

Sistema renina- angiotensina- aldosterona

Fármacos

1. Antirenininas: Aliskiren
2. IECA: Enalapril
3. Antagonistas de angiotensina II: Losartan

smm2009

Agentes inhibidores de la enzima de conversión

smm2009

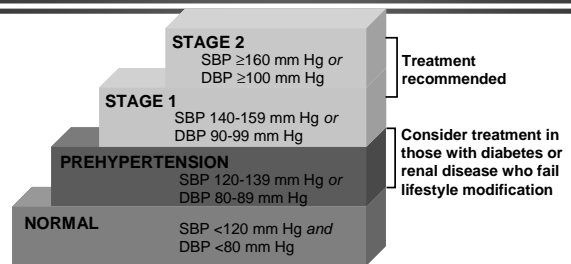
JNC 7 Factores de riesgo cardiovascular

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Hipertensión | ▶ Microalbuminuria o FG <60 mL/min |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tabaco | ▶ Edad (hombres >55 a; mujeres >65 a) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Obesidad (BMI ≥30 kg/m ²) | ▶ Historia familiar de enfermedad coronaria prematura |
| <input checked="" type="checkbox"/> Inactividad física | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Dislipidemia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Diabetes mellitus | |

Chobanian AV et al, for the NHBPEPCC. Bethesda, Md: NHLBI; 2004. NIH Publication No. 04-5230. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf.

smm2009

JNC 7 Clasificación de hipertensión arterial



Chobanian AV et al, for the NHBPEPCC. Bethesda, Md: NHLBI; 2004. NIH Publication No. 04-5230. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf.

smm2009

JNC 7: patologías y fármacos recomendados

Compelling Indication	Recommended Drugs					
	Diuretic	ACEI	BB	ARB	CCB	Aldo Ant
Heart failure	•	•	•	•		•
Post MI		•	•			•
High coronary disease risk	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
Chronic kidney disease		•		•		
Recurrent stroke prevention	• and •					

Aldo Ant = aldosterone antagonist. Chobanian AV et al, for the NHBPEPCC. Bethesda, Md: NHLBI; 2004. NIH Publication No. 04-5230. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf.

smm2009

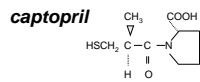
Introducción

- 1960: Ferreira: venenos de víboras, factores que intensificaban las respuestas a bradiquininas.
- Erdoz y col establecieron la identidad de Enzima convertidora y la quininasa II.
- 1977: Cushman: captopril

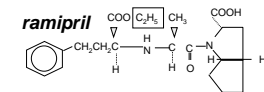
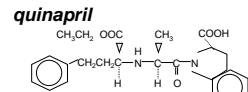
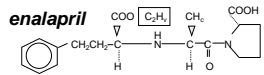
smm2009

Origen y Química

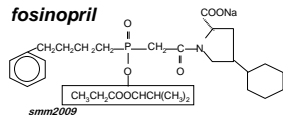
Sulfidrito IECA



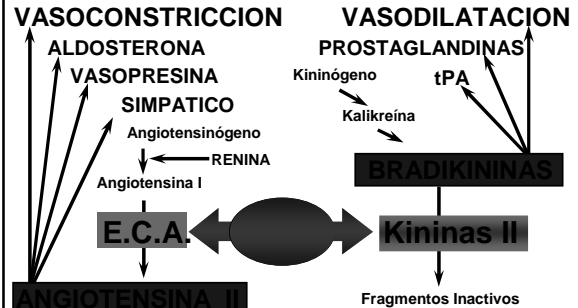
Dicardoxilo IECA



Fósforo IECA



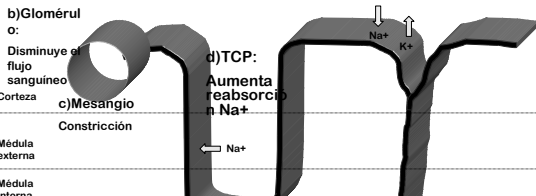
Mecanismo de acción



Acciones de angiotensina II

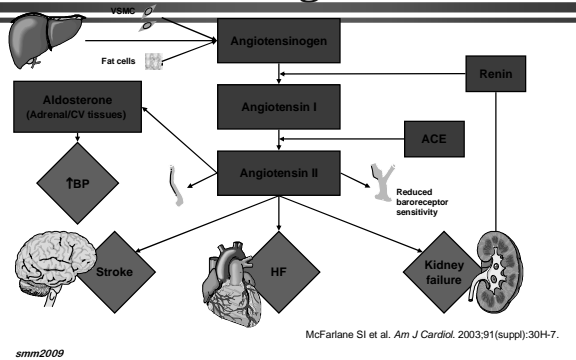
Acciones renales:

a) vasculares: Arteriola aferente: Contricción; arteriola eferente: Contricción Aldosterona

