



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

Título: Fármacos Antihipertensivos

Unidad de Aprendizaje: Farmacología

Programa Educativo: Médico Cirujano

Espacio Académico: Facultad de Medicina

Responsable de la Elaboración: Dr. Javier Jaimes García

Fecha de elaboración: Agosto de 2016



Antecedentes Históricos

- Abandono del concepto del corazón como el centro de las emociones y se concibe como una bomba impelente de sangre.
- Conciencia de presión arterial como variable.
- Stephen Hales midió la presión de un caballo.
- A principios del siglo XIX Jean Marie Poiseuille introdujo la unidad de medida mmHg.
- Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch (1837-1905) diseñó el primer esfigmomanómetro de mercurio no invasivo.



Epidemiología

- Un billón de enfermos en el mundo
- 750 millones corresponden a países en vías de desarrollo
- 1.5% mueren cada año



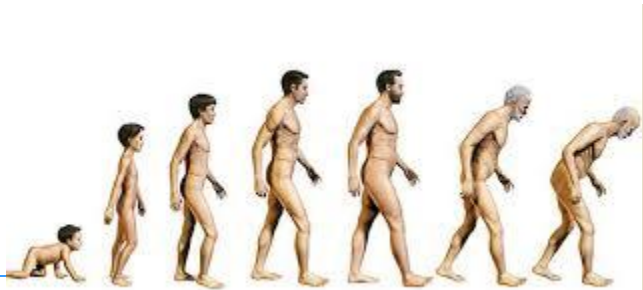
EN MÉXICO...

- Mayor prevalencia en el estado de Baja California con 35.1%
- Menor prevalencia en el estado de Puebla con 23%
- Los estados del norte muestran mayores prevalencias mientras que los estados del sur muestran las menores.
- El 40.5% cursa con obesidad



Factores de Riesgo

- Edad:
 - Es un factor determinante en la prevalencia del subtipo de HAS
- Diabetes Mellitus:
 - Esta influencia es bidireccional (incrementa el riesgo 1.6 veces)



- Tabaquismo y alcoholismo:
 - Aumenta el riesgo de padecer HAS principalmente entre los 20 y los 40 años.



- Obesidad:
 - Población obesa (IMC >30) prevalencia de 40.5%
 - Población no obesa con prevalencia de 24.6%



Clasificación JN-VII

Clasificación	Presión arterial		Modificación del estilo de vida	Manejo	
	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)		Tratamiento drogas	Inicial con
Normal	<120	<80	Estimular		
Pre-hipertensión	120-139	80-89	Si	No indicar drogas antihipertensivos	Drogas indicadas en la urgencia
Hipertensión estadio I	140-159	90-99	Si	Diuréticos tiazídicos para la mayoría; se puede considerar inhibidores de la ACE, bloqueadores de angiotensina, Beta bloqueantes, bloqueadores de los canales de Ca, o combinación.	Drogas para las indicaciones precisas. Otras drogas.(diuréticos, inhibidores de la ACE, bloqueadores de angiotensina, Beta bloqueantes, bloqueadores de los canales de Ca). Según la necesidad.
Hipertensión estadio II	≥ 160	≥ 100	Si	Combinación para la mayoría (usualmente diuréticos tiazídicos e inhibidores de la ACE, bloqueadores de angiotensina, Beta bloqueantes, bloqueadores de los canales de Ca).	Drogas para las indicaciones precisas. Otras drogas.(diuréticos, inhibidores de la ACE, bloqueadores de angiotensina, Beta bloqueantes, bloqueadores de los canales de Ca). Según la necesidad.

Clasificación de acuerdo a la OMS

CATEGORÍA	Presión arterial diastólica (mmHg)
Ligera	90 – 104
Moderada	105 – 114
Severa	> 115

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA (HAS)

Lesión de Células Endoteliales

- **Factores de riesgo tradicionales.**

- Tabaquismo.
- Obesidad.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- sedentarismo
- Alcoholismo.

