina y reduciendo en consecuencia la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico.
- La dosis usual inicial para adultos es 250 mg 2 a 3 veces al día y la de mantenimiento 500mg 2 a 4 veces por día; no se recomiendan más de 3g/día.
- La metildopa se ha empleado para el tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo, no encontrándose evidencia clínica de que causara anomalías fetales o afectara al recién nacido.
- La metildopa atraviesa la barrera placentaria y aparece en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna.
- En puerperio no sería recomendado por depresión puerperal

INTERACCIONES DE ALFA METILDOPA

Interacciones

Potenciación de efecto hipotensor	Diuréticos, vasodilatadores, bloqueadores beta, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina).
Hipotensión durante la anestesia	dosis reducidas de anestésicos cuando están bajo tratamiento con alfa metildopa.
Hipertensión durante la diálisis	La metildopa se elimina por este procedimiento

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE ALFA METILDOPA

Efectos Adversos

SNC	Sedación Reducción de la Libido Parkinsonismo Hiperprolactinemia (ginecomastia y galactorrea)
Neuropsiquiatrícas	Depresión
Cardiovasculares	Bradicardia severa, pausas sinusales en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal. Hipersensibilidad del seno carotideo Hipotensión ortostática Empeoramiento de angina de pecho Ganancia de peso y edemas
Gastrointestinales	Glositis o “lengua negra” Hepatitis tóxica (Hepatitis inducida por alfa metildopa) Sequedad de boca Distensión abdominal Estreñimiento, flatulencia y diarrea Pancreatitis e inflamación de las glándulas salivares
Hematológico	Anemia Hemolítica

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo de la droga
- Enfermedad hepática aguda como cirrosis activa
- Desórdenes hepáticos previos asociados a terapia con metildopa
- Terapia con inhibidores de IMAO en curso
- Feocromocitoma

BSNA

AMD

CEN

CLAVES DE ALFA METILDOPA

- Es un fármaco hipotensor que actúa en el SNC.
- Es un profármaco que se metaboliza para poder actuar y generar efectos.
- Dado que la metildopa es un profármaco que se metaboliza en el cerebro en su forma activa, su concentración plasmática tiene una importancia relativa.
- La metildopa se ha empleado para el tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo, no encontrándose evidencia clínica de que causara anomalías fetales o afectara al recién nacido.
- La metildopa atraviesa la barrera placentaria y aparece en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna. En puerperio no sería recomendado por depresión puerperal.

CLONIDINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DE LA CLONIDINA

- La clonidina, una imidazolina sintetizada en la década del 60 con la finalidad de producir vasoconstricción.
- Al ser estudiado en ensayos como descongestivo nasal se observó que producía hipotensión, sedación y bradicardia.
- Es el alfa 2-agonista arquetípico de este tipo de compuestos.
- Sus funciones están mediadas por receptores alfa2-adrenérgicos presinápticos y postsinápticos.
- Se utiliza como antihipertensivo de acción central, coadyuvante en anestesia regional y como sedo-analgésico para el control del dolor y coadyuvante de la terapia con opiáceos en el tratamiento del dolor.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA CLONIDINA

- La concentración plasmática máxima y el efecto mayor de hipotensión arterial se observan 1 a 3 h después de administrar una dosis oral.
- 50 % se metaboliza en hígado.
- La semivida del fármaco varía entre 6 y 24 h, con un promedio de unas 12 h.
- Atraviesa la barrera hematoencefálica, así como la barrera placentaria.
- Casi 50% de la dosis administrada se puede recuperar sin cambios en la orina.
- El parche de liberación transdérmica permite la administración sostenida de Clonidina, siendo un sustitutivo al tratamiento por vía oral.
- El fármaco se libera a una velocidad más o menos constante requiriéndose tres a cuatro días, para alcanzar el equilibrio dinámico.
- La vida media de la droga puede prolongarse hasta 48 horas con Insuficiencia renal.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
100	50-70
Unión a proteínas en plasma (%)	**Clearance (ml/min/kg)**
30-40	1,8-4,7
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
2,09	6-24
Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)	
1,3	

BSNA

CLN

CEN

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LA CLONIDINA

• Los principales efectos farmacológicos de la Clonidina consisten en cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, aunque el fármaco tiene otras acciones importantes.

• La administración parenteral produce vasoconstricción (a través de receptores alfa post sinápticos {PS}), situación que no suele observarse cuando se utiliza la vía oral.

• La afinidad por los receptores alfa PS, es alta, pero esta droga es un agonista parcial, con eficacia baja sobre los mismos.

• Disminución de la resistencia periférica, resistencia vascular renal, frecuencia cardiaca y presión arterial.

• Disminución inicial del volumen minuto.

• El flujo hemático renal y el índice de filtración glomerular se mantienen esencialmente inalterados.

• La Clonidina genera la estimulación de los receptores adrenérgicos α2 en el tubo digestivo puede incrementar la absorción de cloruro de sodio y líquidos e inhibir la secreción de bicarbonato, mejorando la diarrea en algunos pacientes diabéticos con neuropatía autonómica.

• Inhibición de la substancia P, actuando sobre neuronas nociceptivas. 1) Utilizado en neuralgias post herpéticas y 2) Beneficios potenciales, en la anestesia incluyendo la sedación y la ansiólisis preoperatoria, acción secante de secreciones, y analgesia.

INTERACCIONES DE LA CLONIDINA

Interacciones negativas

Potenciación de efecto hipotensor	Diuréticos, vasodilatadores, bloqueadores beta, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina)
Alteraciones del ritmo (Bradicardia)	Bloqueadores beta o glucósidos de la digital,
Alteración de la regulación ortostática	Antidepresivos tricíclicos o neurolépticos con propiedades bloqueadoras alfa.
Potenciación de efectos en el SNC	Alcohol Depresores del SNC
Reducción del efecto hipotensor	AINES (Elevan la PA y retienen agua y sodio)
Anulación del efecto hipotensor de la Clonidina	Fármacos con propiedades bloqueadoras alfa2, tales como la fentolamina o tolazolina.

EFECTOS ADVERSOS DE LA CLONIDINA

Trastornos endocrinos	Raras: ginecomastia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: depresión, trastornos del sueño, sedación Poco frecuentes: delirios, alucinaciones, pesadillas Frecuencia no conocida: estado confusional, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: mareo, sedación Frecuentes: cefalea Poco frecuentes: parestesia Trastornos oculares Raras: lagrimeo reducido Frecuencia no conocida: trastornos de la acomodación
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes: bradicardia sinusal Raras: bloqueo aurículo ventricular Frecuencia no conocida: bradiarritmia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipotensión ortostatica Poco frecuentes: fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente: sequedad de boca Frecuentes: estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor en la glándula salival Raras: pseudoobstrucción de colon
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: prurito, erupción, urticaria, dermatitis de contacto (sistema transdermico) Raras: alopecia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: fatiga Poco frecuentes: malestar
Exploraciones complementarias	Raras: aumento de la glucemia

CLAVES DE LA CLONIDINA

- Se recomienda empezar el tratamiento con 1 comprimido 0,150 mg por la noche y a los 10-15 días 1 cada 12 horas .
- La dosis puede aumentarse después de un período de 2-4 semanas hasta conseguir la respuesta deseada, con preferencia en la toma nocturna.
- En casos de hipertensión grave podría ser necesario un nuevo aumento de cada toma hasta 0,3 mg (2 comprimidos); esta dosis puede repetirse hasta cuatro veces al día (1,2 mg = 8 comprimidos).
- Tras la interrupción súbita de este medicamento después de un tratamiento prolongado con dosis elevadas, se ha notificado inquietud, palpitaciones, elevación rápida de la presión arterial, nerviosismo, temblor, cefaleas o náuseas.
- Al interrumpir un tratamiento con Clonidina, el médico debe reducir gradualmente la dosis en el plazo de 2-4 días.
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección. Pacientes con bradiarritmia grave como consecuencia de síndrome del nódulo sinusal o de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.

RILMENIDINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

GENERALIDADES DE LA RILMENIDINA

- Fármaco Antihipertensivo.
- Actúa simultáneamente sobre los centros vasomotores bulbares y el sistema periférico.
- Posee una mayor selectividad hacia los receptores de imidazolinas que hacia los alfa-2-adrenoreceptores cerebrales.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA RILMENIDINA

- En pacientes de más de 70 años de edad ,se prolonga la vida media de la droga a 12 horas .
- En el paciente insuficiente hepático: la vida media es de 11 horas.
- En el paciente insuficiente renal: Se observa un enlentecimiento de la eliminación, proporcional al grado de la insuficiencia renal.
- En los pacientes con insuficiencia renal severa (Clearence de la creatinina inferior a 15 ml/min), la vida media de eliminación es de unas 35 horas.

Biodisponibilidad oral (%)	Excreción urinaria (%)
100	65
Unión a proteínas en plasma (%)	**Tiempo al pico de concentración plasmática (horas)**
<10	1,3-2
Volumen de distribución (L/Kg)	**Vida media (horas)**
5	8

BSNA

RIL

CEN

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LA RILMENIDINA

- Tiene una mayor selectividad hacia los receptores de "imidazolinas" que hacia los alfa-2 adrenoreceptores cerebrales, lo que la distingue de los alfa-2 agonistas de referencia .
- La Rilmenidina no modifica la reacción de alerta; la incidencia de los efectos colaterales (somnolencia, sequedad de boca, estreñimiento) no difiere con respecto al placebo.
- En dosis terapéuticas no modifica la función sistólica, no provoca retención salina y no altera el equilibrio metabólico.
- Disminuye las resistencias periféricas totales sin modificar el volumen sistólico.
- Los índices de contractilidad y los tiempos de conducción electrofisiológicos no están modificados.
- Respeta la adaptación a los cambios del ortostatismo, y su vez no modifica la adaptación fisiológica de la frecuencia cardíaca al esfuerzo.
- No provoca variación del flujo plasmático renal , ni de la filtración glomerular ni de la fracción de filtración y no modifica la función renal.
- Respeta la glucorregulación, incluidos los diabéticos insulinodependientes (IDP) o no IDP, y no modifica los parámetros del metabolismo lipídico.

INTERACCIONES DE LA RILMENIDINA

Alcohol	**Incremento del efecto sedativo**	**Evitar la ingestión de bebidas alcohólicas**
Betabloqueantes	**Disminución del tono simpático y efecto vasodilatador de los antihipertensivos centrales.**	**Perjudicial en caso de insuficiencia cardíaca tratada con betabloqueantes y vasodilatadores**
Betabloqueantes (excepto el esmolol)	**Aumento marcado de la presión arterial en caso de cese abrupto del tratamiento con el antihipertensivo central**	**Evitar la interrupción brusca del tratamiento**
Alfabloqueantes destinados a uso urológico:alfuzosina, doxazosina, prazosina, silodosina, tamsulosina, terazosina.	**Aumento del efecto hipotensor. Riesgo aumentado de hipotensión ortostática.**	**Ajustar dosificación**
Antihipertensivos Alfabloqueantes	**Aumento del efecto hipotensor.**	**Riesgo aumentado de hipotensión ortostática mayor**
Otros medicamentos sedantes: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos aparte de las benzodiacepinas (por ejemplo, meprobamato), hipnóticos, antidepresores sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensores centrales, baclofeno y 5 talidomida.	**Aumento de la depresión central**	**Evaluar conducción de vehículos- Ajuste de dosis**

BSNA

RIL

CEN

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE RILMENIDINA

Efectos Adversos

Prurito
Erupción

Calambres musculares

Disfunción sexual

Astenia
Fatiga
Edemas

Ansiedad
Depresión
Insomnio

Somnolencia
Cefalea
Vértigo

Palpitaciones
Bradicardia

Frío en las extremidades
Sofocos
Hipotensión ortostática

Gastralgias
Boca seca
Diarrea
Estreñimiento
Náuseas

Contraindicaciones

- Estados depresivos graves.
- Insuficiencia renal severa (clearence de creatinina < 15 ml min/1.73 m2).
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

BSNA

RIL

CEN

CLAVES DE RILMENIDINA

- La posología recomendada es de 1 comprimido por día de 1 mg, en una sola toma diaria, preferentemente por la mañana.
- En caso de respuesta insuficiente al cabo de un mes de tratamiento, se puede aumentar a 2 comprimidos diarios en 2 tomas (1 comprimido por la mañana y otro por la noche), antes de las comidas.
- En pacientes con insuficiencia renal, con un clearence de creatinina superior a 15 ml/min, no hay modificación de la posología, salvo criterio médico.
- El tratamiento que se debe mantener a largo plazo, es fundamental el control y vigilancia médica.
- No debe suspenderse el tratamiento en forma brusca.
- En pacientes con ACV o IAM reciente se recomienda la utilización con precaución.
- Utilización cuidadosa en pacientes con bradicardia (Síndrome del nódulo sinusal, bloqueo AV).
- Se desaconseja la ingesta de alcohol.
- Se desaconseja la utilización de beta bloqueantes utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca.
- No se recomienda el uso en pacientes con intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa, o síndrome de mala absorción de glucosa o galactosa.