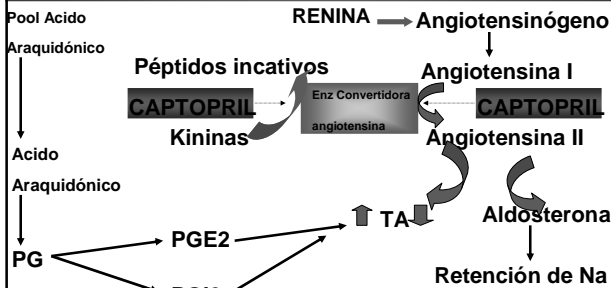


Acciones suprarrenales: aumenta síntesis de Adrenalina
 Acciones vasculares sistémicas: vasoconstricción arterial.
 Acciones cardíacas: vasoconstricción coronaria, potencia Adrenalina
 Acciones cerebrales: Aumento sed, estimulación simpática central y aumento ADP

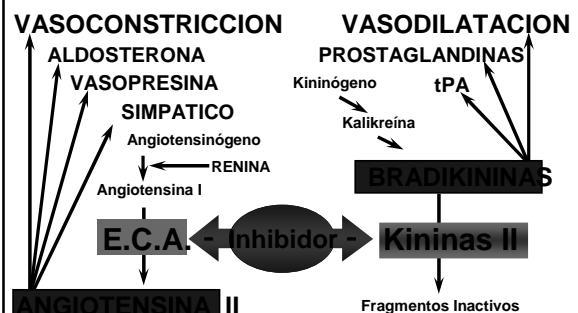
Ang II effect in target organ damage



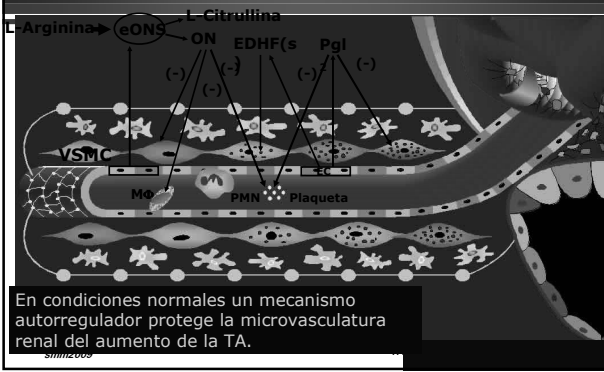
Farmacodinamia



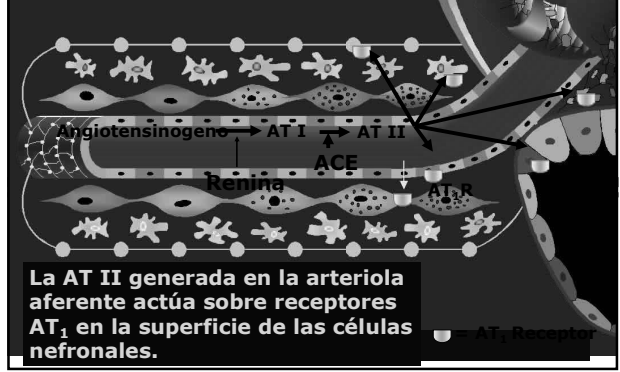
Mecanismo de acción



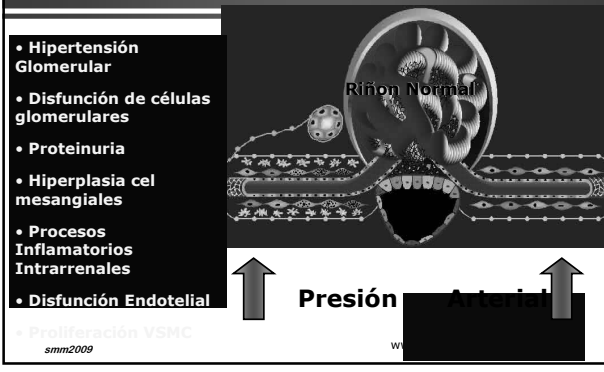
Efectos de los Vasodilatadores en el Riñon normal