- **Factores de riesgo emergentes.**

- Proteína C reactiva ultrasensible.
- Hiperhomocisteinemia.
- Infecciones crónicas.
- Déficit estrogénico.

↓ Síntesis Óxido nítrico.

FISIOPATOLOGÍA HAS: ENDOTELIO

Disfunción endotelial (D.E):

Pérdida de la capacidad del endotelio, para modular el tono vascular e inhibir los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de Neutrófilos y proliferación celular.

ENDOTELIO:

- Sistema de endotelina:
- Endotelina 1: es la substancia vasoconstrictora más poderosa sintetizada en el cuerpo Humano.
- Es derivado de un precursor de 203 aminoácidos (preproendotelina) convertido luego a proendotelina y finalmente a la forma final endotelina de 23 aminoácidos.
- Se fija a receptores en todo el cuerpo los cuales son mas abundantes en el pulmón y riñón.

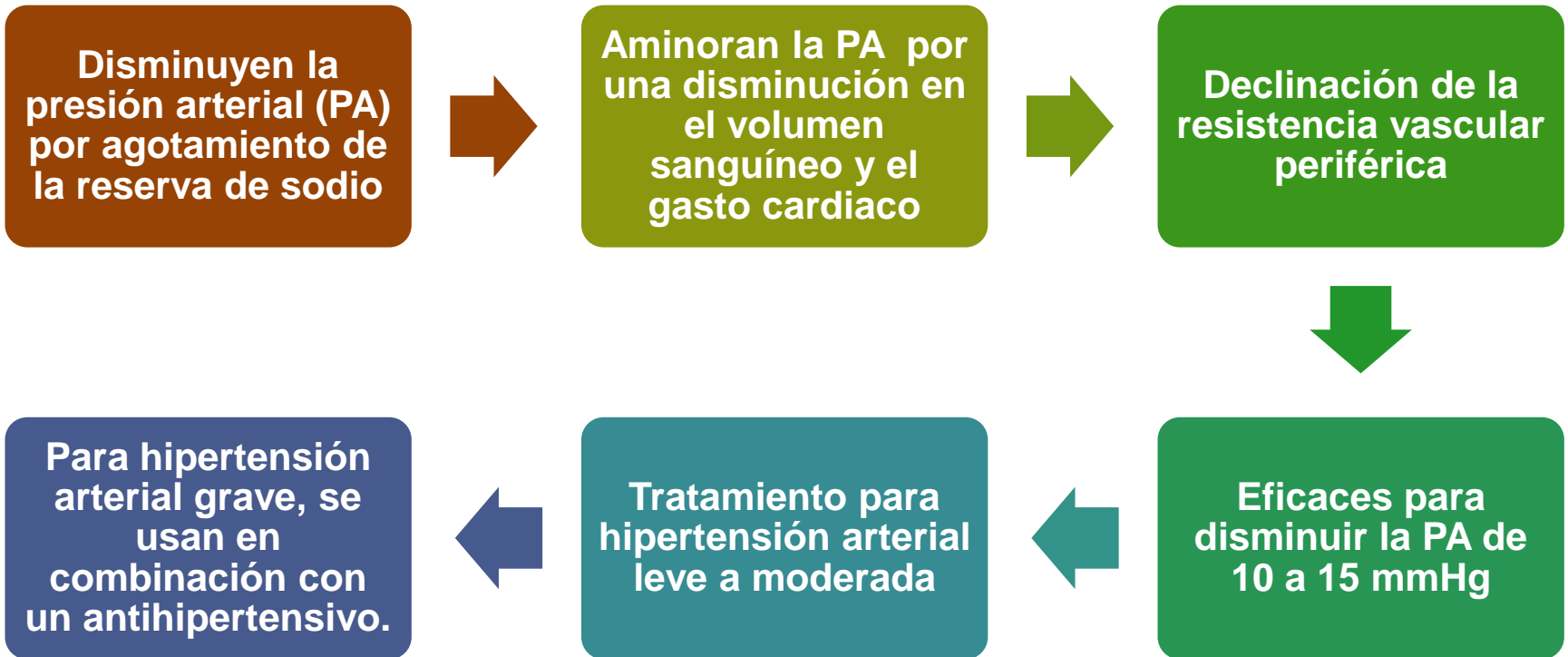
ENDOTELINA

- EFECTOS A LARGO PLAZO:
- PROLIFERACION MESANGIAL E HIPERTROFIA DE ARTERIAS DE RESISTENCIA RENALES.
- EN MODELOS ESPERIMENTALES AUMENTA EN CASOS DE HAS GRAVE CON DAÑO RENAL PROGRESIVO.
- EN ESTOS MODELOS EL USO DE ANTAGONISTAS DISMINUYE LA HIPERTENSION.
- LA ET-1 NO PARECE TENER UN PAPEL PREPONDERANTE EN CONDICIONES NORMALES. Y SOLO INFLUYE EN CIERTAS FORMAS DE HIPERTENSION.

Farmacología Básica De Los Fármacos Antihipertensivos

- Los efectos de los fármacos antihipertensivos se producen por la interferencia con los mecanismos fisiológicos de la regulación de la presión arterial (PA)
- Se clasifican de acuerdo a su sitio de regulación o mecanismo de acción en categorías, que son:
 - a. Diuréticos
 - b. Agentes simpaticolíticos
 - c. Vasodilatadores directos
 - d. Agentes que bloquean la producción de angiotensina.

DIURÉTICOS



USO DE DIURÉTICOS

Diuréticos tiazídicos.

Apropiados hipertensión leve a moderada y funciones cardiaca y renal normales.



Hidroclorotiazida, a dosis menores (25-50 mg) tiene un efecto mas antihipertensivo.

