

JO
2es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA”

“ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE INHIBIDORES
DE LA ECA VERSUS ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II, PARA EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL”

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:

ARACELI VERA PAREDES

ASESOR: QFB. RICARDO OROPEZA CORNEJO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

265598
1998

TESIS CON
FALLA LE CRICEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
PRESENTE.

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria"
"Estudio comparativo entre Inhibidores de la ECA
versus Antagonistas de los Receptores de la An-
giotensina II para el tratamiento de la Hiper-
tensión Arterial"

que presenta la pasante: Araceli Vera Paredes

con número de cuenta: 7840581-7 para obtener el Título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 12 de Junio de 19 98

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u>	<u>QFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
<u>III</u>	<u>QFB Ricardo Oropeza Cornejo</u>	
<u>IV</u>	<u>QFB Cecilia Hernández Barba</u>	

A mis padres

Atanasio Vera Paredes (†)

Rosa M^a Paredes Vera

Por el amor y la confianza

Que siempre depositaron

En Mí

A mi Tía Sarita y mi

Mamá Loy con inmenso Cariño

A mis hermanos:

Leti, Rosi, Sari, Nacho:

Gracias por compartir

Estos momentos de felicidad

A la Familia Carbajal

Por tantos años de

Acompañarme en mi Camino

A mis sobrinos con

Todo mi amor

A mi cuñado con cariño

A mis amigos con afecto

A mis maestros del Seminario

QFB M^a Eugenia Posada G

M en FC Beatriz de Jesus Maya M

QFB Cecilia Hdez B

QFB Ricardo Oropeza C

A quienes agradezco inmensamente

Todo el apoyo que me brindaron, tiempo

Que me dedicaron, y los conocimientos que

Compartieron conmigo

Y especialmente a Ray

Gracias por estar siempre conmigo

En los momentos felices

y también los Dificiles

Te Amo

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE INHIBIDORES DE
LA ECA VERSUS ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II PARA EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL**

INDICE

	PAGINA
I.- INTRODUCCIÓN	1
II.- OBJETIVO	3
III.- GENERALIDADES	4
III.1.- Hipertensión Arterial	4
III.1.1.- Definición	4
III.1.2.- Etiología	4
III.1.3.- Fisiopatología de la Presión Arterial	5
III.1.4.- Clasificación de la Presión Arterial	7
III.1.5.- Clasificación de Hipertensión	8
III.1.6.- Hipertensión Esencial	9
III.1.7.- Hipertensión Secundaria	11
III.1.8.- Repercusiones Anatomopatológicas y Fisiopatológicas de la HTA	13
III.1.9.- Efectos de la Hipertensión (Complicaciones)	17
III.1.10.- Signos y Síntomas	18
III.1.11.- Diagnóstico	18
III.1.12.- Tratamiento no Farmacológico	18
III.1.13.- Tratamiento Farmacológico	20
IV.- SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	26
IV.1.- Antecedentes	26
IV.2.- Mecanismo	27
IV.3.- Efectos de la Angiotensina II	32
V.- INHIBIDORES DE LA ECA	34
V.1.- Farmacodinamia	34
V.2.- Farmacocinética	37
V.3.- Reacciones Adversas	41
V.4.- Interacciones Farmacológicas	42
V.5.- Usos Terapéuticos	45

VI.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II	45
VI.1.- Farmacodinamia	46
VI.2.- Farmacocinética	48
VI.3.- Reacciones Adversas	49
VI.4.- Interacciones Farmacológicas	50
VI.5.- Usos Terapéuticos	50
VII.- COMPARACION DE INHIBIDORES DE LA ECA VERSUS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II	51
VIII.- CONCLUSIONES	54
IX.- GLOSARIO	56
X.- BIBLIOGRAFIA	57

I. INTRODUCCION

La hipertensión es uno de los problemas de salud pública más importante en los países desarrollados, ya que aproximadamente del 10-15% de la población adulta la padece.

Existen varios factores que influyen para que sea de este tipo de padecimiento; Como son, antecedentes familiares, el vivir en condiciones de estrés, estos debido a problemas familiares o de trabajo, dieta inadecuada, ingesta de alcohol, fumar, entre otros.

Una de las causas por las que no se detecta a tiempo, es que la mayor parte de los casos, en sus inicios es asintomática, por este motivo se han realizado programas a través del sector salud, para el registro de la presión arterial a la población, por personal capacitado para la detección oportuna de la enfermedad y de esta manera poder prevenir futuras complicaciones como son: enfermedad coronaria prematura y otras enfermedades ateroscleróticas del corazón, accidente vascular cerebral y enfermedad renal progresiva.

Además, la hipertensión no controlada es una de las más importantes causas de enfermedad grave, invalidez y muerte prematura.

Cuando hay una detección oportuna del padecimiento, el tratamiento indicado para estos casos, son las medidas no farmacológicas, como son la dieta, alivio del estrés, ejercicio, etc.; cuyas ventajas son evitar: efectos adversos de los medicamentos, que interfieren con la calidad de vida, alteraciones del metabolismo lipídico y descensos tensionales, disminuyendo de esta manera el riesgo de enfermedades coronarias. En años recientes ha aumentado el interés por este tipo de tratamiento.

En casos de que el tratamiento no farmacológico se vuelve ineficaz o el grado de hipertensión desde el inicio es muy alto es necesario prescribir tratamiento farmacológico.

En la prescripción de un medicamento es importante tomar en cuenta: sus propiedades farmacológicas, para proteger órganos de choque, la vida, así como los beneficios que el paciente espera del tratamiento, esto es, un estado de placidez física, con la carencia de potencial yatrogénico del fármaco y mínimos efectos adversos, obteniendo una sensación de bienestar.

II. OBJETIVO

Realizar un estudio comparativo entre Inhibidores de la ECA y Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II para seleccionar el mejor fármaco en el tratamiento de Hipertensión Arterial, tomando en cuenta farmacocinetica, farmacodinamia y costos.

III. GENERALIDADES

III.1. HIPERTENSION ARTERIAL

III.1.1 DEFINICION:

HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA): Es la elevación crónica patológica de la presión sistólica, diastólica o ambas por encima de valores convencionales que han sido fijados por su propiedad de causar daño parenquimatoso agudo o crónico.

Los límites fijados por la OMS son igual o superior a 160 mmHg para la sistólica o igual o superior a 95 mmHg para la diastólica. Algunos autores toman como criterio de diagnóstico 140/90 mmHg basada en los mayores riesgos de enfermedad y muerte con este nivel de presión.²

III.1.2 ETIOLOGIA

La hipertensión arterial es de origen multifactorial, es decir, no existe una sola causa que lo genere sino que requiere de cierta estructura o predisposición genética asociada a factores ambientales o psicosociales que interactúan regulando el sistema circulatorio. En más del 90 % de los casos de HTA la causa es desconocida (HTA primaria o Esencial) ^{1,2,13}

Algunos factores que predisponen a padecer la enfermedad son: obesidad, alimentación, tabaquismo, alcohol, estrés.

III.1.3 FISIOPATOLOGIA DE LA PRESION ARTERIAL

El nivel de presión arterial (PA) resalta del producto del gasto cardiaco (GC) y la resistencia vascular periférica (RVP), esta varia con la edad, el estado de salud y las condiciones en que se efectúa la medida

$$PA = GC \times RVP$$

Donde:

- Gasto cardiaco (GC) determina la presión sistólica.
- Resistencia Vascular periférica (RVP) determina la presión diastólica.
- El mantenimiento de una perfusión adecuada de los órganos vitales es un factor muy importante para la supervivencia, esta depende de que exista una presión de perfusión adecuada que esta determinada por dos variables, el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica.
- La RVP es proporcional a la longitud de los vasos y la viscosidad de la sangre e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso, por lo tanto el área transversal de un vaso es el determinante básico de la resistencia al flujo sanguíneo.
- El GC es el producto del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca.
- El volumen sistólico es función de 3 variables principales:
 1. Precarga.- generalmente reflejada en el volumen telediastólico ventricular.
 2. Postcarga.- impedancia al flujo sanguíneo que esta en relación con la RVP.
 3. Contractilidad del miocardio.