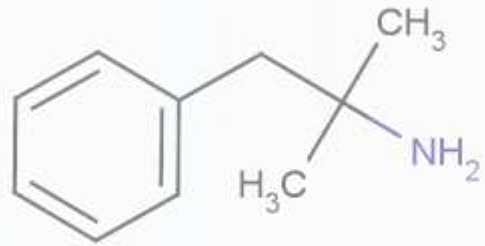
FICHERO

Módulo V - Fentermina

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CONTRAINDICACIONES
CLAVES	

Generalidades de la FENTERMINA

- La fentermina es una amina simpaticomimética con actividad farmacológica similar a las anfetaminas (d- y d/l anfetamina).
- Los fármacos de esta clase utilizados en la obesidad se conocen comúnmente como "anorexígenos“.
- No se ha establecido que la cuál es la acción predominante de estos medicamentos en el tratamiento sobre la obesidad (supresión del apetito, acciones del sistema nervioso central o los efectos metabólicos).
- Indicada como un adjunto a corto plazo (algunas semanas) en un régimen de reducción de peso basado en el ejercicio, modificación de la conducta y restricción calórica, en el tratamiento de la obesidad exógena, para los pacientes con un índice de masa corporal inicial ≥ 30 kg/m2 , o ≥ 27 kg/m2 en presencia de otros factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión controlada, diabetes, hiperlipidemia).



F

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la FENTERMINA

- Es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal.
- La concentración plasmática máxima se obtiene entre 1-3 horas y la absorción completa es entre las 4-6 horas
- El volumen de distribución es de 5l/kg de peso corporal
- La vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas.
- Se metaboliza en hígado (metabolitos activos)
- Lipofílica, y atraviesa la barrera hematoencefálica
- Se concentra en riñón, pulmón, cerebro y líquido cefalorraquídeo
- Se elimina por vía renal, una parte sin modificación y otra como metabolitos dependiendo de la acidez o alcalinidad de la orina

Propiedades FARMACODINÁMICAS de la FENTERMINA

- El clorhidrato de fentermina es un agente simpaticomimético psicoestimulante y con una acción anorexígena similar a las anfetaminas, pero teniendo la ventaja de no presentar el efecto de éstas.
- Actúa principalmente a nivel del sistema nervioso central, sobre todo en los centros hipotalámicos de la saciedad y apetito
- No causa adicción
- Dosis: Una cápsula de 15 o 30 mg al día, a la hora del desayuno.
- La duración del tratamiento es de cuatro a seis semanas y no debe exceder dos meses de administración continua.
- Tratamientos subsecuentes requieren de períodos de descanso (sin droga) de cuatro meses.

Interacciones de la FENTERMINA

- El alcohol puede aumentar los efectos colaterales sobre el Sistema Nervioso Central, tales como vértigo, mareos y confusión, por lo que NO debe utilizarse junto con éste.
- Fenfluramina o desfenfluramina asociada puede producir hipertensión pulmonar primaria severa o trastornos vasculares cardiacos serios
- Simpaticomiméticos potencian su efecto especialmente, pseudoefedrina o fenilefrina
- Alcalinizantes: disminuyen la excreción y prolongan su efecto.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) podrían causar crisis hipertensivas
- Procarbazina
- Sibutramina
- ISRS, tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina
- Estimulantes, tales como dexmetilfenidato, metilfenidato o modafinil
- Venlafaxina
- Fármacos bloqueadores neuroadrenérgicos: La fentermina puede disminuir el efecto hipotensor de los fármacos bloqueadores neuroadrenérgicos

Precauciones y advertencias de la FENTERMINA

- Precaución en pacientes con hipertensión leve.
- En pacientes diabéticos que reciben fentermina puede variar la respuesta a la insulina o a los fármacos hipoglucemiantes orales.
- Puede afectar la habilidad de llevar a cabo actividades que requieren atención como conducir u operar máquinas.
- No se recomienda la coadministración con otras drogas para reducción de peso.
- Puede ser administrada con precaución en pacientes con anorexia, insomnio, función renal deteriorada, personalidad inestable.
- Se han informado trastornos valvulares cardiacos serios cuando estuvo asociado a fenfluramina, pero no se han reportado casos con el uso solo de fentermina.
- Se documentaron casos de hipertensión pulmonar primaria severa y hasta fatal en pacientes que han recibido fentermina en combinación con fenfluramina y/o desfenfluramina. En casos muy raros se ha presentado hipertensión pulmonar con el uso de fentermina sola.

Contraindicaciones de la FENTERMINA

- Hipertensión arterial pulmonar.
- Hipertensión arterial moderada a severa.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Trastornos cardiacos severos.
- Hipersensibilidad conocida a drogas simpaticomiméticas.
- Hipertiroidismo.
- Estados de excitación o historia de desórdenes psiquiátricos.
- Desórdenes extrapiramidales.
- Glaucoma.
- Historia de abuso o dependencia de drogas o alcohol.
- Tratamiento simultáneo con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) o dentro de 14 días siguientes a su administración.
- Embarazo y lactancia.

Claves de la FENTERMINA

- Fármaco anorexígeno de actividad farmacológica similar a las anfetaminas.
- Indicado para la obesidad exógena por un corto período de tiempo (cuatro a seis semanas), con un tiempo de descanso de cuatro meses para iniciar tratamientos subsiguientes.
- Actúa a nivel del SNC en los centros hipotalámicos de la saciedad y apetito.
- La vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas.
- Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal, en forma inalterada o como metabolitos dependiendo la alcalinidad o acidez de la orina.
- Presenta una amplia gama de efectos adversos (Hipertensión arterial, excitación psicomotriz, somnolencia , agranulocitosis)
- Interactúa con el alcohol, con otras drogas anorexígenas, con IMAO, con velafaxina y recaptadores de la serotonina.
- No debe ser administrada con otros anorexígenos (fenfluramina y/o desfenfluramina) por riesgo de producir hipertensión pulmonar.
- No debe indicarse en pacientes con HTA severa, hipertensión pulmonar, hipertiroidismo, trastornos extrapiramidales, cardiopatías severas, glaucoma.

FICHERO

Módulo VI – Bupropión - Naltrexona

BUPROPION	NALTREXONA

BUPROPION

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CONTRAINDICACIONES
CLAVES	

Generalidades del Bupropión

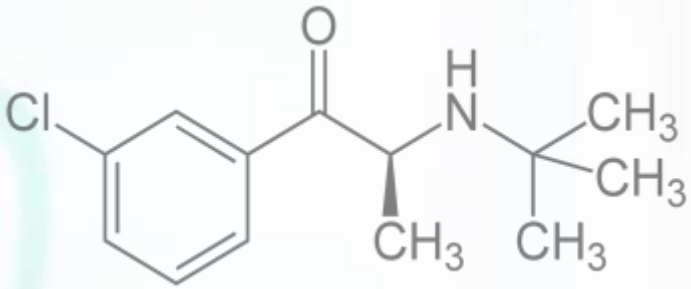
- El bupropión es un inhibidor selectivo débil de la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina
- Se utiliza combinado con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina para obtener mayor respuesta antidepresiva
- Está indicado para el tratamiento de depresión, la prevención de trastorno depresivo estacional y como medida terapéutica para dejar de fumar.
- Puede mejorar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) así como también ha sido probado para la disminución del peso y el dolor neuropático

B-N

B

Propiedades FARMACOCINÉTICAS y FARMACODINAMICAS del BUPROPION

- Vías de administración: vía oral
- Absorción: Gastrointestinal. No se ve modificado por ingesta de alimentos.
- Concentración plasmática máxima:
  - 1.5 horas (bupropión regular)
  - 3 horas (liberación prolongada)
- Vida Media de Eliminación
  - 14 horas (Regular)
  - 21 horas (Liberación prolongada)
- Metabolismo: Hepático.
  - Formación de múltiples metabolitos activos. Metabolito de mayor importancia: Hidroxibupropión (vía CYP2B6, Citocromo P450)
- Eliminación: Mayor porcentaje renal y un porcentaje menor por heces



B-N

B

Interacciones del BUPROPION

- Aumenta el efecto
  - antidepresivos (p. ej.. desipramina, imipramina),
  - antipsicóticos (p. ej.. risperidona, tioridazina),
  - β bloqueantes (p. ej.. metoprolol)
  - ISRS
  - antiarrítmicos (p. ej.. propafenona, flecainida).
- Disminuye el efecto → Tamoxifeno.
- Efecto inhibido
  - Sustancias Inductoras del metabolismo hepático (p. ej. carbamazepina, fenitoína).
- Efecto aumentado
  - Sustancias Inhibidoras del metabolismo hepático (p. ej.. valproato)
- Mayor incidencia de reacciones adversas
  - Al administrar en conjunto con amantadina o levodopa.
- Disminuye los niveles de → Digoxina.
  - Tras la interrupción del tratamiento con bupropión, pueden aumentar los niveles de digoxina, monitorización para evitar la posible toxicidad por digoxina.

B-N

B

Precauciones y advertencias del BUPROPION

- No se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con bupropión y cuando el resto de tratamientos alternativos no sean una opción.
- No debe ser utilizado durante la lactancia debido a que el fármaco se excreta en la leche materna y puede producir reacciones adversas como convulsiones en los lactantes.
    - Concentraciones máximas de bupropión en la leche materna: 2 horas post administración oral.
- Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas o renales debido a la acumulación de metabolitos activos.
- Presenta riesgo de episodio psicótico y maníaco en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica o trastorno bipolar.
- Se debe utilizar con precaución en pacientes con historia de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Puede inducir un aumento de la frecuencia cardíaca o un aumento de la presión arterial.