Diuréticos de asa.

Hipertensión grave, uso de fármacos que favorecen retención de Na^+ , insuficiencia renal, filtración glomerular $<30-40$ ml/min, insuficiencia cardiaca.



A dosis mayores (3 a 4 veces mayor a lo normal) mayor efecto antihipertensivo.

Diuréticos ahorradores de potasio.

Evitan agotamiento de K^+ , y aumentan efecto natriurético.

Toxicidad De Los Diuréticos.

- Agotamiento de K^+ , puede ser grave en personas que toman digitálicos , o que presentan arritmias crónicas,.
- Agotamiento de magnesio, puede alterar la tolerancia a la glucosa e incrementar lípidos séricos.
- Pueden precipitar la gota
- Hiperpotasemia.

Fármacos Simpaticolíticos

Metildopa.

Su acción antihipertensiva es causada por la estimulación de los adrenergicos α centrales por la metilnoradrenalina α o metildopamina α .

Disminuya la PA por disminución de la resistencia vascular periférica, con decremento de la frecuencia y gasto cardiacos.

Puede inducir hipotensión postural.

Una ventaja potencial de este fármaco es la disminución de la resistencia vascular renal.

Metildopa

- Farmacocinética y dosis.

Vida media: 2
horas

Biodisponibilidad:
25%

**Dosis inicial
sugerida:** 1 g/día

**Limites de
mantenimiento:** 1-
2 g/día

Efecto antihipertensivo máximo 4-6 h, y puede persistir hasta 24 h.

- **Toxicidad.**

*Sedación.

*Lassitud permanente y
alteración de la
concentración mental.

*Pesadillas, alteración
del estado mental,
vértigo, signos
extrapiramidales

*Galactorrea vinculada
con aumento de
prolactina.

*Prueba Coombs
positiva

Clonidina

- Produce un decremento del gasto cardiaco y frecuencia cardiaca y relajación de los vasos de capacitancia con disminución de la resistencia vascular periférica, y mantenimiento del flujo sanguíneo renal.
- Disminuye la PA en decúbito dorsal, rara vez causa hipotensión postural.



Clonidina

- Farmacocinética y dosis.