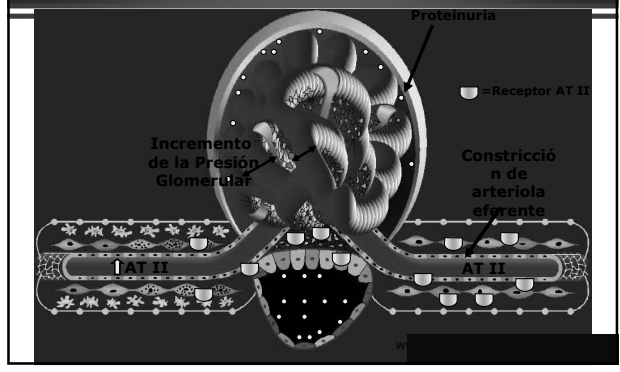
FISIOPATOLOGIA



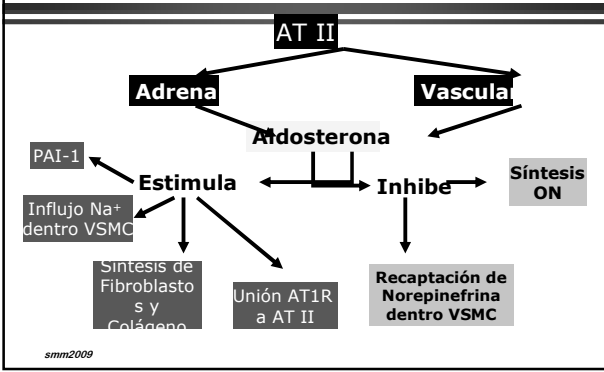
Mecanismos de Daño Renal en HTA



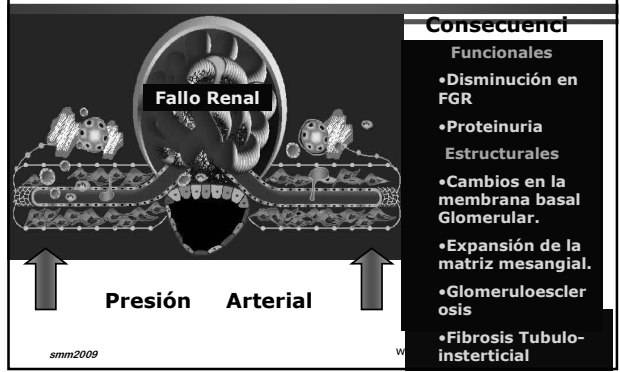
Procesos Patológicos que llevan a Injuria Glomerular y Proteinuria.



Aldosterona Promueve Fibrosis Renal por Múltiples Mecanismos



Consecuencias del daño renal en HTA

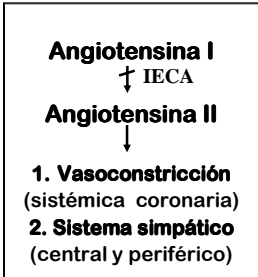


Efecto cardioprotector

- ☒ Restauración balance entre consumo y demanda de oxígeno
- ☒ Reducción pre y postcarga
- ☒ Reducción masa VI
- ☒ Reducción estimulación simpática
- ☒ Efecto beneficioso en injuria de reperusión*

Evaluation 1994; 90(4):2056-69.

smm2009



* Not demonstrated conclusively in humans

Efecto vasculoprotector

- ☒ Efecto antiaterogénico *
- ☒ Efecto antiproliferativo y antimigratorio de células del músculo liso, neutrófilo y células mononucleares
- ☒ Mejoría y restauración de la disfunción endotelial
- ☒ Efecto protector de la ruptura de placa *
- ☒ Efecto antiplaquetario
- ☒ Mejora fibrinólisis endógena
- ☒ Efecto antihipertensivo
- ☒ Mejoría del tono arterial

Evaluation 1994; 90(4):2056-69.