B-N

B

Contraindicaciones del BUPROPION

- Pacientes con historia de hipersensibilidad al bupropión o luego de una reacción adversa severa.
- Trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones
- Tumor del SNC.
- Proceso de deshabituación brusca del alcohol o discontinuación de cualquier sustancia asociada con riesgo de convulsiones (en particular, benzodiazepinas)
- Uso concomitante con IMAO
  - Se recomienda esperar por lo menos 14 días desde la interrupción del IMAO y el inicio del tratamiento con Bupropión

Claves del BUPROPION

- Uso en obesidad a dosis de 90 mg de liberación prolongada, junto a Naltrexona (hasta 4 dosis diarias a alcanzar a la 4ta semana).
- Se utiliza combinado con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina para obtener mayor respuesta antidepresiva
- Usado para el cese tabáquico
- Genera mejoría de síntomas por ADHD
- Disminuye el umbral convulsivo, es por eso que esta contraindicado en pacientes epilépticos, al igual que en tumores del SNC y durante el tratamiento de la deshabituación de alcohol.
- Evitar durante el embarazo y la lactancia

B-N

B

NALTREXONA

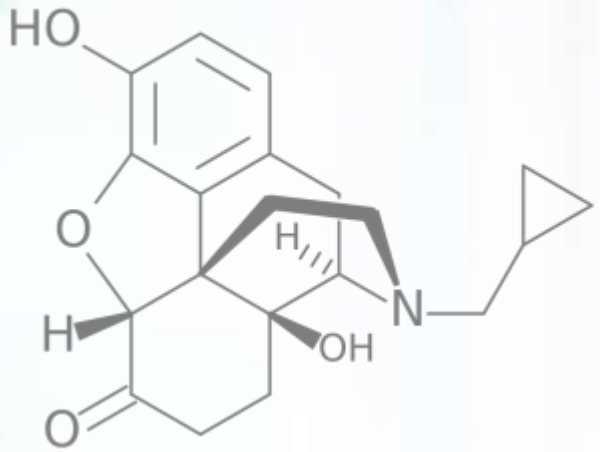
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CONTRAINDICACIONES
CLAVES	

Generalidades de la Naltrexona

- La Naltrexona es un antagonista opiáceo que actúa por competición selectiva con los receptores μ localizados en los SNC y periférico, antagonizando las acciones de los opiáceos de administración exógena.
- Esta estructuralmente relacionado con la naloxona, pero mucho más eficaz por vía oral ya que sufre poco efecto de primer paso hepático.
- Es un fármaco utilizado también para deshabituación de alcohol u opiáceos, como también en la sobredosis de estos últimos

Propiedades FARMACOCINÉTICAS y FARMACODINAMICAS de la NALTREXONA

- Vías de administración: Oral, Intramuscular, Endovenoso
- Absorción: Gastrointestinal. Preferentemente con las comidas
- Concentración plasmática máxima: 1-2 horas
  - Oral: 60 minutos
  - IM: 2 horas con segundo pico a los 2 días
- Volumen de distribución: 1350 L
- Vida Media de Eliminación
  - Oral: 13 horas
  - Endovenoso: 5-10 días



- Metabolismo: Hepático. Formación de metabolitos activos: 6-β- Naltrexol
- Atraviesa placenta y leche materna
- Eliminación: Principalmente urinaria, mayoritariamente en forma de metabolitos y un porcentaje menor sin metabolizar

B-N

N

Interacciones de la NALTREXONA

- Los pacientes que están tomando naltrexona pueden no beneficiarse de medicamentos que contengan opiáceos, tales como preparaciones para el resfriado o la tos, antidiarreicos y analgésicos opiáceos.
- Debe advertirse a los pacientes que ante un intento de anular el bloqueo administrando dosis altas de opiáceos, se puede ocasionar una intoxicación opiácea aguda, posiblemente fatal.
- En una situación de emergencia en la que se requiera analgesia opiácea, pueden ser necesarias dosis más elevadas de estas sustancias para controlar el dolor. El paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado si existen pruebas de depresión respiratoria u otros síntomas y signos adversos.
- No se recomienda su uso con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.
- Se han comunicado somnolencia y astenia después de la administración de naltrexona y tioridacina.

Precauciones y advertencias de la NALTREXONA

- Sobredosis accidental por opioides: Pacientes que utilizan naltrexona pueden responder a dosis menores de opioides que las usadas previamente, predisponiendo así a una posible intoxicación por los mismos.
- Síndrome de abstinencia: Puede precipitar los síntomas de síndrome de agudo de abstinencia en usuarios de opioides, incluyendo dolor, hipertensión, sudoración, agitación e irritabilidad.
- Neumonía eosinofílica: A tener en cuenta en pacientes en tratamiento que comienzan a presentar hipoxia progresiva y disnea
- Daño Hepático
- Reacciones de Hipersensibilidad: Urticaria, angioedema, anafilaxis.
- Depresión / Pensamiento Suicida

Contraindicaciones de la NALTREXONA

- Hipersensibilidad a la Naltrexona
- Uso actual de Opioides o analgésicos opioides
- Síndrome agudo de abstinencia

Claves de la NALTREXONA

- Uso en obesidad a dosis de 8 mg de liberación prolongada, asociada a Bupropion (hasta 4 dosis diarias a alcanzar a la 4ta semana).
- Antagonista opiáceo puro, es decir que no ejerce acción agonista.
- Mas potente que la naloxona.
- Útil en el tratamiento de droga-dependencia, ya que reduce el deseo compulsivo de consumo.
- En pacientes alcohólicos, la naltrexona debe utilizarse con mucha precaución o incluso evitarse si existe una afección hepática concomitante.
- Droga C en embarazo, y hay que evitar durante la lactancia.
- Afecta la capacidad de conducir.

B-N

N

FICHERO

Módulo VII – Orlistat - Liraglutide

ORLISTAT	LIRAGLUTIDE

ORLISTAT

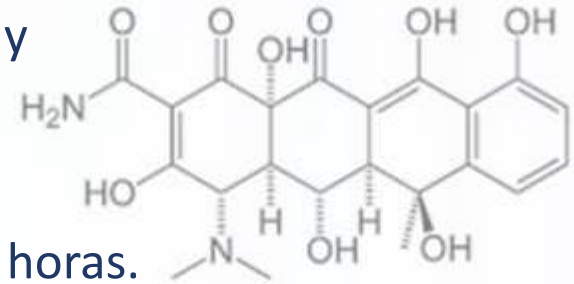
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARAMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades del ORLISTAT

- El orlistat produce una pérdida de peso mediante la inhibición de la absorción de nutrientes.
- Actúa inhibiendo la acción de las lipasas gástrica y pancreática evitando la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta.
- Produce una reducción de la absorción de las grasas de la dieta, provocando un balance negativo, con la consecuente pérdida de peso.
- La reducción de grasas se estima en un 30% aproximadamente .
- Dosis recomendada: 120 mg 3 veces por día.

Propiedades FARMACOCINÉTICAS del ORLISTAT

- El grado de absorción del orlistat es mínimo.
- El volumen de distribución no ha podido determinarse por la mínima absorción.
- In vitro, el orlistat se une en >99% a las proteínas plasmáticas: lipoproteínas y albúmina
- La cantidad de orlistat presente en los eritrocitos es mínima.
- La vida media de eliminación de la porción absorbida del orlistat es de 1-32 horas.
- Los niveles plasmáticos máximos (<5 ng/ml) se observan horas después de una dosis de 360 mg.
- El orlistat se metaboliza en el intestino a metabolitos inactivos.
- La vía de eliminación principal es fecal (97%), siendo el 83% de esta cantidad como fármaco inalterado.
- La excreción renal acumulada de todos los compuestos relacionados con orlistat es <2% de la dosis.



O-L

O

Propiedades FARMACODINÁMICAS del ORLISTAT

- Orlistat es un inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales.
- Ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago y del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática.
- La enzima inactivada no está disponible para hidrolizar la grasa de la dieta, en forma de triglicéridos, a ácidos grasos libres absorbibles y monoglicéridos.
- Se produce un balance energético negativo con la consecuente pérdida de peso.

Interacciones farmacológicas del ORLISTAT

- Disminución de la absorción
  - Ciclosporina
  - Anticoagulantes orales
  - Vitaminas liposolubles (A D E K)
  - Amiodarona
  - Antiepilépticos: ácido valproico, lamotrigina
  - Sales de Iodo, levotiroxina
  - Antiretrovirales
  - Antidepresivos, Litio
  - Anticonceptivos orales
- Incremento de la absorción
  - Pravastatina

O-L

O

Contraindicaciones y Efectos Adversos del ORLISTAT

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Síndrome de malabsorción crónica
- Colestasis
- Obesidad de causa orgánica (CI relativa)
- Bulimia y anorexia
- Nefrolitiasis por oxalato de calcio con hiperoxaluria.
- Embarazo
- Lactancia

Efectos Adversos

- FRECUENTES

  Molestias gastrointestinales, evacuación oleosa, urgencia fecal , aumento de la frecuencia de la defecación. Los efectos son mas frecuentes la primer semana en el 50% de los pacientes. A largo plazo solo el 9% tuvo que abandonar el tratamiento

- MENOS FRECUENTES

  Mareos, vómitos, cefalea, depresión, diarrea, dolor rectal, incontinencia fecal , dolor articular, otitis

Claves del ORLISTAT

- El orlistat es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal producido por el Streptomyces toxytricini, que se utiliza para el tratamiento de la obesidad y el mantenimiento del peso asociado a una dieta hipocalórica.
- El orlistat actúa a nivel luminal intestinal, impidiendo la absorción de las grasas de la dieta.
- El orlistat está indicado en pacientes con un IMC> 30 kg/m^2 o >27 kg/m^2 asociado a factores de riesgo.
- Dosis en adultos: 120 mg tres veces al día, administrados con los alimentos o una hora después de la comida. No se recomiendan dosis mayores ya que no se consigue mayor pérdida de peso.
- Niños: la eficacia y seguridad del Orlistat no han sido evaluadas en niños.
- Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales.
- Tener en cuenta las drogas que disminuyen su absorción en forma conjunta.

O-L

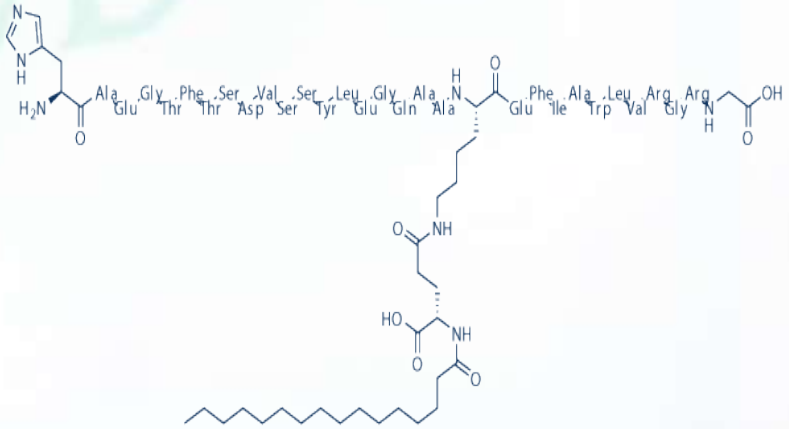
O

LIRAGLUTIDA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARAMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de la Liraglutida

- Análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I), que aumenta la secreción de insulina y disminuye la de glucagón, de forma dependiente de la glucosa.
- Retrasa el vaciamiento gástrico y produce sensación de saciedad.
- Produce disminución de peso comparable a la exenatida, mayor al inicio del tratamiento y en pacientes con alto índice de masa corporal.
- Los abandonos por efectos adversos y el perfil de seguridad es similar a exenatida.
- La incidencia de hipoglucemias es baja, aumentando cuando se combina con sulfonilureas.



O-L

L

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de la Liraglutida

- La absorción de Liraglutida tras la administración por vía subcutánea es lenta, alcanzando su concentración máxima a las 8–12.
- Con dosis de 1,8 mg de Liraglutida, la media de la concentración en estado estacionario de Liraglutida ($AUC_{\tau/24}$) alcanzó aproximadamente los 34 nmol/l (peso corporal medio de aproximadamente 76 kg).
- El coeficiente de variación intraindividual para el AUC de Liraglutida fue del 11% con la administración de una única dosis.
- La biodisponibilidad absoluta de Liraglutida tras su administración por vía subcutánea es de aproximadamente un 55%.
- El volumen de distribución aparente tras la administración por vía subcutánea es de 11-17 l. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa de Liraglutida es de 0,07 l/kg.
- Liraglutida se encuentra ampliamente ligada a proteínas plasmáticas (>98%).
- El mayor componente en plasma de la Liraglutida se mantiene intacta. Se detectaron dos metabolitos en el plasma (≤9% y ≤5%).
- La Liraglutida se metaboliza de un modo similar al de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación. No se detectó Liraglutida intacta en orina o heces.
- El aclaramiento medio tras la administración por vía subcutánea de una única dosis de Liraglutida es de aproximadamente 1,2 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas.