Vida media: 8-12 h

Biodisponibilidad:
95%

Dosis inicial:
0.2mg/día

Limites de
mantenimiento:
0.2 -1.2 mg/día.

Toxicidad.

Boca seca y
sedación

No usar en
riesgo de
depresión
del SN

Abstinencia:
crisis
hipertensiva
s con riesgo
de muerte

Nerviosismo
, taquicardia,
cefalea,
diaforesis.

BLOQUEADORES GANGLIONARES

- Los receptores nicotínicos son el lugar de acción para los bloqueantes ganglionares.
- Antagonizan la acción de la acetilcolina o se unen a estos receptores y los bloquean.
- El bloqueo de acetilcolina en los sistemas nervioso simpático y parasimpático inhibe la estimulación del sistema nervioso autónomo.

- Los bloqueadores ganglionares son aminas sintéticas.
- Conforman un grupo pequeño de medicamentos de los cuales incluye:
 - Clorhidrato de mecamilamina
 - Camsilato de trimetafán.

Se utilizan principalmente en el tratamiento de la hipertensión grave o maligna

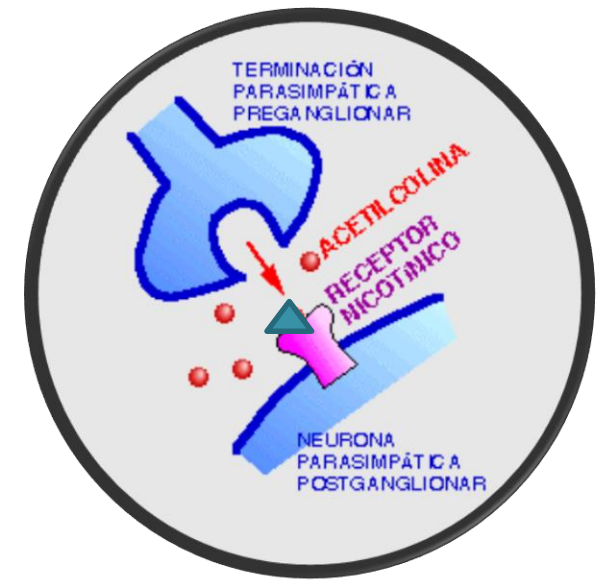
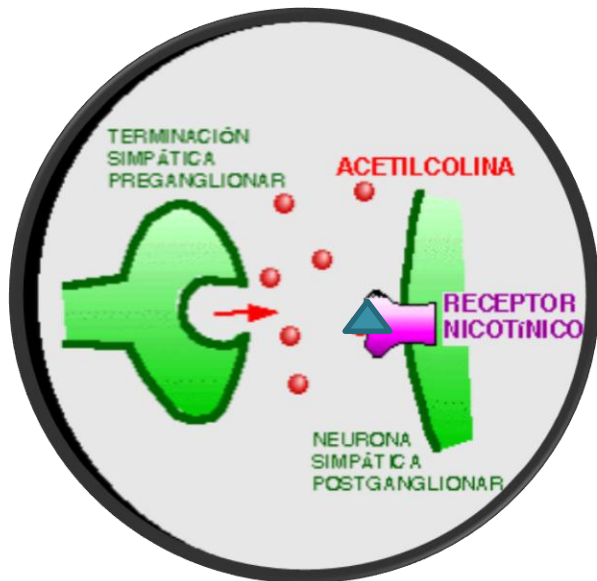
Mecanismo de acción

- **Inhiben la transmisión nerviosa en los receptores nicotínicos simpático y parasimpático:**

a. **Compiten con la acetilcolina por los sitios de unión**

b. **La acetilcolina no puede unirse a su receptor**

c. **no se transmite ningún impulso a la siguiente fibra nerviosa o al órgano receptor.**