smm2009

* Not demonstrated conclusively in humans

Clasificación

Prodrogas Tiempo de acción SH2

● Captopril	no	corta	sí
● Alacepril	sí	corta	sí
● Ramipril	sí	larga	no
● Enalapril	sí	larga	no
● Lisinopril	no	larga	no
● Cilazapril	sí	larga	no
● Fosinopril-perindopril			
● Trandolapril			
● Quinapril			

smm2009

Farmacocinética

- **Captopril:** Absorción oral, biodisponibilidad 65%
 - reducida por alimentos
 - inicio 15-30 min, efecto máx 1 hora. Vida media 2hs, persisten 6-10 hs
 - Desaparece de sangre 4-5hs.
 - Metabolismo hepático, Eliminación renal 40% activo
- **Enalapril:** prófarmaco, hidrolizado a enalaprilato. Oral y EV.
 - Biodisponibilidad no afectada por alimentos. - Comienza 60 min.
 - Concentración máxima 3-4 hs (VO), 15 min (EV) -Efecto persiste 18-30 hs.
 - VO: 2.5, 5, 10 y 20mgs. Enalaprilato EV. 1.25mg/ml

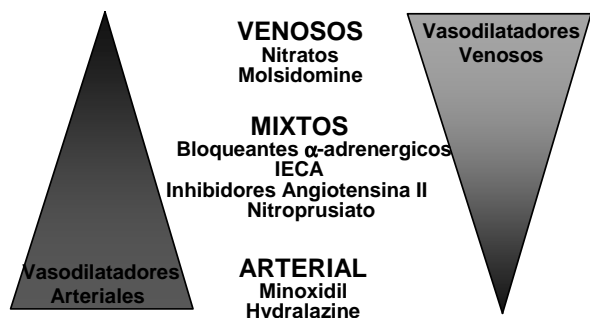
smm2009

Indicaciones

- Insuficiencia cardíaca clínica
 - Todos los pacientes
- Disfunción ventricular asintomática
 - FEVI < 35 %
- Hipertensión arterial
- Pacientes postinfarto agudo de miocardio
- Proteinuria del diabético
- Controlar la sed

smm2009

Insuficiencia Cardíaca



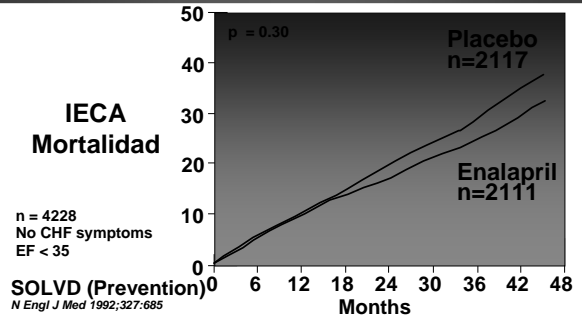
smm2009

Insuficiencia Cardíaca

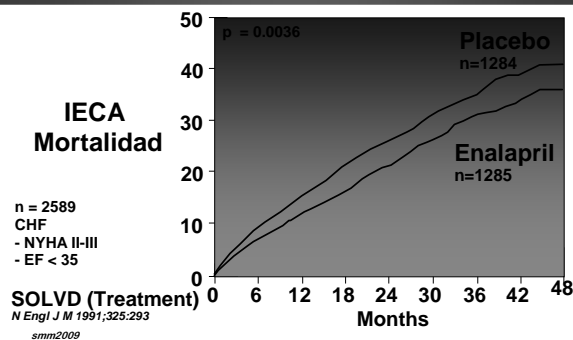
- Inhibe la remodelación postinfarto.
- Modifica la progresión de la ICC crónica
 - ↑ Sobrevida
 - ↓ Hospitalizaciones
 - Mejora la calidad de vida.
- En contraste con otros vasodilatadores, no produce activación neurohormonal o taquicardia refleja.
- No desarrolla tolerancia a estos efectos.