Existen mecanismos fisiológicos que pueden afectar a la presión arterial, actuando sobre una o más de estas variables, este mecanismo es: liberación total de metabolitos vasodilatadores como adenosina, actividad del SNA (simpático y parasimpático) y la modulación de su actividad por los reflejos barorreceptores y el centro vasomotor del tronco encefálico, liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), actividad del sistema Renina-Angiotensina.²

III.1.4. CLASIFICACION DE LA PRESIÓN ARTERIAL

TABLA 1

CLASIFICACION DE LA PRESION ARTERIAL EN PERSONAS DE 18 AÑOS O MAYORES

ESCALA DE PRESIÓN (mmHg)	CATEGORIA
DIASTÓLICA	
< 85	Presión Normal
85-89	Presión Alta Normal
90-104	Hipertensión Leve
105-114	Hipertensión Moderada
>115	Hipertensión Grave
SISTÓLICA	
< 140	Presión Normal
140-159	Hipertensión Sistólica Limite
≥ 160	Hipertensión Sistólica Aislada

III.1.5. CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN

La Hipertensión puede clasificarse de dos formas: por Tipo y por grado de enfermedad. ^{2,3,8}.

Clasificación por tipo de HTA:

A. HTA Sistólica: aumento del gasto cardiaco, insuficiencia vascular aórtica, fístula arteriovenosa, rigidez aórtica, arteriosclerosis.

B. HTA Sistólica y Diastólica

1. **HTA Primaria o Esencial:** de etiología desconocida
2. **HTA Secundaria:** causada por enfermedades conocidas.
 - Renal : Como pielonefritis crónica, glomerulonefritis crónica y aguda, riñones poliquísticos, estenosis vascular renal, tumores productores de renina.
 - Endocrino: anticonceptivos orales, síndrome de Cushing hiperaldosteronismo primario, feocromocitoma, mixedema, DM, etc.
 - Coartación Aortica
 - HTA del Embarazo
 - Neurógena: HTA Intracraneana, tumores cerebrales, encefalitis, polineuritis
 - Estrés Agudo
 - Hipervolemia
 - Etanol, medicamentos, etc.

Clasificación por grado de Enfermedad:

HTA Maligna: esta hipertensión es de mal pronóstico, es mas frecuente en jóvenes que en ancianos y se caracteriza por presentar neuroretinopatía y por un rápido daño en la función renal. La presión generalmente es muy alta.

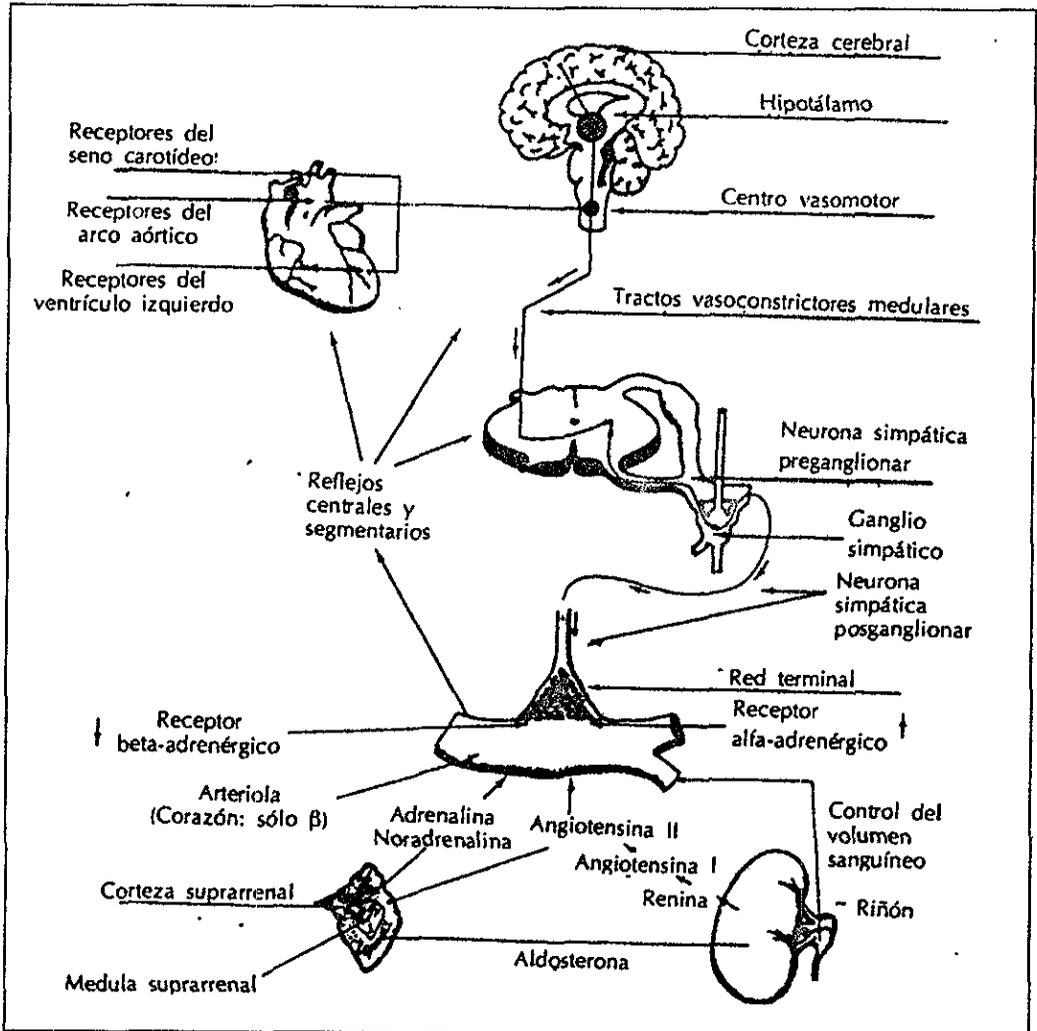
HTA Benigna: es de buen pronóstico, generalmente ocurre en ancianos en quienes la presión no es tan elevada. Los pacientes permanecen relativamente estables por años y pueden morir por fallo cardiaco, ataque fulminante o enfermedad común.
2,3,8

III.1.6. HIPERTENSIÓN ESENCIAL

En muchos casos de hipertensión no se identifica una causa específica o única, por lo que es mejor calificarla de primaria o esencial. Sin duda la dificultad para descubrir los mecanismos responsables de la hipertensión en estos pacientes se atribuye a la variedad de sistemas implicados en la regulación de la presión arterial: adrenérgicos, periféricos o centrales, renales, hormonales y vasculares, y a la complejidad de las interrelaciones de estos sistemas entre sí.^{2,3} En la figura No 1 se observa los mecanismos que regulan la presión arterial.

FIGURA 1

MECANISMOS QUE REGULAN LA PRESION ARTERIAL



III.1.7 HIPERTENSION SECUNDARIA

Solo en una pequeña proporción de los casos de HTA se puede identificar la causa específica, sin embargo debe darse importancia, porque la corrección de la causa puede curar la hipertensión. Además las formas secundarias de HTA pueden arrojar alguna luz sobre la etiología de la HTA esencial.

Casi todas las formas secundarias están relacionadas con una alteración hormonal, de la función renal o ambas.^{2,12}

La hipertensión persistente surge solo en respuesta a aumento de gasto cardiaco o de la resistencia periférica, de modo que habrá uno o más factores que afecten a estos dos parámetros. La interacción de las diversas anomalías en estos factores desencadenan la enfermedad con tipos y grados diferentes de un paciente a otro.³

En la figura No 2 se representa esquemáticamente las principales causas de hipertensión secundaria y los factores implicados en ambos tipos de hipertensión, la esencial y la secundaria.

III.1.8. REPERCUSIONES ANATOMOPATOLOGICAS Y FISIOPATOLOGICAS DE LA HTA

VASCULATURA:

Arterias y Arteriolas: el cambio estructural más característico en los vasos arteriales, consiste en un aumento de la masa de su pared, que afectan básicamente a las capas media e íntima, ocasionando cambios morfológicos.

CAPA MEDIA:

Hay alteraciones del componente celular muscular liso que consiste en un aumento de la masa total de células de músculo liso (CML) debido a hipertrofia e hiperplasia o ambas. El mecanismo responsable del crecimiento de CML no se conoce con precisión pero se piensa que interviene factores hemodinámicos y humorales. Se postula que cuando existe HTA hay un exceso de flujo hacia los tejidos, la hipertensión sobre las paredes de los vasos originaría un aumento de la entrada de calcio dentro de las CML, lo cual produciría una vasoconstricción protectora para mantener constante el flujo hacia los tejidos. Se piensa que este mismo fenómeno podría promover el crecimiento de la pared como mecanismo de adaptación crónica.

Otra alternativa es considerar que el crecimiento de las CML sería un mecanismo defensivo de la pared vascular ante la sobrepresión, y por lo tanto, un mecanismo adaptativo.