▲ Inhibidor ganglionar
● Acetilcolina

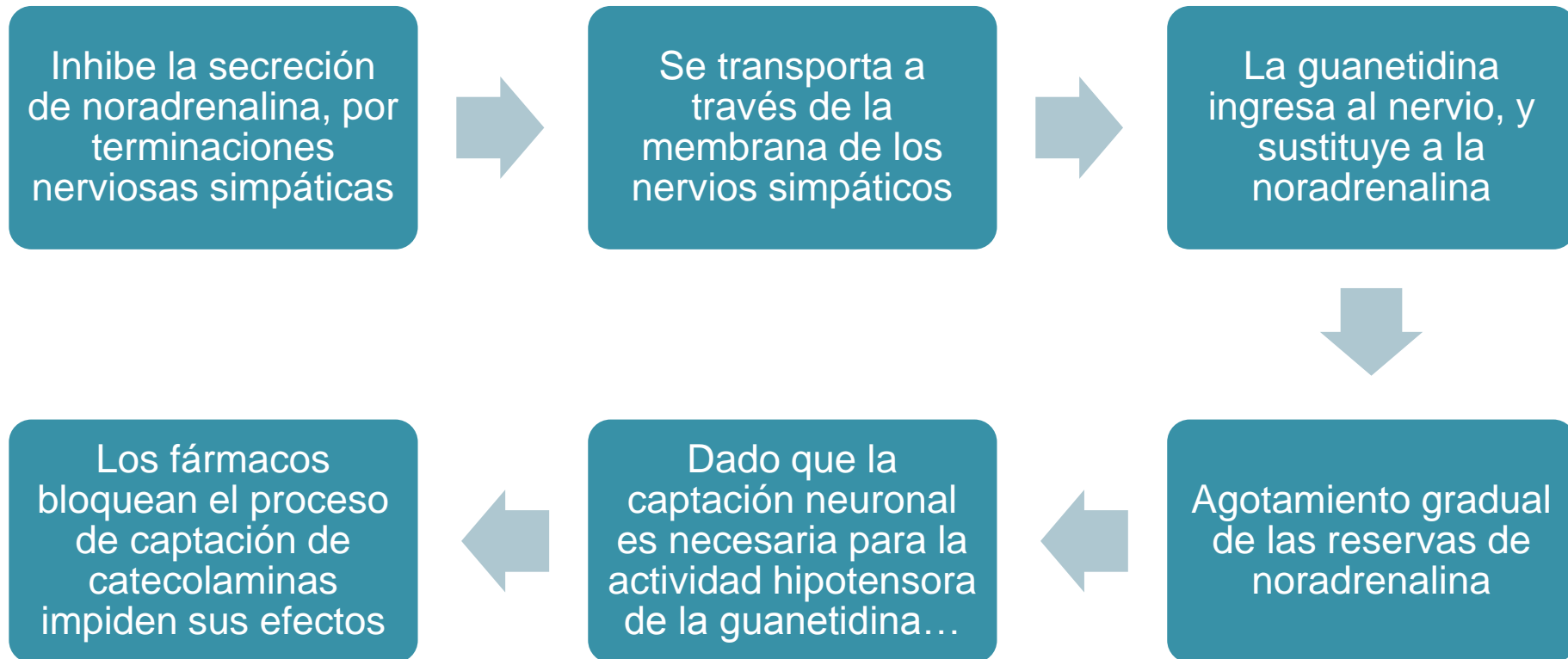
Bloqueadores Adrenérgicos Neuronales

Estos fármacos disminuyen la presión arterial al evitar la secreción fisiológica de la noradrenalina de las neuronas simpáticas posganglionares.

- Dentro de este grupo de fármacos tenemos:
 - Guanetidina
 - Reserpina

Guanetidina.

- Mecanismo de acción.



Guanetidina

- **Farmacocinética y dosis.**

Vida media: 120
horas

Biodisponibilidad:
3-50%

Dosis inicial: 10
mg/día

Dosis de
mantenimiento:
25-50 mg/día

- **Efectos adversos:**

- Hipotensión postural, diarrea, trastornos en la eyaculación, no tiene efectos centrales.
- Crisis hipertensivas por liberación de catecolaminas en pacientes con feocromocitoma.