smm2009

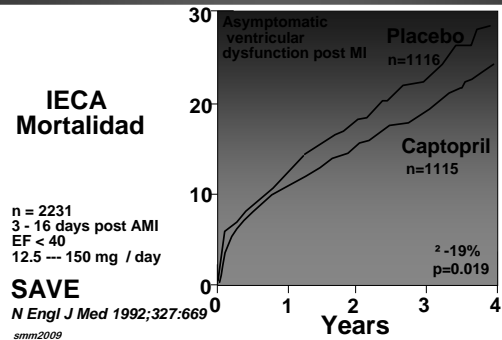
Insuficiencia Cardíaca



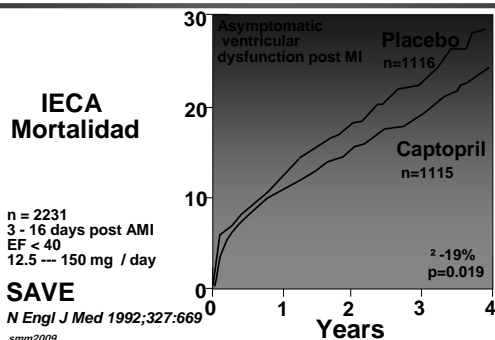
Insuficiencia Cardíaca



Insuficiencia Cardíaca



Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca



Efectos colaterales

- Hipotensión arterial
- Disfunción hemodinámica renal (estenosis renal bilateral o estenosis de arteria renal en monorenos)
- Tos
- Angioedema
- Proteinuria
- Hematológicos: Neutropenia, agranulocitosis
- Neurológicos: cefalea, ataxia, parestesias, mareos, Depresión psíquica
- Proteinuria
- Digestivos: Disturbios del gusto, náuseas, diarrea, constipación
- Renales: glomerulopatías membranosas
- Disfunción hepática
- Sexuales, Impotencia sexual
- Respiratorio: broncoespasmo
- Alérgicas: Rash cutáneo
- Osteomusculares: calambres, fatiga, astenia

smm2009

Contraindicaciones

- Embarazo
- Alergia a la droga
- Insuficiencia renal con clearance menor 30 ml/h

Precauciones

- Patologías con hipereninemia (estenosis renal bilateral)
- Asma bronquial

smm2009

Interacciones

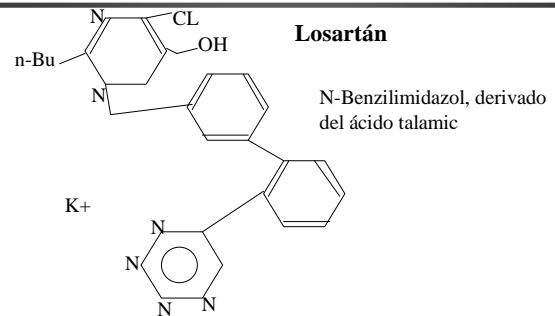
- Diuréticos ahorradores de K+
- Suplementos de K+
- Beta bloqueantes
- AINES
- Probenecid

smm2009

Antagonistas de angiotensina II

smm2009

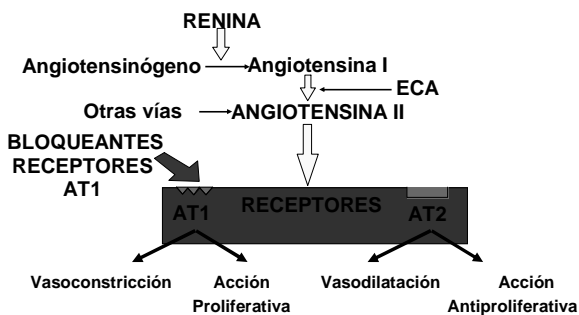
Origen y Química



smm2009

INHIBIDORES DE ANGIOTENSINA II Farmacodinamia

SH2



smm2009

Clasificación

- Losartan (Cozarex, losacor) 12.5-25-50-100 mgs
- Candesartan (atacand, tyadil) 8 mg y 16 mg
- Valsartán (Diovan) 80mg- 160 mg
- Ibersartan

smm2009

Farmacocinética

- **Losartán:** Absorción oral, biodisponibilidad 65%
 - No modificación con alimentos
 - Vida media 2hs, persisten 8-12hs
 - Eliminación renal 40% activo, resto inactivo.
 - Efecto antihipertensivo máximo: 3-6 semanas
 - Dosis: HTA: 50
ICC: 12.5-25 mg

smm2009

Indicaciones

- Insuficiencia cardíaca
 - En ptes que no toleran IECA
 - Combinación IECA + Bloq AT1 disminuye
 - Hospitalizaciones y calidad de vida