Factores Humorales: existen varias fuentes potenciales de factores humorales de crecimiento, estos pueden ser producidos por las propias células vasculares o provenir de las células sanguíneas que penetran en la pared arterial a través del endotelio, de otros constituyentes de la sangre que tendrían su entrada aumentada como consecuencia de la hiperpresión.

Cambios en la matriz conectiva extracelular de la capa media: en estudios realizados se demuestra que la HTA produce un aumento de colágeno, elastina y proteoglicanos en la pared arterial como resultado de una estimulación de su producción por las CML.

CAPA INTIMA:

Cambios Endoteliales: el endotelio es la estructura más importante, ya que recibe directamente los efectos de la HTA, al estar en contacto con el torrente sanguíneo. La HTA produce cambios morfológicos en el endotelio que consisten en aumentos focales de la proliferación de células endoteliales y cambios importantes en la forma del soma celular, en sus funciones, aumenta la permeabilidad de la pared arterial e incrementa la adherencia al endotelio de células sanguíneas como linfocitos, monocitos y granulocitos.

Cambios Subendoteliales: los cambios observados consisten en la migración de CML procedentes de la capa media, que atravesando la lámina elástica interna hacia el espacio subendotelial, se acumulan y proliferan produciendo depósitos de material conectivo, de igual forma las CML migran hacia la íntima, proliferan lentamente pero durante semanas o meses y probablemente constituyen la causa de la mayor parte de la acumulación de CML en la íntima arterial.

PARENQUIMATOSA

Las repercusiones parenquimatosas de la HTA son básicamente dos:

1. La hipertrofia ventricular izquierda que se establece a nivel cardiaco.
2. La esclerosis glomerular que se produce a nivel renal.

Hipertrofia Ventricular Izquierda:

Cambios Morfológicos: la respuesta del corazón frente a un incremento sostenido de la postcarga, como ocurre en la HTA, en el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la cual clásicamente ha sido considerada como un mecanismo de adaptación secundario a una sobrecarga de presión. El estrés parietal sistólico o tensión a la que esta sometida la pared ventricular durante la eyección, viene definido por la formula de Laplace:

$$\text{Estrés} = P \times r / 2h \text{ donde}$$

P= Presión intraventricular en la eyección

r= Radio de la cavidad ventricular

h= Grosor de la pared del ventrículo izquierdo

El corazón reacciona ante un aumento de la postcarga y el consiguiente aumento de la presión de eyección (P), con un aumento progresivo del grosor de la pared (h) en un intento de normalizar y mantener constante el estrés sistólico sobre la misma.

Ante la sobrecarga de presión, el corazón responde con una HVI en la que se detecta un factor principal que es la hipertrofia de los miocitos, que son el elemento contractil. Hay proliferación anormal de fibroblastos, desarrollando fibrosis miocárdica.

Consecuencias funcionales de la HVI patológica de la HTA:

El remodelado estructural del intersticio cardiaco constituye un determinante importante por la disfunción diastólica ventricular por aumento de la rigidez en la pared del corazón hipertrófico del hipertenso.

También se le asocia con la alteración de la función de bomba (disfunción sistólica) que puede finalmente aparecer también en la cardiopatía hipertensiva.

NEFROANGIOESCLEROSIS

Alteraciones morfológicas: las lesiones características del riñón en la HTA maligna o acelerada son la arterioesclerosis hiperplásica con la proliferación típica de las paredes arteriales acompañadas de necrosis fibrinoide. Los glomerulos afectados presenta esclerosis producidos por isquemia, hay deterioro rápido del filtrado glomerular acompañado de proteinuria.

Alteraciones Funcionales: hay elevación de las resistencias vasculares renales con un descenso del flujo plasmático renal, manteniéndose un filtrado glomerular normal a expensas de un incremento en la fracción de filtración

Una vez establecida la HTA puede llevar al deterioro de la función renal por dos mecanismos. El primero en la isquemia glomerular con esclerosis progresiva, por la reducción de la luz en las arterias y Arteriolas preglomerulares.

En segundo, la hiperfiltración o hiperpresión glomerular.¹¹

III.1.9. EFECTOS DE LA HIPERTENSION (COMPLICACIONES)

Los pacientes con hipertensión mueren prematuramente, siendo la causa más frecuente la afectación cardíaca (50%), apoplejía (33%) e insuficiencia renal (10-15%).^{1,2,8,13.}

EFECTOS SOBRE SISTEMA CARDIOVASCULAR: provoca una serie de complicaciones cardíacas como son: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, la HTA es el factor de riesgo más común de la disección aórtica, hipertrofia ventricular izquierda.

EFECTOS SOBRE RIÑÓN: las lesiones ateroscleróticas de las Arteriolas aferente y eferente y de los tubulos glomerulares son las causas más frecuentes y causan disminución de la tasa de filtración y disfunción tubular.

A medida que se prolongue y persista el estado hipertensivo se asiste a un deterioro progresivo de la reserva funcional, en casos extremos se llega a insuficiencia renal aguda, necrosis tubular y microangiopatía.

EFECTOS NEUROLOGICOS: los efectos neurológicos de HTA de larga duración pueden dividirse en retinianos y del SNC

Retinianos: observación de las arterias y Arteriolas a través de la retina. El aumento de la gravedad de la HTA se asocia a espasmo focal y estrechamiento general progresivo de las Arteriolas, así como la aparición de hemorragias, exudados y edema de papila.

Disfunción del SNC: las cefáleas occipitales más frecuentes por las mañanas, son uno de los síntomas más notables de hipertensión. También se pueden observar mareos, inestabilidad, alteraciones visuales, pero las manifestaciones más graves se deben a oclusión vascular, hemorragias cerebrales, encefalopatía, trombosis, demencia.^{12.}

III.1.10. SIGNOS Y SINTOMAS

La mayoría de los pacientes con hipertensión son asintomáticos, por lo que es difícil percatarse del problema y solo se identifica en el curso de una exploración física.

Cuando son los síntomas los que hacen que el paciente acuda al médico, estos pertenecen a tres categorías:

1. **Elevación de la Presión Arterial:** cefalea, que es característica de la hipertensión grave, se localiza en la región occipital, aparece al despertar en las mañanas y remite de forma espontánea en unas horas, mareos, palpitaciones, fatigabilidad e impotencia.
2. **Vasculopatía Hipertensiva:** comprende epistaxis, hematuria, visión borrosa debido a lesiones retinianas, episodios de debilidad o mareos por isquemia cerebral transitoria, angina de pecho y disnea por insuficiencia cardíaca.
3. **Causa subyacente en el caso de hipertensión secundaria:** poliuria, polidipsia y debilidad muscular secundaria e hipopotasemia. El paciente con feocromocitoma puede presentarse con cefaleas episódicas, palpitaciones, diafonesis y mareos posturales.^{2,3.}

III.1.11. DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza mediante: historia clínica, exploración física al paciente y determinaciones de laboratorio, estos tienen como objetivo

- Tratar de descubrir una causa secundaria de hipertensión que sea corregible
- Establece un pretratamiento básico.
- Valorar los factores que pueden influir sobre el tratamiento.

- Determinar si existen otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.^{1,2}

MEDICION DE LA PRESION ARTERIAL

Cuando se sospecha una hipertensión debe medirse la presión arterial como mínimo dos veces en exámenes separados.

HISTORIA CLINICA

En la que se debe tomar en cuenta la edad, sexo, raza, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, nefrourológicos y metabólicos, antecedentes familiares de HTA, hábitos de tabaquismo, alcoholismo, dietéticos, situación de trabajo y familiar, estrés psicológico, actividad física, historia medicamentosa, en mujeres es importante conocer sus antecedentes ginecoobstétricos, como embarazos, historia menstrual, que oriente a disfunciones endocrinas.^{1,2}

III.1.12. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

La intervención no farmacológica es parte del régimen de tratamiento de todos los pacientes con HTA.