RESERPINA

- Bloquea la capacidad de las vesículas de transmisor aminérgico de captación y almacenamiento de aminos biógenas.
- Interfiere un mecanismo de captación que depende de magnesio y ATP
- Produce agotamiento de noradrenalina, dopamina y serotonina en neuronas centrales y periféricas
- Dicho efecto de agotamiento produce el efecto antihipertensivo

Reserpina

- **Farmacocinética y dosis.**

Vida media: 24-48
horas

Biodisponibilidad:
50%

Dosis inicial: 0.25
mg/día

Dosis de
mantenimiento:
0.25 mg día

- **Efectos adversos:**

- Hipotensión postural, sedación, lasitud, pesadillas, depresión mental grave, efectos extrapiramidales (Enf. De Parkinson), diarrea y cólicos.
- No debe administrarse en pacientes con antecedentes de depresión mental

Fármacos Bloqueadores De Adrenorreceptores β

PROPRANOLOL

Hipertensión arterial leve a moderada

Antagonista de catecolaminas en adrenorreceptores β 1 y 2

Efecto hipotensor por disminución del gasto cardiaco relacionado con bradicardia

Uso crónico normaliza gasto cardiaco pero la PA se mantienen baja.

Propranolol

- **Farmacocinética y dosis.**

Vida media: 3-5
horas

Biodisponibilidad:
25%

Dosis inicial: 80
mg/día

**Dosis de
mantenimiento:**
80- 480 mg/día

- ✓ Puede administrarse cada 12 h, y se dispone de preparados de liberación lenta.



Propranolol

TOXICIDAD.

- Al suspender: síndrome de supresión que incluye nerviosismo, taquicardia, aumento de la angina o aumento en la presión arterial, infarto al miocardio
- Algunos efectos indeseables son: diarrea, estreñimiento, náusea, vómito; efectos semejantes a los de la clonidina y metildopa

Metoprolol y Atenolol

- Fármacos cardioselactivos.
- Metoprolol inhibición de la estimulación de adrenorreceptores β_1 y menos potente que el propranolol para los β_2
- Cardioselectividad, es ventaja en pacientes hipertensos que sufren asma, diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica.
- El metoprolol se degrada por acción de la CYP2D6.
- Eficaz para disminuir mortalidad por insuficiencia cardiaca.

Metoprolol y Atenolol

Fármaco	Vida Media	Biodisponibilidad	Dosis inicial	Dosis mantenimiento
Metoprolol	3-7h	40%	50-100 mg/día	200-400 mg/día
Atenolol	6 h	60%	50 mg/día	50-100mg/día



Prazosina y Otros Bloqueadores α_1

- Prazosina, terazosina, doxazosina.
- Bloquean adrenorreceptores α_1 y producen menor taquicardia refleja.
- Disminuyen la PA por dilatación de los vasos de resistencia y de los de capacitancia.
- Si estos fármacos se administran sin un diurético, hay retención de sodio y agua.
- Benefician a varones con hipertensión e hiperplasia prostática benigna.

Bloqueadores α_1

- Farmacocinética y dosis.

Fármaco	Vida Media	Biodisponibilidad	Dosis inicial	Dosis mantenimiento
Prazosina	3-4 h	70%	3 mg/día	10-30 mg/día
Terazosina	12 h	intermedia	5 mg/día	5-20 mg/día
Doxazosina	22 h	Intermedia	1 mg día	1-4 mg/día

Rara vez se presentan:

- Mareos, palpitaciones, cefalea, lasitud
- Factor antinuclear sérico positivo.

VASODILATADORES:

Mecanismo de acción:

La hidralazina y minoxidil, vasodilatadores orales para tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial

Nitroprusiato y Diazóxido, vasodilatadores parenterales; se usan en urgencias hipertensivas

Bloqueadores de los conductos de calcio se usan en ambas circunstancias: relajan el músculo liso arteriolar y disminuyen resistencia vascular periférica.