O-L

L

Propiedades FARMACODINÁMICAS de la Liraglutida

- Liraglutida es un análogo del GLP-1 que se une al receptor de GLP-1 y lo activa.
- Potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células beta pancreáticas.
- La Liraglutida tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para su administración una vez al día.
- La acción de Liraglutida es mediada a través de una interacción específica con los receptores de GLP-1, generándose un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP).
- Liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón inadecuadamente elevada, de un modo dependiente de la glucosa. En cambio, durante la hipoglucemia, Liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón.
- El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico.
- Liraglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito y de la ingesta calórica.

O-L

L

Interacciones Farmacológicas de la Liraglutida

Los estudios de interacción no han demostrado **ningún retraso clínicamente** significativo en la absorción y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis. **Prácticamente no tiene interacciones.**

Interacción positiva

•Con Sulfonilureas
•Con insulina

Incrementan el riesgo de hipoglucemias

Interacción negativa

•Paracetamol
•Digoxina
•Anticonceptivos orales

Si bien existe una disminución de la concentración máxima, por alteración de la absorción, no es necesario ajuste de dosis

Contraindicaciones y Efectos Adversos de la Liraglutida

Contraindicaciones

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Cetoacidosis diabética.
- Hipersensibilidad al fármaco.
- Niños menores de 18 años.
- Embarazo y lactancia.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Gastroparesia diabética.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia

Efectos Adversos

- Nauseas y diarrea
- Nasofaringitis y Bronquitis
- Hipoglucemia, anorexia, disminución del apetito
- Cefalea y mareos
- Taquicardia
- Dolor abdominal superior
- Estreñimiento
- Gastritis
- Flatulencia, distensión abdominal
- Reflujo gastroesofágico
- Eczema
- Fatiga
- Reacciones en el lugar de inyección
- Aumento de la Lipasa y amilasa

O-L

L

Claves de la Liraglutida

- Análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I), que aumenta la secreción de insulina y disminuye la de glucagón, de forma dependiente de la glucosa.
- Retrasa el vaciamiento gástrico y produce sensación de saciedad.
- Produce disminución del peso.
- Está indicada en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, que no han sido controlados adecuadamente.
- La Dosis inicial es de 0,6 mg de Liraglutida al día (inyección subcutánea), transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2 mg.
- La dosis máxima es de 1,8 mg. Se debe aplicar diariamente por vía subcutánea.
- Los efectos adversos mas frecuentes son la nauseas y la diarrea.
- Presenta escasas interacciones.
- Frente a sospecha de pancreatitis debe suspendida. Esta contraindicada en el embarazo y la lactancia

FICHERO

Módulo VIII – Antidiabéticos Orales

METFORMINA	SULFONILUREAS
TIAZOLIDINEDIONAS	MEGLITINIDAS

METFORMINA

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de la METFORMINA

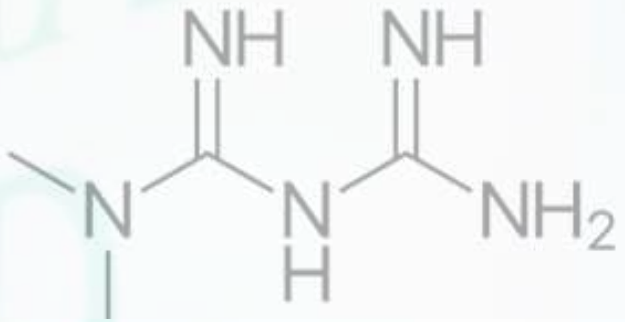
- Es un fármaco de primera línea en el tratamiento de DM2, obeso o normopeso, y en insulino-resistencia.
- Eficacia elevada.
- No produce hipoglucemia.
- Bajo costo.
- Neutral para IC y progresión renal diabética.
- Uso en monoterapia en pacientes sin ECV ni aterosclerótica (riesgo moderado).
- Uso en terapia combinada.
- Descenso de Hb_{A1C} aproximadamente 2%.
- Estudios clínicos con Metformina

  - UKPDS : en eventos relacionados con DBT, la metformina demostró mayores beneficios que los comparadores.

  - Un subestudio del UKPDS de 753 pacientes demostró que metformina redujo IAM, muerte coronaria y ACV en pacientes con diagnostico de DBT reciente y sobrepeso, sin enfermedad CV previa (reducción de eventos macrovasculares).

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de METFORMINA

- Pertenece al grupo de las Biguanidas
- Se absorbe en intestino delgado
- Es estable, no se une proteínas plasmáticas
- Vida media: 4-8 hs
- Eliminación renal: 90%
- Dosis: habitual: 500-1700 mg/d - máxima: 2.500 mg/d
- Administracion junto a las comidas.



Propiedades FARMACODINÁMICAS de METFORMINA

- La Metformina es un droga insulinosensibilizadora que disminuye las concentraciones de glucosa al disminuir la producción hepática de la misma.
- A nivel molecular estas acciones son mediadas por la activación de la AMP Kinasa:

  reducción de la gluconeogenesis hepática

  potenciación de la acción de la Insulina con aumento de la captación de Glu en músculo y tejido adiposo.
- Disminución de la absorción intestinal de glucosa.
- Inhibición de la lipogénesis y estimulación de la lipólisis.
- Puede disminuir hasta un 20% el nivel de triglicéridos plasmáticos.
- Aumento de la actividad fibrinolítica.

Interacciones de la METFORMINA

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto hipoglucemiante con:
  - SU (sulfonilureas)
  - TZD (tiazolidinedionas)
  - iSGLT2
  - Insulinas

Interacciones negativas

- Hipoglucemia: Alcohol.
- Alteración Renal - Contrastes Yodados

Efectos Adversos y Contraindicaciones de la METFORMINA

Efectos Adversos

- Frecuentes: Gastrointestinales 20% (diarrea, nauseas), atenuado por aumento progresivo de la dosis.
- Poco frecuentes: disminución niveles plasmáticos de vitamina B12.
- Raros: Acidosis láctica 0.1 casos por 1000 pacientes/año.

Contraindicaciones

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal (las Guías Nice admiten mantenerla en Estadio IIIA y reducir la dosis medias en E. IIIB en pacientes que ya estaban medicados).
- Para iniciar tratamiento: dosis medias en EIIIA, NO iniciar en E IIIB.
- Hipoxia tisular: insuf. respiratoria, ICC, obstrucción arterial severa.
- Alcoholismo.
- Cind relativas: uso de contrastes yodados, cirugia (suprimir 24.48 hs antes)
- ulcera gastroduodenal en actividad.

Claves del METFORMINA

- Disminuye la complicaciones macrovasculares en DM2.
- Puede usarse combinada con SU, TZD, Insulinas.
- Baja tasa de efectos adversos graves.
- A pesar de los pocos estudios randomizados con metformina en décadas pasadas, más del 70% de los sujetos en estudios de intervención tenían en el tratamiento basal metformina. (ADA enero 2020).

SULFONILUREAS

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de SULFONILUREAS (SU)

- Sulfonilureas y meglinidas son secretagogos de insulina.
- Reducción de riesgo CV mas efectivo que intervenciones solo con estilo de vida, pero menos efectiva que metformina.
- Riesgo de hipoglucemia.
- Ganancia de peso.

SU 1º Generación: clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida.

SU 2º Generación: glibenclamida, gliclazida, glipizida.

SU 3º Generación: glimepirida, glicazida MR.

Evidencia en contra
Estudio DIGAMI: en pacientes que cursaban un IAM mostro los peores resultados en quienes recibian SU en el momento del evento coronario agudo.
BMJ 1997; 314(7093):1512-1515.

Evidencias a favor
El registro francés de IAM con y sin elevación del segmento ST mostro que un subgrupo de 1310 diabéticos la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente menor en los pacientes tratados con SU que los pacientes que recibieron otros hipoglucemiantes orales, insulina o ninguna medicación.
Entre los pacientes tratados con SU la mortalidad fue menor en los que recibían glicazida o glimepirida (2.7%) comparada con glibenclamida (7.5%) (p=0.019).
J Clin Endocrinol. Metab 2019 4993-5002

Un Registro de eventos CV a mediano plazo incluyo a todos los residentes de Dinamarca mayores de 20 años, a los que se inicio un tratamiento con secretagogos de insulina comparándolos contra metformina. El seguimiento promedio fue de 3,3 años. Total de reclutados 107.806 pacientes de los cuales 9607 habia tenido un IAM previo.
En los pacientes sin infarto previo. glimepirida, glibenclamida, glipizida y tolbutamina se asociaron con aumento de la mortalidad total comparados con metformina.
En los pacientes con infarto previo la tasa de mortalidad también fue mayor con dichas drogas.
En cambio la Glicazida con y sin IAM previo y la Repaglinida no mostraron aumento de la mortalidad frente a metformina. EHJ 2011;32(15):1900-1908.
Estudio CAROLINA comparo Linagliptina vs glimepirida en DM2, y demostró seguridad CV de ambas drogas en un seguimiento de 6.2 años.

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de SULFONILUREAS

- Las SU poseen espectros de actividad similares, siendo sus propiedades farmacocinéticas las características más distintivas.
- A pesar de las diferencias en sus velocidades de absorción, se absorben con eficacia a través del tubo digestivo.
- Los alimentos y la hiperglucemia pueden reducir su absorción.
- Se encuentran unidas a proteínas (90 a 99%) en plasma.
- Volumen de distribución: 0.2L/kg aprox.
- Todas tienen metabolismo hepático, y los metabolitos se excretan por orina.

DROGA	VIDA MEDIA	DURACION	METABOLISMO	METABOLITOS	EX. URINARIA
CLORPROPAMIDA	33 hs	60 hs	hepático	activos	80-89%
CLIBENCLAMIDA	4-8 hs	12 hs	hepático	activos	50%
GLIPIZIDA	3 hs	8-12 hs	hepático	inactivos	68%
GLICAZIDA MR	10 hs	24 hs	hepático	inactivos	60-70%
GLIMEPIRIDA	12 hs	24 hs	hepático	inactivos	58%

VIII

SU

Propiedades FARMACODINÁMICAS de SULFONILUREAS (SU)

- Estimulan la secreción de insulina por la célula B: actúan sobre los receptores de SU y se unen a las subunidades SUR 1.
- Cierran los canales de K ATP dependientes, produciendo la despolarización de membrana y permitiendo la entrada de Ca a la célula.
- El aumento del Ca intracelular genera la secreción de insulina.
- Tienen acción extrapancreática sobre GLUT-4.

Interacciones de SULFONILUREAS (SU)

Interacciones positivas

Potencian su acción:

- Alcohol
- AINE
- Salicilatos
- Ciprofibratos
- Inhibidores de MAO
- Dicumarol

Interacciones negativas

Disminuyen su acción:

- Corticoides
- Estrógenos
- Furosemida y tiazidas
- Propranolol
- Fenilhidantoína
- Fenotiazinas

Efectos Adversos y Contraindicaciones de SULFONILUREAS (SU)

Efectos Adversos

Son frecuentes, casi el 4%, sobre todo con las de primera generación.

- Hipoglucemia
- Reacciones cutáneas
- Trastornos gastrointestinales (nauseas, vómitos diarrea).
- Intolerancia al alcohol
- Alteraciones hematológicas

Contraindicaciones

- DBT tipo I.
- Embarazo
- Lactancia

Claves de SULFONILUREAS (SU)

Pueden causar hipoglucemia, precaución en ancianos con alteración de la función hepática o renal con las SU de acción mas prolongada.