Las medidas generales comprenden

- **PÉRDIDA DE PESO:** la disminución de la presión arterial por pérdida de peso puede llegar a un promedio de 2 a 3 mmHg/Kg. , Hasta un total de 10 Kg. La pérdida de peso se ha asociado con una significativa caída de los volúmenes circulante y cardiopulmonar, retorno venoso, volumen minuto y concentración plasmática de noradrenalina. Pueden lograrse estos resultados incluso sin restricción de sal

- **REDUCCION EN LA INGESTA DE SAL:** una restricción moderada de sal (consumo de 70-100 mEq/día) puede reducir la presión diastólica en 7 mmHg. Sin embargo, la restricción de sal no reduce la presión arterial en todos los pacientes hipertensos y comúnmente es efectiva solo en aproximadamente la mitad de los pacientes.
- **REDUCCION EN LA INGESTA DE ALCOHOL:** el alcohol guarda también una importante correlación con las cifras de presión arterial, y puede ser, cuando es consumido en exceso, una causa de HTA refractaria y de abandono de la medicación antihipertensiva. Se ha observado que la ingesta de más de 30 g de alcohol al día produce elevación de la presión arterial
- **SUSPENSION DEL CIGARRILLO:** el tabaquismo eleva la presión arterial probablemente por la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas estimuladas por la nicotina.
- **ALIVIO DEL ESTRÉS:** mediante relajación, meditación, yoga.
- **EJERCICIO:** el ejercicio físico dinámico practicado de forma regular, reduce la obesidad, mejora el perfil lipídico y de riesgo cardiovascular del paciente, y consigue una sensación de bienestar físico y psíquico.

Además se recomienda aumentar la ingesta de potasio, calcio, y moderar el insumo de caféina.

Las ventajas de este tratamiento son que se reducen los efectos adversos de medicamentos y se disminuye el costo.^{1-4,7,9-11,13}

III.1.13. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El tratamiento efectivo de la hipertensión es uno de los avances más importantes de la medicina. Una serie de descubrimientos iniciados en 1949, cuando fueron introducidos los bloqueadores ganglionares, llevaron al desarrollo de numerosos compuestos que ejercen un efecto favorable sobre la expectativa de vida y atenúan, si no previenen, las complicaciones de la hipertensión.⁵

Entre los avances más importantes se cuentan la introducción de la hidralazina en 1952, la reserpina en 1953, los diuréticos de tiazida en 1959, la guanetidina en 1960, la metildopa y clonidina en 1967, los bloqueadores β -adrenérgicos en 1968, prazosín un bloqueador α -adrenérgico y más recientemente, los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, antagonista de los canales de calcio y antagonistas de los receptores de la Angiotensina II.⁵

El tratamiento farmacológico se recomienda en caso de que el tratamiento no farmacológico no se cumpla o se vuelva ineficaz, o cuando el grado de hipertensión desde el inicio sea tan alto que requiera tratamiento inmediato.⁴

Su objetivo es:

- Reducir la morbimortalidad cardiovascular
- Prevenir complicaciones de la enfermedad, es decir impedir el daño de los órganos de choque (corazón, cerebro, riñón)
- Reducir el nivel de presión anormalmente elevada a cifras iguales o menores a 140/90 mmHg, siempre que esto pueda conseguirse sin importantes efectos secundarios con el paciente.
- Normalizar la presión arterial con un fármaco que sea bien tolerado por el paciente y con mínimos efectos colaterales.^{1,2}

Idealmente se debe elegir un programa terapéutico que corrija el defecto subyacente a la elevación de la presión arterial, tomando en cuenta la eficacia, inocuidad, efectos sobre la calidad de vida y facilidad de administración.

Cuando se utilizan combinaciones de fármacos, estos se eligen en relación con su sitio de acción, deben emplearse compuestos que afectan a distintos componentes del sistema hemodinámico, esto es recomendable por la similitud de las consecuencias hemodinámicas que resultan del uso de fármacos de una sola clase la cual tiene importantes implicaciones.

En la tabla No 2 se presentan las consecuencias hemodinámicas agudas y crónicas del tratamiento con agentes hipertensivos.^{2,3,5}

TABLA 2 EFECTOS HEMODINAMICOS DE AGENTES HIPERTENSIVOS

	Diuréticos Agudos	Diuréticos Crónicos	Agentes Metidopa Reserpina Clonidina	Simpático-líticos Pranozin	β Bloqueantes	Vasodilatadores	Inhibidores ECA
Frecuencia Cardiaca	↑	↔	↓	↑	↓	↑	↔
Volumen Minuto	↓	↔	↓	↑	↓	↑	↔
Resistencia Periferica Total	↑	↓	↓	↓	↔	↓	↓
Volumen Plasmático	↓↓	↓	↑	↑	↑	↑	↔
Actividad de Renina con Plasma	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↑
Flujo Sanguíneo Renal	↓	↓	↓	↔	↓	↑	↑
↑ aumento	↓ disminución	↑↓ Aum/ Dis sin cambio	↔ Sin Cambios				

Se logran pocos beneficios con el uso de dos o más fármacos de una sola clase, ya que es probable que los mecanismos compensadores y/o efectos colaterales aumenten sin mejorar el efecto antihipertensivo.⁴

Excepto en los pacientes con una hipertensión grave, en los que es necesario un tratamiento intensivo con varios agentes simultáneamente, la mayoría de los pacientes deben ser tratados inicialmente con un agente único.

La OMS propuso en 1978 una pauta de tratamiento escalonado con la HTA en la que se comenzaba con las medidas no farmacológicas a las que se iban añadiendo de ser necesario, fármacos de forma progresiva.

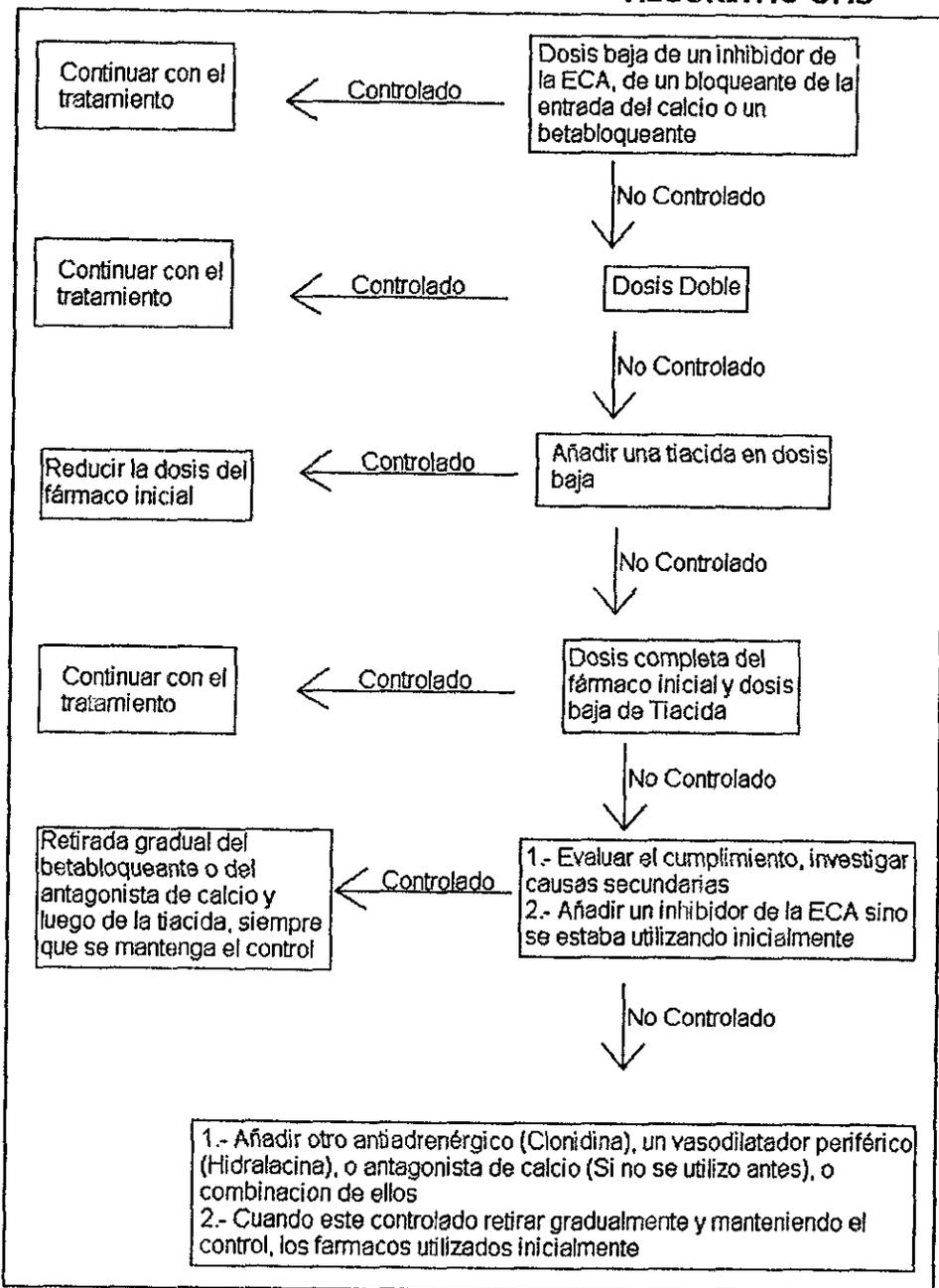
Como existen múltiples agentes antihipertensores, por lo general el tratamiento inicial suele consistir en un diurético o un β -Bloqueador. Sin embargo recientemente tanto la OMS como el Joint Nationale Committee on Detection, Evaluation and Treatment of Hypertension, han modificado sus esquemas terapéuticos añadiendo inhibidores de la ECA y antagonistas de los canales de calcio como tratamiento de primera línea.