Hidralazina

- **Mecanismo de acción**
 - Derivado de la hidracina: dilata las arteriolas, pero no las venas.
 - Taquifilaxia ante sus efectos hipertensivos
 - Tratamiento combinado, se usa para hipertensión grave.
 - Metabolismo hepático de primer paso (acetilación).
-
- **Farmacocinética y dosificación**

Vida media: 1.5-3
horas

Biodisponibilidad:
25%

Dosis inicial: 40
mg/día

Dosis de
mantenimiento:
40-200 mg/día

Hidralazina

- **Toxicidad:**

Cefalea, náuseas, anorexia, palpitaciones, sudoración y rubor

Cardiopatía isquémica; la taquicardia refleja y la estimulación simpática pueden provocar angina o arritmia isquémica

Artralgia, mialgia, exantema cutáneo y fiebre
Neuropatía periférica y fiebre medicamentosa

Minoxidil

- **Mecanismo de acción:**

- Vasodilatador muy eficaz, activo por V.O.
- Apertura de los conductos de K⁺ en la membrana del músculo liso por el SULFATO DE MINOXIDIL (metabolito activo)
- Estabiliza la membrana en su potencial de reposo y hace la contracción menos probable

- **Farmacocinética y dosificación**

Vida media: 4
horas

Biodisponibilidad:
90 %

Dosis inicial: 5-10
mg/día

Dosis de
mantenimiento:
40 mg/día

Minoxidil

- **Toxicidad**
- Debe emplearse en combinación con un beta-bloqueador y un diurético de asa.
- Taquicardia, palpitaciones, angina y edema.
- Cefalea, sudoración e hipertrichosis

Nitroprusiato de Sodio

- Se activa la GUANILCICLASA por medio de la liberación de óxido nítrico o por estimulación directa de la enzima – aumenta el GMPc intracelular; que relaja al músculo liso
- Es un complejo de hierros, grupo cianuro y un grupo nitroso
- Es rápidamente metabolizado por captación en los eritrocitos con liberación de cianuro

Nitroprusiato de Sodio

Disminuye en forma rápida la presión arterial y sus efectos desaparecen en 1 a 10 min después de su administración

Dosis:
dosis por lo general se inicia con 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y puede aumentar hasta 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

se administra por bomba de Infusión con vigilancia continua de la presión arterial a través de un registro por catéter intraarterial

El fármaco se inyecta por vía intravenosa en solución.

Las velocidades de infusión más altas, si continúan por más de 1 h puede causar toxicidad

Nitroprusiato de Sodio

Toxicidad

- Acumulación de cianuro, acidosis metabólica, arritmia, hipotensión excesiva y muerte
- Intoxicación por tiocianato:
 - ✓ Debilidad muscular, desorientación, psicosis, espasmos musculares y convulsiones
 - ✓ Hipotiroidismo tardío
 - ✓ Metahemoglobinemia

DIAZÓXIDO

- Dilatador arteriolar eficaz por vía parenteral, útil en crisis hipertensivas
- I.V. provoca disminución súbita de la RVP y de la T.A. Media, taquicardia, aumento del GC
- Previene la contracción del músculo liso vascular al abrir los conductos de K^* y estabilizar el potencial de membrana a nivel de reposo.

DIAZÓXIDO

- Hipotensión excesiva que puede provocar angina e infartos al miocardio
- Inhibe liberación de insulina por el páncreas para tratar la hipoglucemia secundaria a insulinoma
- Retención de sal y agua por los riñones

FENOLDOPAM

- Dilatador arteriolar periférico
- Agonista de la dopamina
- Provoca dilatación arteriolar y natriuresis

BLOQUEADORES DE LOS CONDUCTOS DE CALCIO

- Verapamil
- Diltiazem
- Dehidropiridinas (amlodipinas, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina).

BLOQUEADORES DE LOS CONDUCTOS DE CALCIO

- Tienen efectos antianginosos, antiarritmicos y antihipertensivos
- Dilatan las arteriolas periféricas, disminuye la TA
- Inhiben la entrada de calcio en el músculo liso arterial.