Ventajas de Glimepirida:

- Menor incidencia de hipoglucemias
- Pocos efectos CV porque no actua sobre canales K ATPdep
- Dosis única/d es tan eficaz como 2 tomas diarias

Ventajas de gliclazida MR:

- Adherencia al tratamiento (1 toma diaria)
- Metabolitos inactivos
- ventajas hemorreológicas (agregación plaquetaria, peroxidación lipídica y estrés oxidativo) con respecto a glibenclamida.

TIAZOLIDINEDIONAS (GLITAZONAS)

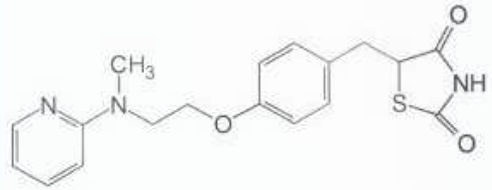
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

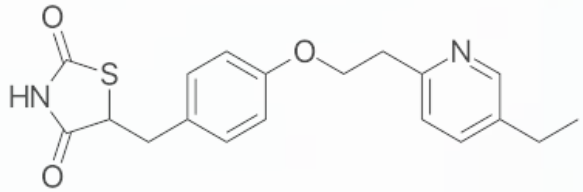
Generalidades de las TIAZOLIDENEDIONAS

- Grupo de drogas orales, que se incluyen dentro de los Insulinosensibilizadores
- Uso en monoterapia o asociadas a otros agentes orales, o Insulina.
- No producen hipoglucemias.
- Eficacia alta
- Ganancia de peso
- Disminuyen los niveles de HbA1C de 1 a 1.5 %.
- Aumentan HDL y efectos variables con TG y LDL.

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de TIAZOLIDINEDIONAS

- Tanto rosiglitazona como pioglitazona se toman una vez al día.
- Ambas se absorben en 2 hs aproximadamente.
- El efecto clínico se observa entre 4 y 6 semanas.
- Metabolismo hepático.
- La rosiglitazona es metabolizada por el cit P450 CYP2C8 del hígado.
- Dosis 4-8 mg/d
- La pioglitazona es metabolizada por CYP2C8 y CYP3A4.
- Dosis 15-45 mg/d.
- Pueden administrarse en pacientes con Insuficiencia renal.





Propiedades FARMACODINÁMICAS de TIAZOLIDINEDIONAS

- Son agonistas sintéticos de los receptores PPAR gamma (peroxisome proliferator activator receptor).
- Disminuyen la resistencia a la insulina en tejido adiposo y músculo, aumentando la utilización de glucosa y reduciendo la neoglucogénesis hepática.
- Actúan estimulando los receptores PPAR gamma, cuyo efecto es facilitar la acción de la Insulina. Estos receptores regulan genes que participan en el metabolismo de los lípidos y glucosa.
- Como actúan sobre la transcripción genética, es necesario esperar de 4 a 6 semanas para obtener efecto terapéutico.

- Acciones sobre la función de la célula B pancreática:
- Efectos directos
  - aumenta la masa de células B
  - disminuye la apoptosis celular
  - disminuye el requerimiento de Insulina
  - aumenta la captación de glucosa.
- Efectos Indirectos
  - disminuye lipotoxicidad
  - disminuye glucotoxicidad
  - disminuye la R a la Insulina

Interacciones de TIAZOLIDINEDIONAS

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto hipoglucemiante con otros agentes hipoglucemiantes e Insulina.

Interacciones negativas

- No se han descripto interacciones clinicamente importantes entre las glitazonas disponibles.
- Con otros fármacos que inducen o inhiben las enzimas cyp3a4 y cyp2c8

Efectos Adversos y Contraindicaciones de TIAZOLIDINEDIONAS

Efectos Adversos

- Los pacientes hipertensos y obesos, y aquellos con disfunción diastólica, pueden presentar retención de líquidos.
- Aumento de peso
- Disfunción hepática (poco frecuente)
- Anemia dilucional
- Fracturas

Contraindicaciones

- Insuficiencia cardíaca CF III/IV
- Embarazo y lactancia
- Niños
- Anemia
- Evaluar en situación de pérdida de masa ósea
- Hepatopatías activas, y con aumento de transaminasas hepáticas.

Claves de las TIAZOLIDINEDIONAS

- NO hay evidencia firme sobre el beneficio cardiovascular de las glitazonas.
- Persisten dudas acerca de efectos adversos como retención hidrosalina, mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y de IAM.

- Estudios clínicos:
- ROSIGLITAZONA **Estudio RECORD Lancet 2009;373(9681):2125-35**
- PIOGLITAZONA **Estudio PROACTIVE Lancet 2005;336:1279_89**

- Todos los metaanálisis de ambas drogas incluyeron una mayoría de estudios que originalmente no estaban diseñados para evaluar efectos cardiovasculares

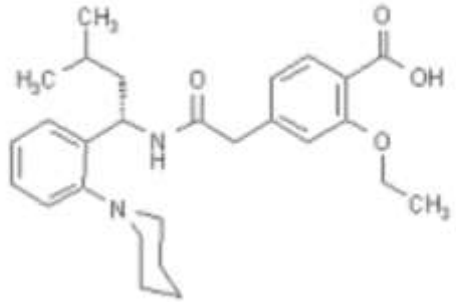
MEGLITINIDAS

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

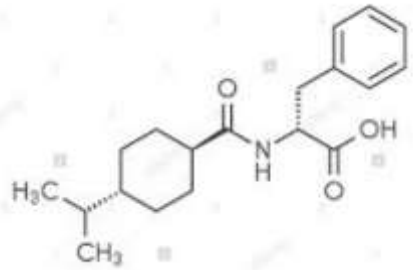
Generalidades de MEGLITINIDAS

- Son secretagogos de insulina.
- Tienen acción corta.
- Presentan menor incidencia de hipoglucemias.
- Uso preprandial múltiple en comparación con otros hipoglucemiantes.

Repaglinida



Nateglinida



Propiedades FARMACOCINÉTICAS de las MEGLITINIDAS

- Se absorben con rapidez en el tubo digestivo.
- Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas en el transcurso de 1 hora.
- Vida media: 1 hora aproximadamente.
- Metabolismo: hepático a derivados inactivos. renal solo 10%.

- **Nateglinida:** mas eficaz si se administra 1 a 10 minutos antes de una comida.

farmaco	dosis media	dosis Mx	dosis recomenda-da	duarcion de ac-cion
repaglinida	0.5 mg	6 mg	0.5-2 mg	3-4 hs
nateglinida	120 mg	360 mg	120 mg	2-3 hs

Propiedades FARMACODINÁMICAS de las MEGLITINIDAS

- Aumentan la secreción de insulina, al cerrar los canales de K^+ ATP dependeinte, en las células beta pancreáticas.
- Reducen la sensibilidad alfa y beta celular a la glucosa (a diferencia de las incretinas)

- Estudios clínicos con MEGLITINIDAS
- NATEGLINIDA: en el estudio NAVIGATOR se vio que no reduce eventos CV mayores en un seguimiento a 5 años de pacientes con tolerancia anormal a la glucosa y enfermedad CV, o alto riesgo CV. N Engl J. Med.2010;362:1463-1476

Interacciones de las MEGLITINIDAS

Interacciones positivas

- con otros hipoglucemiantes.

Interacciones negativas

- Hipoglucemia: claritromicina itraconazol AINE, IECA.
- HIPERGLUCEMIA :tiazidas, corticoides, anticonceptivos orales.

Efectos Adversos y Contraindicaciones de las MEGLITINIDAS

Efectos Adversos

- Hipoglucemias. Menor con nateglinida.
- Dolor abdominal, diarrea, náuseas
- Poco frecuentes: hipersensibilidad cutánea.

Contraindicaciones

- Cetoacidosis diabética
- Diabetes Tipo I
- Insuficiencia hepática (precaución)
- Diabetes gestacional, embarazo y lactancia.

Claves de MEGLITINIDAS

- Reducir los aumentos de glucemia postprandiales en DM2.
- Alrededor del 16% de la dosis administrada se excreta por riñón como fármaco sin cambios.
- No se requiere ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia renal.

FICHERO

Módulo IX – Antidiabéticos

ARGLP1	iSGLT2

ARGLP1

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES
ESTUDIOS CLÍNICOS DE SEGURIDAD CV	

Generalidades del ARGLP1

- Los AGRLP1 son un grupo de fármacos que mimetizan la acción de la hormona GLP1 endógena.
- Reducen efectivamente la Hb_{A1C} sin riesgo de hipoglucemia al aumentar la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa, y disminuir la secreción de glucagon.
- Descenso de peso: retardan el vaciamiento gástrico y aumentan la saciedad.
- Se administran por vía SC (desde 2019 FDA aprobó semaglutida vía oral).
- Se clasifican según su acción corta/prolongada, y también en prandiales y postprandiales.

- efecto incretina: es la liberación de estas hormonas en el intestino, en respuesta a la presencia de nutrientes en la luz intestinal.
- Responsable del 50 al 70% de la secreción pancreática de insulina.
- GLP1 disminuye la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas, retardan el vaciamiento gástrico, y tiene efecto supresor directo sobre los centros del apetito.
- En DM2 la secreción posprandial de Glp1 está deteriorada, pero sus acciones se conservan.
- Existen receptores GLP1 en páncreas (cel. alfa y beta) y sistema cardiovascular, estómago, nervio vago y regiones del SNC.
- Efecto beneficioso sobre marcadores de disfunción endotelial: disminución de PA, lípidos, PCR, del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, y péptido natriurético cerebral.

FÁRMACO	DURACION DE ACCIÓN	EFECTO GLUCÉMICO
EXENATIDA	CORTA	PRANDIAL
LIXISENATIDA	CORTA	PRANDIAL
LIRAGLUTIDA	INTERMEDIA	AYUNAS
EXENATIDA LAR	PROLONGADA	AYUNAS
ALBIGLUTIDA	PROLONGADA	AYUNAS
DULAGLUTIDA	PROLONGADA	AYUNAS
SEMAGLUTIDA	PROLONGADA	AYUNAS

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de agonistas del receptor GLP1

FÁRMACO	VIDA MEDIA	T MÁX	DOSIS	ADMINISTRACIÓN
EXENATIDA	2,4 hs	2,1 hs	5-10 ug	2 veces/d antes de las comidas
LIXISENATIDA	2,7-4,3 hs	1,2-2,2 hs	10-20 ug	1 vez/d antes de la comida ppal.
LIRAGLUTIDA	11-15 hs	9-12 hs	0,6-1,8 mg	1 vez/d sin relación con las comidas
EXENATIDA LAR	2,4 hs	2 semanas	2 mg semanal no requiere titulación	1/vez semana sin relación con las comidas
ALBIGLUTIDA	6-8 días	72-96 hs	30-50 mg	1/vez semana sin relación con las comidas
DULAGLUTIDA	5 días	24-72 hs	0,75-1,5mg	1/vez semana sin relación con comidas
SEMAGLUTIDA	7 días	1-3 días	0,5-1mg	1/vez semana sin relación con comidas

ARGLP1

Propiedades FARMACODINÁMICAS de ARGLP1

EXENATIDA	Producto sintético, derivado de la exendina 4, péptido de 39 AA, con estructura y acción biológica similar al GLP1 humano. Es resistente a la acción de la DPP-4 con efecto insulinotrófico 63% mayor que el GLP1 nativo.
LIXISENATIDA	Análogo sintético derivado de la exendina 4, se obtiene al eliminar prolina en posición 38 y agregar 6 lisinas en el extremo terminal de E4, con una estructura de 44 AA, con potencia 4 veces mayor que GLP1 humano.
LIRAGLUTIDA	Análogo sintético modificado de GLP1 humano que se obtiene por tecnología de ADN recombinante, así la molécula final, tiene una estructura similar al GLP1 humano en un 97%. También es resistente a la acción de la DPP4, y tiende a auto-asociarse en el lugar de inyección.
EXENATIDA LAR	Formulación de liberación prolongada, que se obtiene por encapsulación de la droga en microesferas degradables, fabricadas con un copolímero de ácido láctico y glicólico, que al inyectarse en tejido cel. s/c, se hidrolizan y liberan el fármaco en forma lenta y progresiva.
ALBIGLUTIDA	Contiene 2 unidades de GLP1 modificadas, unidas a una molécula de albúmina humana. Es resistente a DPP4.
DULAGLUTIDA	Se obtiene al unir dos moléculas modificada de GLP1 a un fragmento de Inmunoglobulina humana,resultando una proteína recombinante de alto peso molecular. Por esto tiene acción prolongada al enlentecer la absorción desde inyección subcutánea y disminuir la tasa de eliminación renal.
SEMAGLUTIDA	Sustitución de AA en la posición 8 (Alanina a ácido alfa aminoisobutirico) protege contra la degradación deDPP-4. Unido a la Lisina en posición 26 tiene un espaciador y una cadena de diácidos grasos que proporcionan fuerte unión a albúmina. 94% de homología con GLP-1 humano.