Con preferencia en los inhibidores de la ECA por la mayor duración de su acción y sus efectos colaterales potencialmente menos adversos.^{2,14}

En la selección del fármaco a utilizar en primer lugar se debe tener en cuenta la patología o factores de riesgo que presente asociados al paciente, la edad, severidad de HTA, efectos secundarios de la medicación. De esta forma se individualiza el tratamiento antihipertensivo, es decir, dando a cada paciente el fármaco mas adecuado a su patología y circunstancias y más eficiente en el control de su HTA.¹¹

FIG No 3 TRATAMIENTO DE LA HTA CUANDO NO EXISTE O SE DESCONOCE UNA FORMA ESPECIFICA DEL MISMO. ²

ALGORITMO OMS



La investigación sobre la etiología de la hipertensión ha puesto de relieve la importancia del sistema de la **Renina-Angiotensina-Aldosterona** no solo en el origen y mantenimiento de la hipertensión, sino también como guía para el tratamiento.⁶

IV. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

IV.1 ANTECEDENTES

En 1898, Tiegerstedt y Bergman comprobaron que los extractos salinos crudos de riñón contenían un principio presor al que llamaron Renina. Su descubrimiento tuvo una evidente influencia en el problema de la hipertensión arterial y su influencia con la enfermedad renal. Luego se determinó que la Renina no era por sí misma una sustancia presora, si no una enzima que iniciaba la formación del compuesto farmacológicamente activo, un péptido, a partir de un sustrato presente en el plasma (Brawn Menéndez y col. ,1940; Page y Helmer, 1940.) Dos nombres del péptido, angiotonina e hipertensina, persistieron hasta 1958, cuando se aceptó dar a la sustancia presora el nombre de Angiotensina y al sustrato plasmático el de Angiotensinógeno.^{4,5}

A mediados de 1950, Skeggs, Peart y col, determinaron la composición y secuencia de aminoácidos del compuesto activo.

En 1968, Gross sugirió que el sistema renina-angiotensina intervenía en el balance electrolítico y en el control de la secreción de la aldosterona por la corteza suprarrenal. Esta acción, amplió el concepto del sistema como importante mecanismo fisiológico en las funciones homeostáticas interrelacionadas referentes al volumen, la presión y la composición de electrolitos de los líquidos corporales.

En la década de 1970 se desarrollaron agentes farmacológicos capaces de actuar efectivamente in vivo inhibiendo la formación de Angiotensina o bloqueando sus receptores.⁴

La investigación sobre la etiología de la hipertensión ha puesto de relieve la importancia del sistema de la **Renina-Angiotensina-Aldosterona** no solo en el origen y mantenimiento de la hipertensión, sino también como guía para el tratamiento.⁶

IV. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

IV.1 ANTECEDENTES

En 1898, Tiegerstedt y Bergman comprobaron que los extractos salinos crudos de riñón contenían un principio presor al que llamaron Renina. Su descubrimiento tuvo una evidente influencia en el problema de la hipertensión arterial y su influencia con la enfermedad renal. Luego se determinó que la Renina no era por sí misma una sustancia presora, si no una enzima que iniciaba la formación del compuesto farmacológicamente activo, un péptido, a partir de un sustrato presente en el plasma (Brawn Menéndez y col. ,1940; Page y Helmer, 1940.) Dos nombres del péptido, angiotonina e hipertensina, persistieron hasta 1958, cuando se aceptó dar a la sustancia presora el nombre de Angiotensina y al sustrato plasmático el de Angiotensinógeno.^{4,5}

A mediados de 1950, Skeggs, Peart y col, determinaron la composición y secuencia de aminoácidos del compuesto activo.

En 1968, Gross sugirió que el sistema renina-angiotensina intervenía en el balance electrolítico y en el control de la secreción de la aldosterona por la corteza suprarrenal. Esta acción, amplió el concepto del sistema como importante mecanismo fisiológico en las funciones homeostáticas interrelacionadas referentes al volumen, la presión y la composición de electrolitos de los líquidos corporales.

En la década de 1970 se desarrollaron agentes farmacológicos capaces de actuar efectivamente in vivo inhibiendo la formación de Angiotensina o bloqueando sus receptores.⁴

IV.2 MECANISMO

La renina es una enzima proteolítica formada y almacenada por las células yuxtaglomerulares del riñón y liberada en la linfa y en la sangre venosa renal.

La renina actúa sobre su sustrato (sustrato de renina o Angiotensinógeno), una α -2 globulina sintetizada por el hígado, produciendo el decapeptido Angiotensina I. La Angiotensina I se transforma en la circulación en un octapéptido, la Angiotensina II, por acción de un sistema enzimático (enzima de conversión) que se detecta principalmente en pulmón, la Angiotensina II se degrada a un heptapéptido, Angiotensina III, también la Angiotensina I puede pasar directamente a Angiotensina III. Aunque las funciones de la Angiotensina III son especulativas, parece desempeñar un papel en la modulación de la secreción de aldosterona. Las angiotensinas activas son eliminadas rápidamente de la circulación, así como durante su tránsito a través de los tejidos, por diversas peptidasas.

La renina, a través de su producto, la Angiotensina II, estimula directamente la síntesis y secreción de la aldosterona en la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal.

Un volumen plasmático y un nivel sérico bajos de sodio estimulan la secreción de renina y provocan la liberación de aldosterona que acusa retención de sodio, aumento del volumen del plasma, elevación de la presión sanguínea y pérdida de potasio.
1,4,6,15,16

En las figuras 4 y 5 se ilustra el sistema Renina-Angiotensina.