- Hipertensión arterial

Precauciones

- Depleción de Na⁺ o volumen

smm2009

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Embarazo
- Lactancia

smm2009

Efectos colaterales

- Hipotensión arterial
- Mareos
- Alteraciones cutáneas: exantema, prurito
- Gastrointestinales: diarrea, valores elevados de TGP
- Músculo-esqueléticas: mialgias
- Sistema nervioso: migraña
- Tos
- Hiperkalemia
- Descenso ácido úrico

smm2009

Interacciones

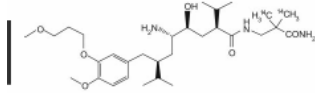
- Diuréticos ahorradores de K⁺
- Suplementos de potasio
- Sales con K

smm2009

Aliskiren

smm2009

Fórmula. Mecanismo de acción



- Inhibidor directo de la renina.
- Bloquea la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I

smm2009

Farmacocinética

- Se administra VO, la biodisponibilidad es muy baja (2-3% de dosis administrada)
- Vida media es larga (34-41 hs)
- 1.4% de la dosis administrada se metaboliza en hígado-isoenzima CYP3A4-
- Se elimina principalmente por heces
- (<1% se elimina por riñón)

smm2009

Indicaciones. Dosis

- Hipertensión arterial
- Dosis: 150-300 mg, VO. Se inicia 150 mg y en 15 días se puede aumentar a 300 mg
- La toma debe realizarse junto con una comida ligera no excesiva en grasas, éstas disminuyen la biodisponibilidad del fármaco en un 70 % y el pico plasmático hasta 85%
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática ni en mayores de 65 años

smm2009

Efectos adversos

- Fármaco bien tolerado
- Efecto colateral mas frecuente diarrea (<1%)
- Menos frecuente: tos, edema periférico, rash, fatiga y angioedema
- Hiperpotasemia (K^+ >5.5 mE/l es poco frecuente), pero aumenta la frecuencia cuando se administra con IECA o ARA II.
- Es necesario monitorear el potasio y la creatinina en diabéticos, con fallo renal o IC

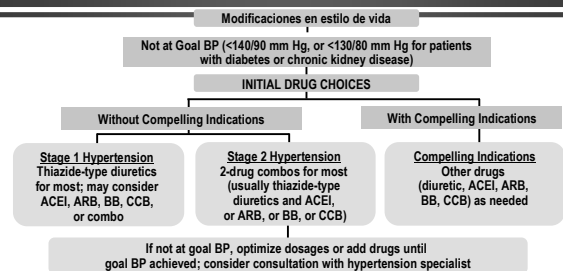
smm2009

Interacciones

- Aumenta la biodisponibilidad de aliskiren: ciclosporina, quinidina o verapamilo: están contraindicados
- Ketoconazol, rifampicina, claritromicina, amiodarona: usar con precaución: Pueden disminuir la biodisponibilidad de aliskiren
- Furosemida: leve pérdida d eficacia del diurético, puede requerir ajuste de dosis
- Hiperkalemia: con IECA, ARA II y espironolactona

smm2009

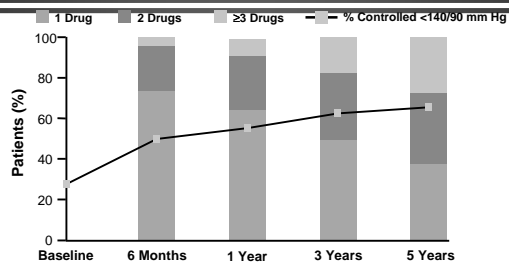
JNC 7: Algorithm for Hypertension



Chobanian AV et al, for the NHBPEPCC. Bethesda, Md: NHLBI; 2004. NIH Publication No. 04-5230. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf.

smm2009

Multiple Antihypertensive Agents Needed to Achieve BP Goal: ALLHAT



Patients had hypertension and at least 1 other CHD risk factor. N = 33357.
Adapted from Cushman WC et al. *J Clin Hypertens*. 2002;4:393-404.

smm2009

Referencias

1. Parhofer K, et al. *Arbeitsgemeinschaft für Hypertonie (AGH) - Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Hypertonie*. 2008;1:1-10.
2. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
3. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
4. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
5. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
6. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
7. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
8. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
9. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
10. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
11. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
12. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
13. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
14. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
15. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
16. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
17. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
18. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
19. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.
20. *Journal of the American Medical Association*. 2002;287:2526-2535.

smm2009