Interacciones de los ARGLP1

Interacciones positivas

- con insulina: mejor control glucémico y descenso de peso.
- EXE + Met +SU: disminuye glucemia en ayunas.
- LIXI asociada a SU, MET O TZD disminuye HbA1c.
- EXE LAR + HGO: < incidencia de hipoglucemias.
- LIRA + SU: reducción de Hb_{A1c} 1.1%.

Interacciones negativas

- + SU: riesgo potencial de hipoglucemia
- + warfarina: retardo en el vaciado gástrico: monitorear el RIN, en el tratamiento inicial con ARGLP1 de acción corta.

Efectos Adversos y Contraindicaciones de los ARGLP1

Efectos Adversos

- Intolerancia GI: náusea, vómitos, diarrea. (muy frecuentes)
- Reacciones cutáneas en el sitio de inyección: nódulos, prurito, eritema.
- Pancreatitis
- Trastornos renales (poco frecuentes) precaución con FG 30-50 ml/min.
- Probable desarrollo de tumores tiroideos.
- Hipoglucemia (poco frecuente) asociado al uso concomitante de SU.

Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia.
- Antecedentes personales o familiares de cáncer de tiroides y portadores de neoplasia endócrina múltiple tipo 2.
- Gastroparesia.
- Insuficiencia renal severa (clearance <30 ml/min).
- DM1.
- Cetoacidosis diabética.

Claves de los ARGLP1

- Están entre los fármacos más efectivos en reducir HbA1C.
- Tienen efecto favorable sobre el peso.
- Mínimo riesgo de hipoglucemia.
- Seguridad Cardiovascular
- Uso en DM2 Y Obesidad.
- Reducción de eventos CV ,mejoría de parámetros vasculares (disminución de PA modesta) y acción directa cardíaca y vascular.
- Recomendación Clase I, nivel de evidencia A en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular, o alto riesgo CV.

Estudios Clínicos de seguridad CV con ARGLP1

ARGLP1	ESTUDIO	PACIENTES	EDAD	IMC	% INSULINA	ECV PREVIA	% HTA	CITA BIBLIOGRÁFICA
EXE	EXSCEL	14752	62	31.8	46	73	90	N Engl J Med 2017;377:1228-39
LIXI	ELIXA	6068	60	30.1	39	100	76	N Engl J Med 2015;373:2247-57
LIRA	LEADER	9340	64	32.5	44	81	92	N Engl. J Med 2016;375:311-22
ALBI	HARMONY	9463	64	32	60	100	86	Lancet 2018;392:1519-1529
DULA	REWIND	9901	66	32.3	24	31	93	Lancet 2019;394:121-130
SEMA	SUNTAIN-6	3297	64	32.8	58	83	92	N Engl J Med 2016;375:1834-44
SEMA V.0	PIONEER 6	3182	66	32.3	61	35	94	N Engl J Med;doi:10.1056/NEJMoa1901118

iSGLT2

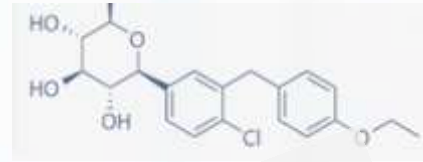
GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES
ESTUDIOS CLÍNICOS DE SEGURIDAD CV	

Generalidades de Inhibidores de SGLT2

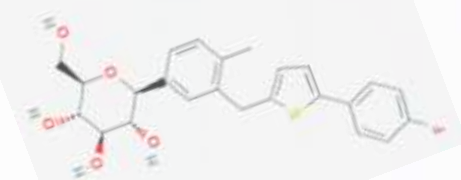
- Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) son un grupo de fármacos que reducen la glucemia al aumentar la excreción renal de glucosa, en forma independiente de la insulina.
- Descienden el peso por: 1) pérdida de calorías (4 Kcal/g de glucosa excretada) y 2) mayor cantidad de glucosa eliminada (240-320 cal/d).
- Pueden usarse sin ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.
- Requieren una adecuada función renal.
- La reducción de Hb_{A1C} es dosis dependiente.
- Indicados como monoterapia o asociados a otros hipoglucemiantes, incluída la insulina.
- Uso en DM2 con obesidad o sobrepeso.
- Indicación de 1º línea junto con Metformina, o con Metformina y ARGLP1.
- No producen hipoglucemia.
- Modesta disminución de la PA.

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de los ISGLT2

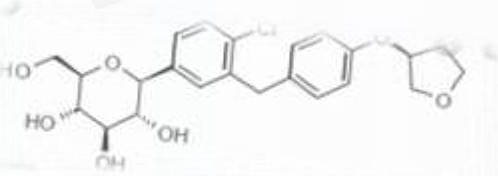
- Todos los iSGLT2 se administran por vía oral.
- Tienen alta biodisponibilidad.
- La Vida media es >12 hs.
- Dosis: una vez al día.
- Pueden administrarse con o sin alimentos, pero la Canaglifozina se recomienda administrar antes de la primera comida del día.
- Duración de acción >24 horas.



DAPAGLIFOZINA



CANAGLIFOZINA



EMPAGLIFOZINA

Propiedades FARMACODINÁMICAS de los iSGLT2

- En DM2 hay sobreexpresión de la proteína de membrana SGLT2, aumentando el transporte máximo de glucosa a valores 40-60 mg/d más altos que el umbral fisiológico (180 mg/dl en sanos, 240 mg/dl en DM2).
- Estas drogas inhiben en forma competitiva, reversible y selectiva al cotransportador SGLT2 en el túbulo contorneado proximal - TCP.
- Su acción es independiente de la secreción de insulina y de la etapa de evolución de DM2.
- La inhibición reduce el umbral de saturación para la glucosuria, y se inicia con niveles menores (100 mg/dl).
- Así aumenta la excreción urinaria de glucosa en 80 mg/d (glucosuria farmacológica).
- Se reduce la glucemia en ayunas,postprandial y Hb_{A1C}.
- Se han propuesto varios mecanismos en relación a los efectos hemodinámicos, renales, cardiovasculares y metabólicos de los iSGLT2.

Interacciones de los iSGLT2

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto antihipertensivo con diuréticos, BB.
- Sinergia de efectos metabólicos con metformina, SU, y otros hipoglucemiantes.

Interacciones negativas

- Depleción de volumen: diuréticos de asa, inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.
- Hipoglucemia: hipoglucemiantes orales, insulina.
- En general no hay interacciones clínicamente relevantes.

Efectos Adversos y Contraindicaciones de los iSGLT2

Efectos Adversos

- Infecciones genitourinarias leve-moderadas.
- Depleción de volumen.
- Cetoacidosis diabética.
- Fracturas.
- Hipoglucemia.

Contraindicaciones

- Insuficiencia renal:
  - Dapa FG <30 ml/min,
  - Cana FG <30 ml/min.
  - Empa FG <30 ml/min.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes >75 años, <18 años.
- DM1.
- Infecciones urinarias a repetición.
- Hipotensión.
- Hipersensibilidad a la droga.

Claves de los ISGLT2

- Los iSGLT2 son fármacos bien tolerados y con perfil de seguridad favorable.
- El riesgo de hipoglucemia es similar al placebo, y aumenta asociados a SU o insulina.
- Más allá del control glucémico, reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular, o alto o muy alto riesgo CV.
- Poseen una prolongada vida media, pudiendo administrarse en una única toma diaria.
- Posee una baja tasa de efectos adversos.
- Su indicación se ha ampliado recientemente a pacientes con IC con FEy reducida, en pacientes diabéticos y no diabéticos (estudios DAPA HF y EMPEROR)

Estudios Clínicos de seguridad CV con iSGLT2

ESTUDIO	FÁRMACO	PACIENTES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	RESULTADOS	CITA
EMPA-REG	EMPAGLIFOZINA	7020	DM2 y enfermedad CV	Disminución: muerte CV(38%), hospitaliz.IC (35%),muerte cual. causa(32%) p significativa.	N Engl J Med 2015;373:2117-28
CANVAS	CANAGLIFOZINA	10142	DM2 y FG> 30ml/min	Disminución muerte CV, IAM, ACV. p=S	NCT01032629,
DECLARE TIMI 58	DAPAGLIFOZINA	17160	DM2 y RCV	Menor internación por IC,y muerte CV.	NCT01730534.
CREDENCE	CANAGLIFOZINA	4401	DM2 y nefropatía	Menor riesgo de Insuf. Renal y eventos CV.	NCT02065791
DAPA-HF	DAPAGLIFOZINA	4744	IC II,III, IV Fey reducida	disminución empeoramiento de IC y riesgo de mortalidad CV	Clinical Trials.gov NCT03036124.)
EMPEROR	EMPAGLIFOZINA	3730	C II,III, IV Fey reducida	disminución empeoramiento de IC y riesgo de mortalidad CV	ClinicalTrials.gov number, NCT03057977.)

FICHERO

Módulo X – Antidiabéticos

iDPP4	INSULINAS

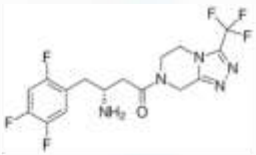
iDPP4

GENERALIDADES	INTERACCIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES
ESTUDIOS CLÍNICOS	

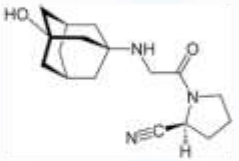
Generalidades de IDPP4

- Los IDPP4 son un grupo de fármacos ampliamente aceptados en la práctica clínica por su seguridad, bajo riesgo de hipoglucemia y con efecto neutro sobre el peso.
- Fácil titulación y administración por vía oral.
- Utilidad en pacientes frágiles, añosos, y en insuficiencia renal.
- Primera línea de tratamiento cuando hay contraindicaciones para metformina, en asociación con metformina, o en triple esquema. (Guías ADA, ESC)
- Existen numerosos inhibidores de DPP4 que se diferencian en estructura química, farmacocinética y farmacodinamia.