FIGURA 4 A

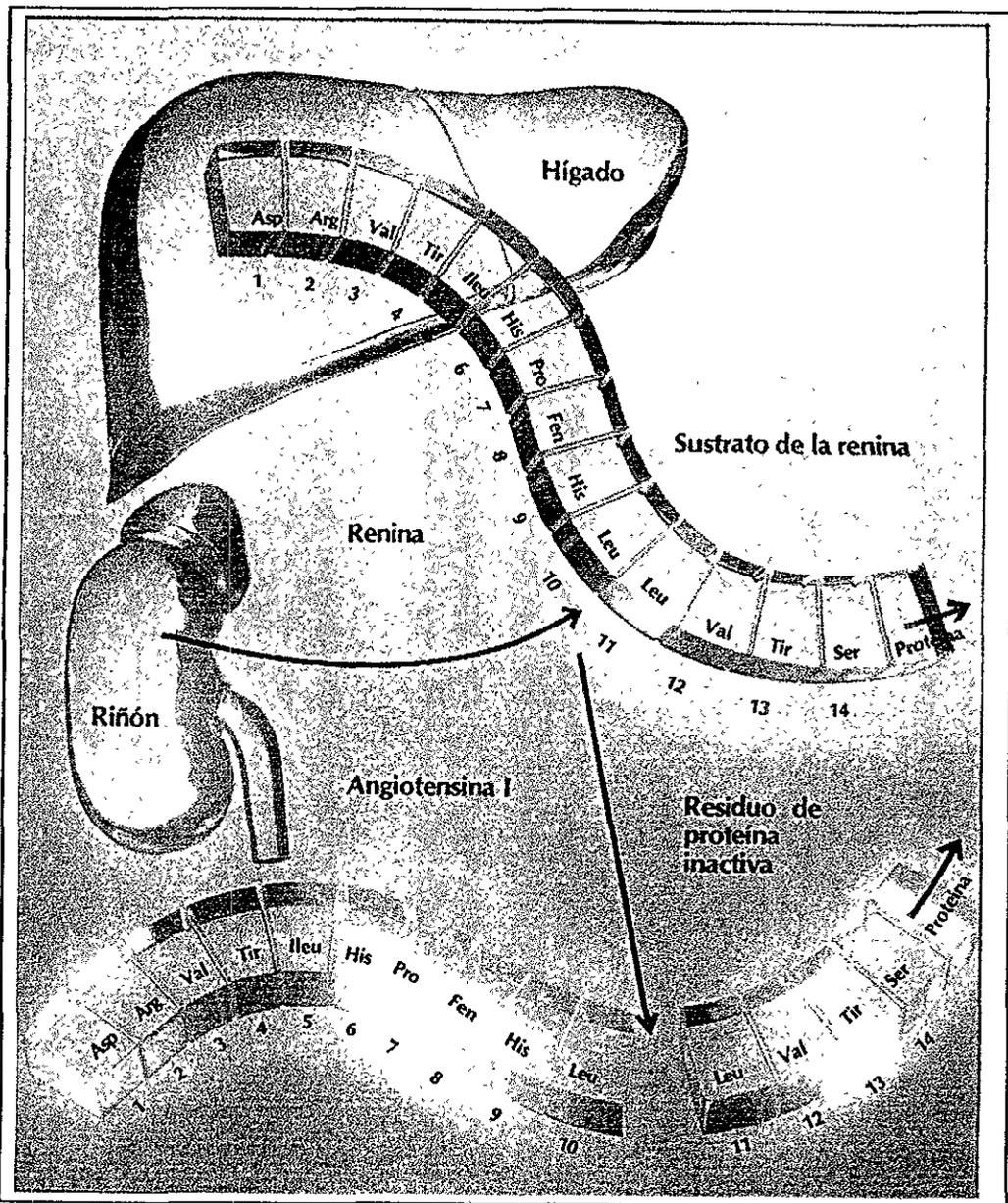


FIGURA 4 B

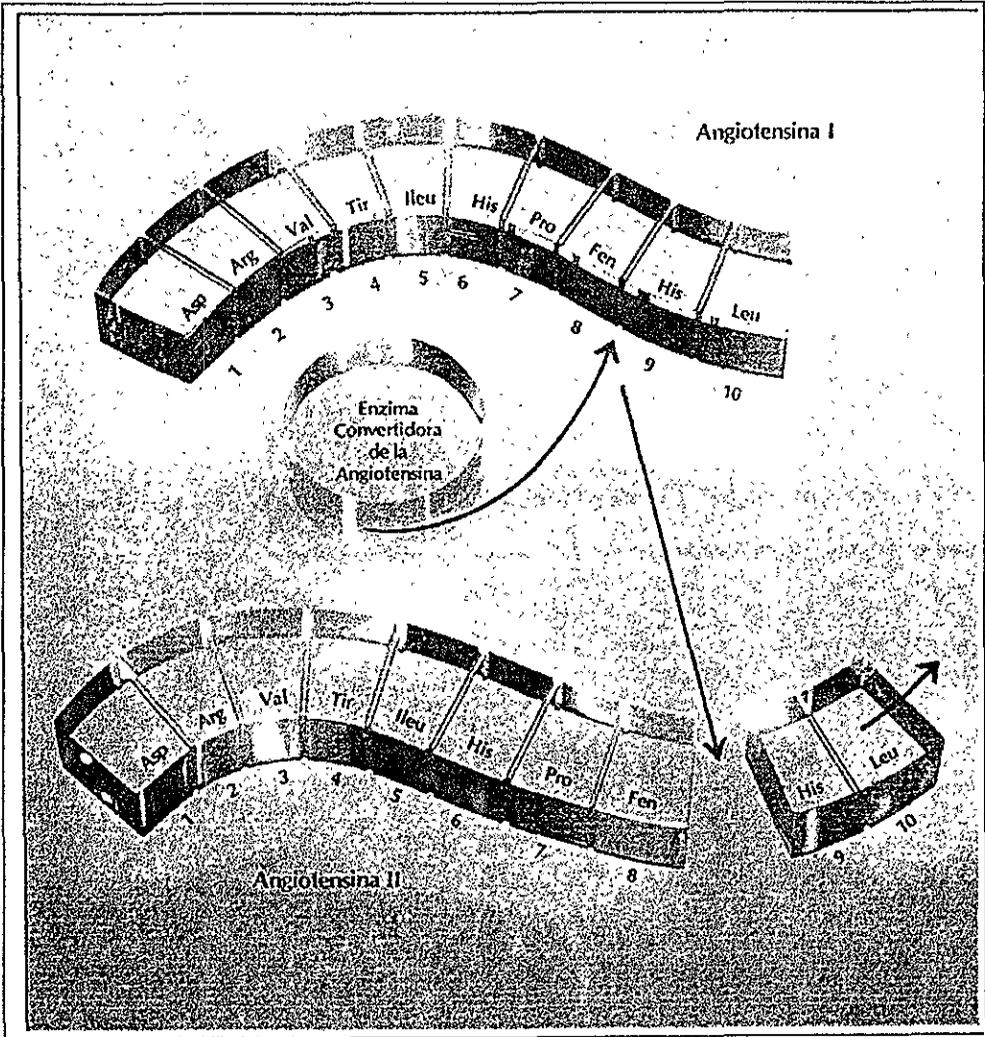


FIGURA 4 C

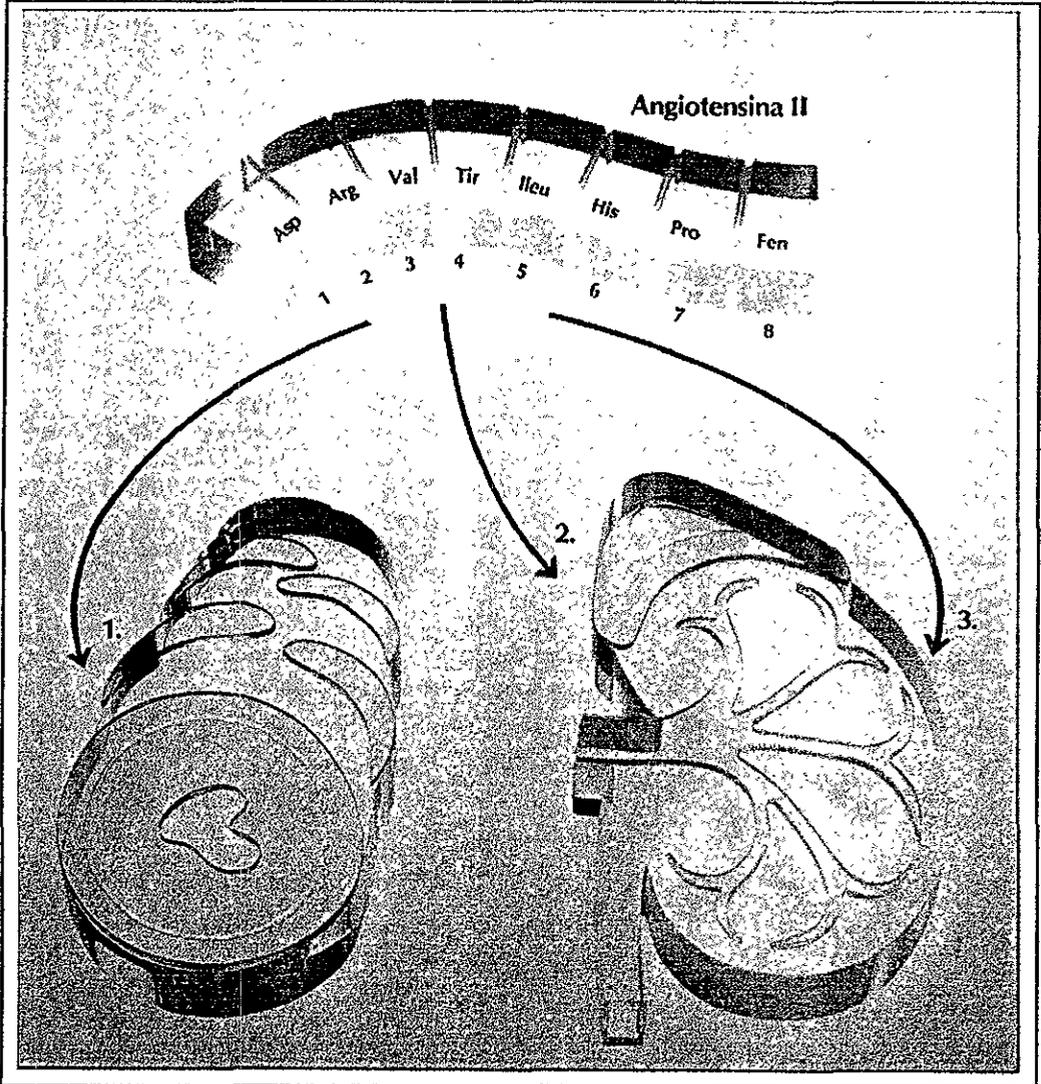
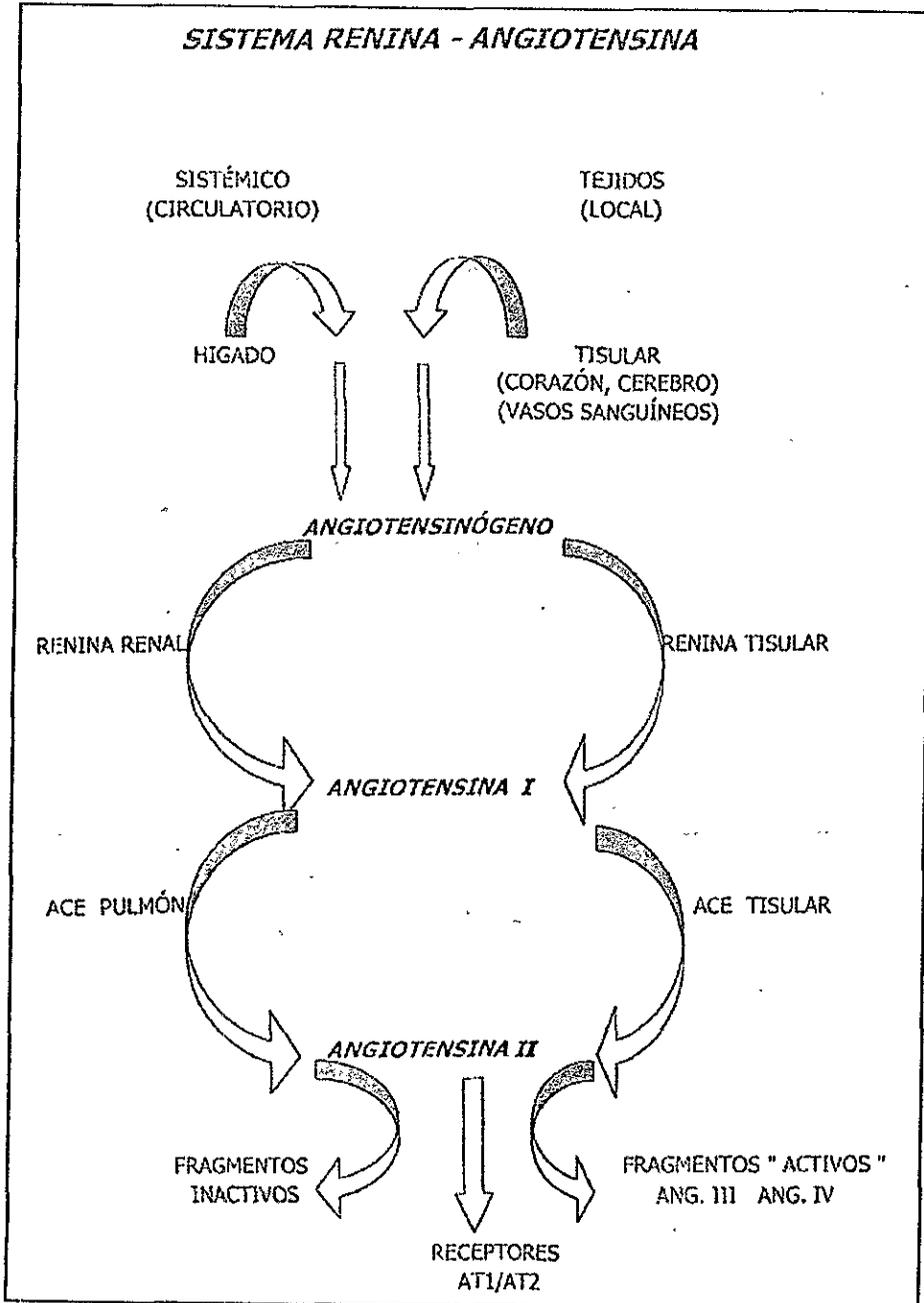


FIGURA 5

SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA



IV.3. EFECTOS DE LA ANGIOTENSINA II

- Vasoconstricción y estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal
- A nivel periférico estimula al sistema nervioso simpático liberando noradrenalina de las terminaciones nerviosas y adrenalina y noradrenalina desde las suprarrenales.