BLOQUEADORES DE LOS CONDUCTOS DE CALCIO

- Son más activos como vasodilatadores y tienen menos efectos depresores cardíacos que Verapamil y Diltiazem
- Nifedipina. Activa el simpático en forma refleja con ligera taquicardia, mantiene o aumenta el gasto cardíaco; se usa en el tratamiento de urgencia de la hipertensión grave
- Verapamil. Tiene mayor efecto sobre el corazón, disminuye la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco.
- Diltiazem. Tiene acciones intermedias

INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA

- Controvertidas las acciones de renina, angiotensina y aldosterona en la hipertensión esencial
- Mecanismo y sitio de acción: liberación de renina (riñón), estimulada por: presión renal disminuida, estimulación neuronal simpática, liberación de Na^+ reducida y aumento en la concentración de Na^+ en el TCD.

INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA

- Renina: actúa sobre el fibrinógeno para desdoblar la angiotensina I
- Angiotensina I es transformada en los pulmones en Angiotensina II
- Angiotensina II = Vasoconstricción y retención de Na⁺
- Angiotensina II es transformada en glándula suprarrenal en Angiotensina III
- Angiotensina II y III la liberación de aldosterona.

INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA; SARALASINA

- Analogo inhibidor competitivo de la Angiotensina II
- Bloquea los efectos presores y liberación de Aldosterona de la Angiotensina II y reduce la TA en los estados de renina alta (estenosis arterial renal)
- Efecto paradójico de la Saralasin puede elevar la TA por inyección rápida o en personas sin angiotensina II

IECA

- CAPTOPRIL: Inhibe el sistema renina-angiotensina y estimula el sistema calicreina-cinina
- ENALAPRIL: por desestirificación es convertido en un IECA, se usa Iv: en urgencia hipertensiva
- LISINOPRIL, es un derivado de enalapril

IECA

- BENCEPRIL, FOSINOPRIL, QUINAPRIL y RAMIPRIL – profármacos recientes que se convierten por hidrólisis
- Disminuyen la RVP
- No modifican GC y FC
- Se pueden utilizar en cardiopatía isquémica

IECA

- Especialmente pueden utilizarse en diabéticos hipertensos; reducen la proteinuria y estabilizan el funcionamiento renal, mejora la hemodinámica intrarrenal, disminuye la RVP de la arteriola eferente glomerular y disminuye la presión capilar glomerular

IECA

- Absorción rápida, biodisponibilidad 70% en ayuno
- Conjugación con disulfuro
- Se distribuye en casi todos los tejidos; excepto SNC
- Vida media; 3 hrs

IECA: Efectos Adversos

- Hipotensión grave en paciente hipovolémicos, después de diuréticos, dieta hiposódica o pérdida de líquidos
- Insuficiencia renal aguda
- Hipopotasemia
- Angioedema
- Tos seca y sibilancias

IECA: Efectos Adversos

- Contraindicaciones en II y III trimestres del embarazo (hipotensión fetal, anuria, malformaciones y muerte)
- Neutropenia y proteinuria
- Alteración del sentido del gusto, exantema alérgico y fiebre medicamentosa

Inhibidores de receptores de angiotensina

- Losartán
- Candesartán
- Eprosartán
- Irbesartán
- Telmisartán
- Valsartán

Son antagonistas –
bloqueadores- selectivos
de los efectos de la
Angiotensina
Acción semejante a los
IECA
Inhiben acción de
angiotensina

Bibliografía

- Katzung B.G, Masters SB, Trevor A.J. Farmacología Básica y clínica (13^a Ed). McGraw Hill 2012.
- L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (12^a Ed). Mc Graw Hill 2011.
- J. Florez, J.A Armijo, Á. Mediavilla. Farmacología humana. (5ta Ed). Elsevier Masson 2008.

• **MUCHAS GRACIAS!!!!**