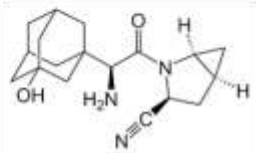
- SITAGLIPTINA (2006)



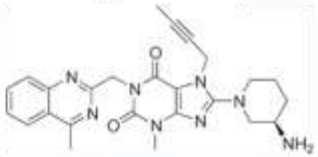
- VILDAGLIPTINA(2007)



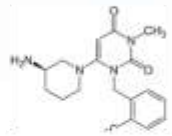
- SAXAGLIPTINA (2010)



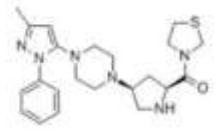
- LINAGLIPTINA (2011)



- ALOGLIPTINA (2013)



- TENELIGLIPTINA



iDPP4

X

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de los iDPP4

- Los iDPP4 son moléculas pequeñas, no influenciadas por la ingesta.
- Tienen rápida absorción, a los 15 minutos de la dosis la inhibición de la enzima es significativa.
- Biodisponibilidad alta, no atraviesan las membranas celulares.
- La mayoría tiene una baja unión a proteínas a excepción de Linagliptina y Teneligliptina.
- El 80% de SITA, ALO y LINAGLIPTINA se elimina inalterada. La cantidad restante se degrada a metabolitos inactivos.
- VILDA y SAXA son extensamente metabolizadas a nivel hepático.
- Eliminación: ALO y SITA 100% renal. LINA y TENE por su alta unión a proteínas se elimina por vía biliar.
- Vida media: los no peptídicos tiene efecto casi inmediato y de larga duración, permitiendo administrarlos en una dosis. Los peptidomiméticos al formar complejos inhibidores covalentes tienen acción corta, la que se prolonga por su lenta disociación.
- A pesar de las diferencias, todos los iDPP4 alcanzan a los 15 minutos de su administración un 90% de la inhibición de la DPP4, manteniéndola inactiva entre un 70-90% por 24 hs y aumentando entre 2 y 4 veces los niveles de GLP1.

FÁRMACO	METABOLISMO	BIODISPONIBILIDAD	VIDA MEDIA	ELIMINACIÓN	DOSIS
SITAGLIPTINA	minimo	87%	12 h	renal (>80% droga activa)	100 mg 1 vez/d
VILDAGLIPTINA	hepatico no dependiente CYP 450 Metabolito inactivo	85%	2 h	renal	50 mg 2veces/d
SAXAGLIPTINA	hepático via CIP3A4 Metabolito inactivo	67%	21/2 h	renal	5 mg 1 vez/d
LINAGLIPTINA	mínimo	30%	12 h	biliar (<6% renal)	5 mg 1 vez/d
ALOGLIPTINA	mínimo	70%	21 h	renal	25 mg 1 vez/d
TENELIGLIPTINA	hepático CYP3A4 monooxigenasa 3	30%	24 h	Renal y Hepática	20/40 mg 1 vez/d

iDPP4

X

Propiedades FARMACODINÁMICAS IDPP4

- La DPP4 -Dipeptidil Peptidasa 4- es una glicoproteína que se encuentra en la superficie celular de varios tejidos (intestino, riñón, páncreas, pulmón, células endoteliales, linfocitos, etc.) y en forma soluble y activa en la circulación.
- Esta aminopeptidasa en condiciones normales inactiva a las incretinas intestinales GLP1 y GIP, disminuyendo sus acciones fisiológicas.
- Es la responsable de la vida media corta de las incretinas, por eso su inhibición en el contexto de DM2 es el fundamento para aumentar niveles de GLP1 y así prolongar su acción insulinotrópica.
- Hay evidencia que en DM2, la actividad de la DPP4 está aumentada.
- Los inhibidores de DPP4 son los fármacos que aumentan los niveles y potencian la acción de las incretinas endógenas, (GLP1) lo que produce un aumento de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón en forma dependiente de glucosa.
- Los iDPP4 preservan la masa y la función de células B de los islotes pancreáticos (al igual que los aGLP1).
- Estructura química: Peptidomiméticos -imitan a la molécula de DPP4 (Vilda, Saxa, Teneli), y no peptidomiméticos (Sita, Lina y Alo).
- Todos los Inhibidores DPP4 producen inhibición competitiva y reversible en sustratos de DPP4, y tienen alta afinidad por la enzima, resultando en una inhibición constante que favorece el control glucémico en ayunas y posprandial.
- La forma de interacción con la enzima es diferente para los distintos fármacos.

Fármaco	Estructura Química	Selectividad a DPP-4	Inhibición 24 hs post dosis
Sitagliptina	Derivado triazolopiperazina NO PEPTIDOMIMETICO	Alta	>80%
Vildagliptina	Cianopirrolidina PEPTIDOMIMÉTICO	Moderada	<40% (80% a 12 hs)
Saxagliptina	Cianopirrolidina PEPTIDOMIMETICO	Moderada	70%
Linagliptina	Derivado xantínico NO PEPTIDOMIMÉTICO	Alta	>80%
Alogliptina	Pridiminediona NO PEPTIDOMIMÉTICO	Alta	75%
Teneligliptina	PEPTIDOMIMÉTICO	Alta	70%

iDPP4

X

Interacciones de los iDPP4

Interacciones positivas

- Sinergia de efecto hipoglucemiante con metformina, SU.

Interacciones negativas

- Minimas.
- Requieren ajuste de dosis: saxagliptina linagliptina cuando se usan junto a fármacos metabolizados con la isoenzima CYPA4 del CIT p450 ej. Ketoconazol, claritromicina y antiretrovirales
- Hipoglucemia: la incidencia puede aumentar cuando se combinan con SU o Insulina. También al asociar betabloqueantes, salicatos IMAO.
- Hipoglucemia o aumento del intervalo QT: con inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, inhibidores de la proteasa) administrar con precaución debido al riesgo de incremento de las concentraciones plasmáticas de Teneligliptina.

Efectos Adversos y Contraindicaciones de los iDPP4

Efectos Adversos

- Hipoglucemias (asociadas a SU)
- Gastrointestinales (baja frecuencia)
- Infecciones respiratorias altas y urinarias (al inicio de tratamiento con SITA)
- Anafilaxis y angioedema (raro)
- Dolor articular
- Pancreatitis
- Hospitalización por IC: SAXA

Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia.
- DM1
- Insuficiencia renal (clearance <30-49 ml/min) disminuir la dosis, excepto LINA y TENELI que pueden usarse en cualquier etapa.
- Insuficiencia hepática solo VILDA
- Cetoacidosis, coma diabético.
- Infecciones graves
- Pre y post quirúrgicos.

Claves de IDPP4

- Los iDPP-4 son fármacos con efecto incretina de uso oral ampliamente indicados, incluso en pacientes frágiles.
- Uso en DM2.
- Seguridad cardiovascular, pero sin beneficio CV.
- Poseen una baja tasa de efectos adversos.
- Eliminación renal y algunos hepática.
- Efecto neutro sobre el peso.
- Eficacia en monoterapia o asociado a metformina u otros hipoglucemiantes.
- Potencia moderada en cuanto a reducción de Hb_{A1C} (hasta 1%).

Estudios clínicos con iDPP4

FÁRMACO	ESTUDIOS DE SEGURIDAD CV
SAXAGLIPTINA	SAVOR-TIMI 53: efectos CV en pacientes con DMT2 y alto riesgo CV. resultado: efecto neutro sobre tasa de eventos isquémicos. Aumentó la hospitalización por IC.
ALOGLIPTINA	EXAMINE diabéticos tipo 2 con evento coronario reciente. resultado: no aumentó la tasa de eventos cv adversos.
SITAGLIPTINA	TECOS DMT2, con enfermedad CV establecida. resultado: no fue inferior a placebo para el objetivo primario de muerte cv, IAM no fatal, ACV no fatal y hospitalización por angina inestable.
LINAGLIPTINA	CARMELINA fue similar al placebo en eventos:IAM, ACV, o muerte CV. CAROLINA: Lina VS glimepirida: demostró seguridad CV similar con ambas drogas.

INSULINAS

GENERALIDADES	INTERACCIONES
CLASIFICACIÓN DE LAS INSULINAS	PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	EFECTOS ADVERSOS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	CLAVES

Generalidades de la INSULINA

- La insulina es la piedra angular de la terapéutica de los pacientes con diabetes tipo 1, de muchos con diabetes tipo 2, en algún momento de la enfermedad y en la Diabetes gestacional
- La insulina fisiológica es sintetizada por las células β del páncreas, y la desintegración final de la hormona es en los tejidos blanco, principalmente en hígado, riñón y músculo.
- Circula en la sangre como monómero libre y su volumen de distribución se aproxima al volumen de líquido extracelular
- La administración de insulina por vía SC difiere de su secreción fisiológica. La cinética no reproduce el aumento y declinación rápidos normales de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de alimentos, y la insulina se difunde hacia la circulación periférica en lugar de liberarse hacia la circulación portal; eliminándose el efecto directo de la insulina secretoria sobre los procesos metabólicos hepáticos.

Clasificación de las INSULINAS

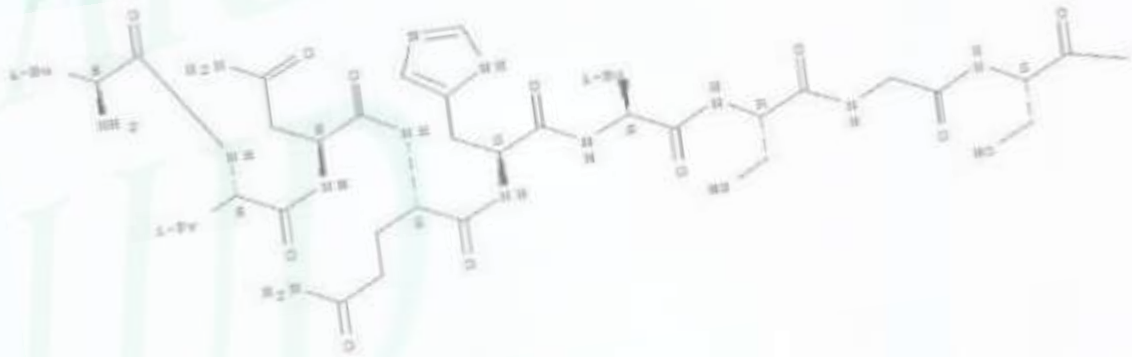
Clasificación de las insulinas según su duración de acción

Insulinas de acción ultrarrápida
- Análogos rápidos: lispro, aspártica, glulisina
- UFI: Insulina corriente+ hialuronidasa

Insulinas de acción rápida
- Corriente

Insulinas de acción intermedia
- NPH

Insulinas de acción prolongada
- Glargina U100
- Detemir



Análogos ultralentos
- Degludec
- Glargina U300

Insulinas de acción bifásica
- NPH + corriente
- Análogos NPL NPA

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de las INSULINAS

- Insulinas de acción rápida

  Tres análogos disponibles genéticamente diseñados con inicio rápido de acción entre 5-15 min, máxima acción entre 30 y 90 min, y su duración efectiva entre 3-5 hs, administrados por vía SC. Insulina LISPRO, ASPARTICA y GLULISINA. Todas tienen farmacocinética semejante. Son estériles, incoloras, transparentes, pH neutro. No forman hexámeros, y por lo tanto se absorbe rápidamente en el tejido subcutáneo.

- Insulina de acción corta

  CORRIENTE: son cristales de insulina sin compuestos retardantes. Se utiliza por vía IV en emergencias, con un inicio de acción a los 5 min y un máximo de 25 min. Cuando se administra por vía SC, el inicio de acción es a los 30 min aproximadamente, y finalización de la acción entre 4-6 hs . Es transparente, y debe aplicarse 30 min antes de las comidas. Es la que se utiliza en el tratamiento de la Cetoacidosis Diabética, en la internación y en la bomba de insulina.

- Insulina de acción intermedia

  NPH (Insulina + protamina + Zinc): son cristales tetragonales. El comienzo de acción es a los 90 min, el pico de acción entre 4-10 hs, y una duración efectiva de 10-16 hs aproximadamente. Es una solución turbia que debe agitarse antes de su utilización.

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de las INSULINAS

- Insulinas de acción prolongada

  GLARGINA U-100: tiene un pH 4 que se neutraliza al inyectarse por vía SC formando microprecipitados a partir de los cuales se libera en forma lenta pequeñas cantidades de Insulina glargina. Tiene un inicio de acción entre 2-4 hs. El valor máximo es plano, no provoca pico y su duración efectiva es de 20-24 hs.

  DETEMIR: es un análogo de la Insulina basal, es una solución acuosa, transparente neutra y estéril, pH 7,4. Su acción prolongada es resultado de la absorción sistémica lenta provocada por la unión a la albúmina. El inicio de acción es entre 2-4 hs, el valor máximo de acción entre 6-14 hs, y duración efectiva de 16-20 hs.