- Actúa sobre el glomérulo, en el mesangio, produciendo contracción de este, por lo tanto reducción de la constante de filtración glomerular.
- Estimula la aparición de sed y mayor secreción de hormona antidiurética (ADH)
- Contribuye a la retención de sodio y agua.
- Aumenta la presión sanguínea
- Estimula la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal

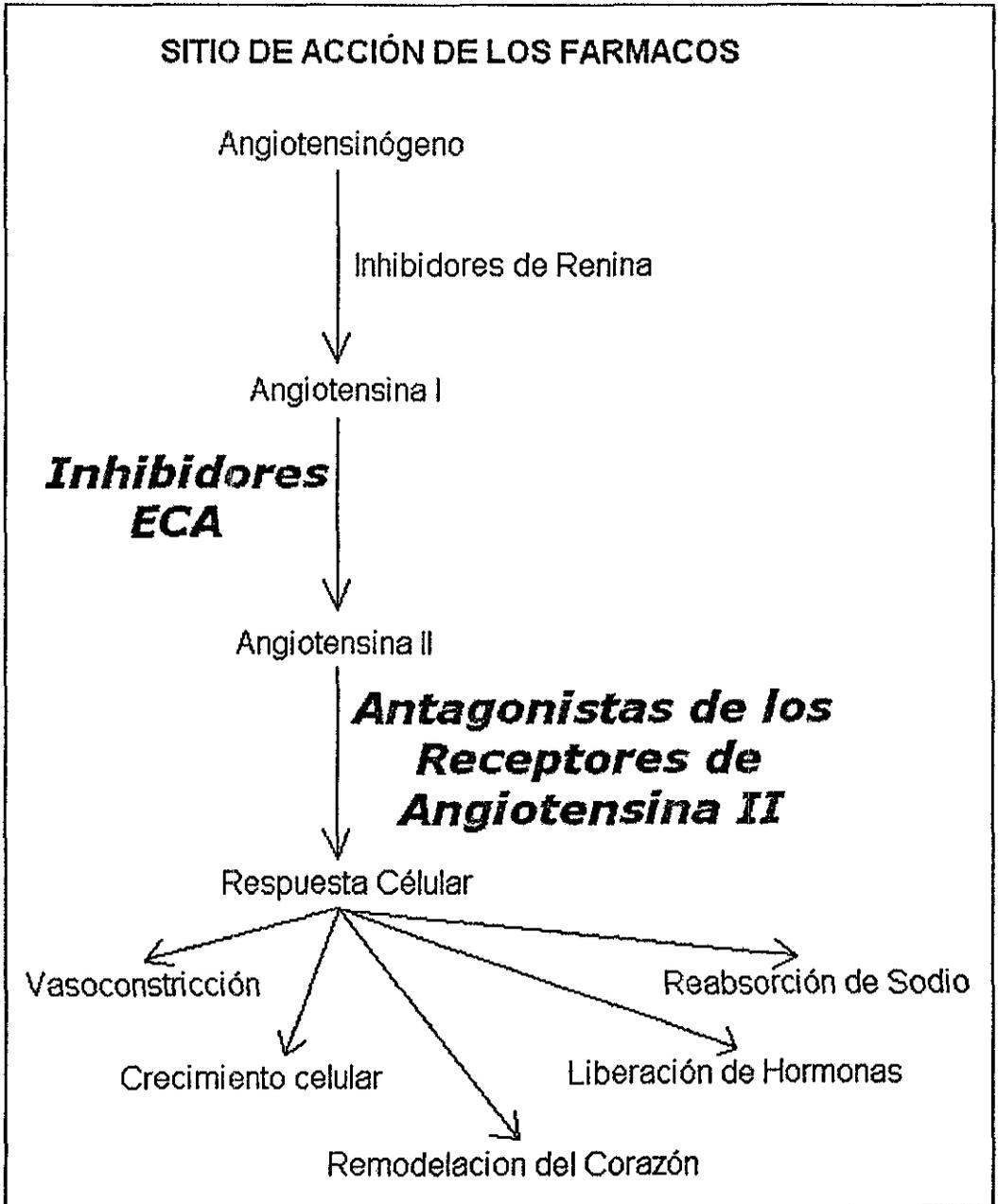
Los mecanismos por los cuales, el sistema renina-angiotensina puede afectar la presión sanguínea ha estimulado el desarrollo de compuestos que inhiben la formación de Angiotensina II ¹²

Actualmente se encuentran dos grupos de medicamentos que interfieren con el sistema.