- Insulinas de acción ultra prolongadas

  DEGLUDEC: es una análogo de la insulina al que se le adiciona acido hexadecanodioico, que permite la formación de multihexámeros en el tejido subcutáneo, provocando una lenta liberación sistémica. El inicio de acción es entre 30-90 min, el valor máximo es plano, no provocando pico y con una duración efectiva de 24-42 hs. Por su acción ultraprolongada puede administrarse a cualquier hora del día. Es muy rara la hipoglucemia.

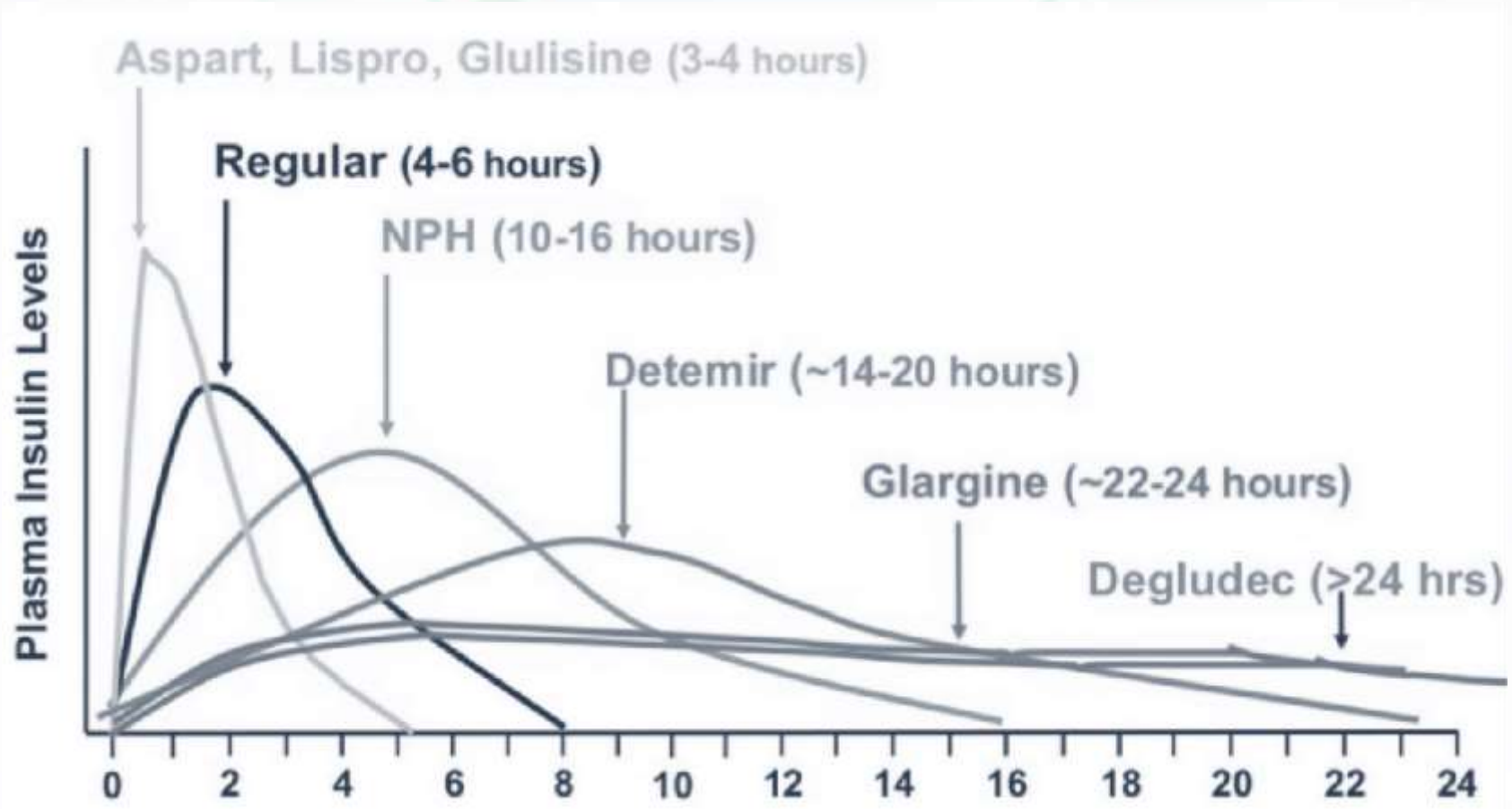
  GLARGINA U-300: tiene una liberación mas gradual en comparación con GLARGINA U-100, con un perfil más estable del descenso de la glucosa debido a la formación de un depósito más compacto en el tejido celular subcutáneo. Tiene un inicio de acción entre 1-2 hs, no provoca pico y con una duración de acción de más de 36 hs.

- Mezclas de insulina
  - Son mezclas de insulinas las cuales pueden ser útiles para pacientes no videntes, ancianos, y/o con deterioro cognitivo . Estas mezclas limitan la dosificación flexible y se requiere de un plan fijo de comidas.

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de las INSULINAS

	Inicio	Valor máximo de acción	Duración efectiva
Acción rápida			
LISPRO ASPARTICA GLULISINA	5-15 MIN	30-90 MIN	3-5 HS
Acción corta			
REGULAR	30-60 MIN	2-3 HS	5-8 HS
Acción intermedia			
NPH	2-4 HS	4-10 HS	10-16 HS
Acción prolongada			
GLARGINA U-100 DETEMIR	2-4 2-4	NO PICO 6-14	20-24 16-20
Acción ultraprolongada			
DEGLUDEC GLARGINA U-300	30-90 MIN 1-2	NO PICO NO PICO	24-42 HS >36 HS
Combinaciones			
70% NPH, 30% regular 70%NPA,30% aspártica 75%NPL,25% lispro 50%NPL, 50% lispro	30-60 MIN 5-15 MIN 5-15 MIN 5-15 MIN	DUAL	12-18 HS

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de las INSULINAS



- Niveles séricos según los diferentes tipos de insulina
- Absorción: subcutánea
- Metabolismo: hepático, renal, muscular
- Eliminación: renal

Propiedades FARMACOCINÉTICAS de las INSULINAS

Factores que influyen en la absorción y la biodisponibilidad

- Variación intraindividual, hasta el 25%.
- Variación entre pacientes, hasta el 50%.

Sitios de inyección

- Difiere según donde la insulina sea inyectada, sobre todos en las insulinas de acción rápida.
- La absorción es más rápida desde el abdomen, seguido de brazo, región glútea y muslo. Esto es provocado por las variaciones del flujo sanguíneo.

Ejercicio

- El ejercicio regular aumenta la absorción.
- En ejercicio esporádico, absorción variable.
- Evitar las inyecciones en la regiones que se ejercitarán.

Contextura física

- En los pacientes delgados con escaso tejido subcutáneo, tienen mayor riesgo de inyecciones intramusculares aumentando la absorción.

Momento de la aplicación

- La administración de insulinas preprandiales es fundamental para corregir con la insulina la absorción de los hidratos de carbono. Un punto importante a considerar es evaluar el tiempo y la dosis de insulina según el índice glucémico de los alimentos.

Propiedades FARMACODINÁMICAS de las INSULINAS

- La insulina regula el metabolismo de la glucosa provocando la disminución de los niveles de glucosa plasmática mediante el aumento de la captación a nivel de músculo esquelético y del tejido adiposo, y de la inhibición de la producción hepática de glucosa.
- La insulina inhibe la lipolisis en el tejido adiposo.
- La insulina inhibe la proteólisis y estimula la síntesis proteica.

Efectos hipoglucemiantes de la insulina

HÍGADO	MÚSCULO	TEJIDO ADIPOSO
Inhibe la producción hepática de glucosa (disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis) Estimula la captación hepática de glucosa	Estimula la captación de glucosa Bloquea el flujo de precursores gluconeogénicos hacia el hígado (p. ej., alanina, lactato y piruvato)	Estimula la captación de glucosa (la cantidad es pequeña en comparación con el músculo) Inhibe el flujo de precursor gluconeógeno hacia el hígado (glicerol) y reduce el sustrato de energía para la gluconeogénesis hepática (ácidos grasos no esterificados)

Interacciones farmacológicas de la INSULINA

- Hipoglucemia

  Antagonistas del receptor β adrenérgico, salicilatos, indometacina, naproxeno, etanol, IECAs, litio, teofilina, calcio bromocriptina, mebendazol, sulfomanidas, ampicilina-sulbactan, tetraciclinas, piridoxina, pentamidina

- Hiperglucemia

  Adrenalina, glucocorticoides, diuréticos, antipsicóticos atípicos, inhibidores de proteasa de VIH, bloqueantes cálcicos, fenilhidantoina, clonidina, morfina, heparina, nicotina, marihuana, acido nalidíxico.

Efectos Adversos de la INSULINA

- Hipoglucemia

  Es la reacción adversa más frecuente y temida por los pacientes en tratamiento con insulina. Puede depender de una dosis inapropiadamente grande, la suspensión de una ingesta, aumento de ejercicio, desproporción entre el tiempo de liberación máxima y la comida, o de superposición de otros factores que incrementan la sensibilidad a la insulina (insuficiencia suprarrenal, insuficiencia hipofisiaria).

- Aumento de peso

- Reacciones alérgicas

  Aunque son menos frecuentes con el uso de insulina humana o preparaciones altamente purificadas. Las manifestaciones alérgicas más frecuentes son reacciones cutáneas locales mediadas por IgE, aunque en raras ocasiones los enfermos pueden presentar reacciones sistémicas que ponen en peligro la vida, o resistencia a la insulina debido a anticuerpos IgG.

- Lipodistrofia

  La atrofia de la grasa subcutánea en el sitio de la inyección de insulina (lipoatrofia) tal vez constituye una variedad de una reacción inmunitaria a la insulina, en tanto la lipohipertrofia (aumento de los depósitos de grasa subcutánea) se ha atribuído al efecto lipógeno de las concentraciones altas locales de insulina. Esos dos problemas pueden relacionarse con algún contaminante en la insulina y son poco frecuentes con las preparaciones más purificadas actuales.

- Edema por insulina

  En diabéticos con hiperglucemia o cetoacidosis grave puede observarse edema, meteorismo y visión borrosa.

Contraindicaciones y Precauciones de la INSULINA

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Deben ajustarse en pacientes con enfermedad renal o hepática, con los cambios en el peso y con la edad.
- Las necesidades de insulina pueden variar con el ejercicio, infecciones, stress traumático, quirúrgico, internaciones, tratamiento con glucocorticoides.
- Las mujeres embarazadas pueden necesitar reducir su dosis de insulina a aproximadamente el 75% de su dosis pre-embarazo.

Claves de la INSULINA

- La insulina es la piedra angular de la terapéutica de los pacientes con diabetes tipo 1 y de muchos con diabetes tipo 2, en algún momento de la enfermedad, o ante el fracaso secundario a hipoglucemiantes orales.
- Es el tratamiento de elección en la Diabetes Gestacional.
- La insulina puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en el caso de la insulina rápida o cristalina. El resto de insulinas se aplican predominante en forma subcutánea.
- La vía de administración de la insulina exógena en comparación con la vía fisiológica difiere en la farmacocinética y la farmacodinamia.
- Las preparaciones de insulina se clasifican de acuerdo con la duración de su acción: corta, intermedia, prolongada y ultraprolongada.
- Las dosis de insulina y las concentraciones de la misma se expresan en unidades (U).
- Nuevas insulinas: Lispro U200 (Insulina Ultrarrápida) y Degludec U200 (Insulina Ultralenta). Estas dan la posibilidad de administrar la dosis de insulina necesaria en menor volumen, preservando el tejido celular subcutáneo y evitando molestias o dolor en el sitio de inyección.