- **Inhibidores de la ECA:** que además de controlar las cifras tensionales, disminuyen muchos de los efectos adversos que se observan en esta entidad como la hipertrofia vascular y coronaria.
- **Antagonistas de los receptores de Angiotensina II:** bloquean receptores específicos por sustancias no peptídicas, disminuye presión arterial en pacientes hipertensos dependientes de renina y de origen renovascular.

En la siguiente figura se muestra el sitio de acción de los fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina. ¹⁸

FIGURA 6



V. INHIBIDORES DE LA ECA

Los inhibidores de la ECA fueron desarrollados a principios de 1970, el primer medicamento aprobado por la FDA en 1981 fue el Captopril.

V.1. FARMACODINAMIA

Mecanismo de Acción y Propiedades Farmacológicas: Estructuralmente, los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA), son péptidos análogos clasificados por el grupo químico que se une al zinc ligado al sitio activo de la ECA. Estos grupos pueden ser sulfhidrilos (Captopril), carboxilos (Enalapril) o fósforo (Fosinopril).¹⁴

La potencia de los IECA esta determinada por su fuerte unión con el zinc y el número de sitios dentro de los sitios activos de la ECA.

En la tabla No 3 se resumen algunas propiedades farmacológicas de los IECA orales.¹⁴

El efecto esencial de estos agentes sobre el sistema renina-angiotensina es bloquear la conversión de la Angiotensina I en la Angiotensina II, o en la conversión de la [des-Asp] Angiotensina I en Angiotensina III.^{4,11}

De esta forma producen vasodilatacion periférica e impiden la retención renal de sodio, por lo que contrarrestan dos mecanismos patogénicos muy importantes n la HTA. Dado que la enzima de conversión se encarga también de degradar la bradiquinina, su inhibición va a provocar un aumento de la vida media de esta sustancia, potente vasodilatadora y natriurética.^{4,11}

La acción hemodinámica de los distintos IECA es bastante similar. La reducción de la presión arterial producida por estos fármacos a corto y largo plazo es consecuencia de una reducción mantenida de la resistencia periférica total. El gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la presión capilar pulmonar, permanecen inalterables.

Los IECA producen dilatación venosa, por lo cual no se modifica el gasto cardíaco, a pesar de que disminuyen las resistencias periféricas.

El flujo renal aumenta de forma significativa, aunque no se produce modificación de la filtración glomerular. Esto parece deberse a una acción más intensa de los IECA sobre la arteriola eferente del glomérulo por lo que aunque aumenta el flujo, se modifica poco la presión de filtración.

El flujo cerebral parece mantenido por el mecanismo de autorregulación a pesar de que baje la presión arterial, mientras que el flujo hepático, disminuyen tras el tratamiento con IECA. También reducen la hipertrofia ventricular izquierda.

TABLA No 3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE IECA ORALES

FARMACO	GRUPO UNIDO ZINC	PROFARMACO	LIPOSOLUBILIDAD
Benazepril	Carboxilo	Sí	+
Captopril	Sulfhidrilo	No	+
Enalapril	Carboxilo	Sí	++
Fosinopril	Fosfinil	Sí	+++
Lisinopril	Carboxilo	No	O
Moexipril	Carboxilo	Sí	NA
Perindopril	Carboxilo	Sí	+
Quinapril	Carboxilo	Sí	++
Ramipril	Carboxilo	Sí	+
Spirapril	Carboxilo	Sí	+
Trandolapril	Carboxilo	Sí	++
Zofenopril	Sulfhidrilo	Sí	+++

V.2. FARMACOCINETICA

Un numero de inhibidores de la ECA se encuentran como profármacos para mejorar su absorción gastrointestinal.

El hígado es el sitio principal en el cual son formados los metabolitos activos, pero la desesterificación puede ocurrir también en el tracto gastrointestinal tejido extravascular y riñón.

Los metabolitos activos de la mayoría de los IECA se eliminan principalmente por excreción renal. Algunos sin embargo se excretan tanto por vía renal como por vía hepática.

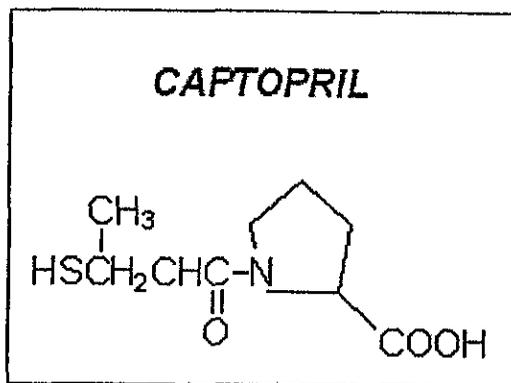
En la tabla No 4 se resumen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de los IECA.

En el grupo de los IECA, destacan dos fármacos **Captopril** y **Enalapril**, dado que existe mayor experiencia en su uso.

TABLA No 4

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS Y FARMACODINAMICAS DE IECA ORAL

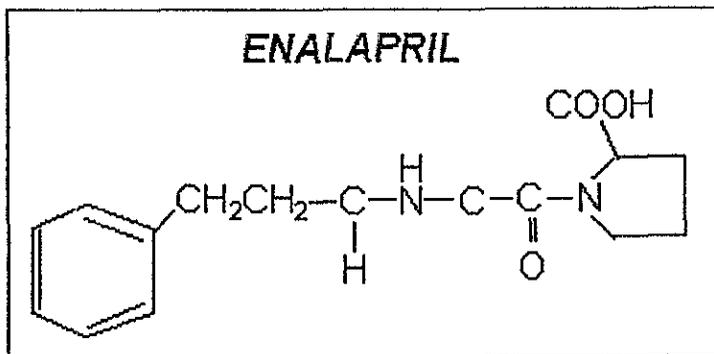
DROGA	ABSORCION %	UNION PROTEINA %	ELIMINACION VIDA MEDIA HR	RUJA DE ELIMINACION	TIEMPO DE EFECTO HIPOTENSIVO	TIEMPO DE EFECTO PICO (Cmax)	DURACION DEL EFECTO
Benzapril	37	95	22 (benazeprilat)	Renal y Hepática	1	2-4	16-24
Captopril	75	25-30	4	Renal	0.2-0.3	1	Dosis Rel.
Enalapril	60	<50	11 (enalaprilat)	Renal	1	4-6	18-24
Fosinopril	36	99.4	11.5-14 (fosinoprilat)	Renal 50% Hepática 50%	1	2-6	24
Lisinopril	variable	0	12	Renal	1	4-6	24
Moexipril (3 (sin alimentos))		50	10-20 (moexiprilat)	Renal y Hepática	1	2	12-24
Quinapril	60	97	2-26 (quinaprilat)	Renal	1-2	4	18-24
Ramipril	55	56	13-17 (ramiprilat)	Renal 70% Hepático 30%	1-2	3-6	18-24
Spirapril	50	No disponible	30-40 (spiraprilat)	Renal 47% Hepática 53%	2	4-8	24
Trandolapril	70	65-94	10 (trandolaprilat)	Renal 30 Hepático 70%	2-4	6-8	24



CAPTOPRIL

Absorción, destino y excreción: el Captopril es rápidamente absorbido cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad tiene un promedio de aproximadamente 65% y se reduce significativamente con alimentos; en general el fármaco se administra 1 hora antes de las comidas. La concentración pico en plasma se observa en una hora y el fármaco es depurado rápidamente (vida media 2 horas). Aproximadamente el 90% del fármaco se elimina por orina, el 50% como Captopril y el resto como metabolitos. La excreción es más lenta en paciente con función renal alterada.⁴

La dosis de Captopril varía de 6.25 mg a 150 mg, dos a tres veces al día; 6.25 mg tres veces al día y 25 mg dos veces al día son apropiados al inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca e hipertensión, respectivamente. No es recomendable dosis diarias mayores de 150 mg



ENALAPRIL

Su mecanismo de acción, efectos farmacológicos son iguales al Captopril. Sin embargo tiene algunos aspectos distintivos. Es más potente que el Captopril, tiene mayor duración de acción, debido a que el fármaco se une mas fuertemente a la ECA y persiste mas tiempo en el plasma. A menudo esto permite un tratamiento efectivo con una sola dosis diaria.

El Enalapril se absorbe rápidamente por vía oral y la biodisponibilidad se afecta poco por los alimentos. A diferencia del Captopril, el Enalapril es una profármaco que no es altamente activa por si misma y deber ser hidrolizada al ácido dicarboxílico activo, enalaprilato, cuya concentración plasmática máxima se da después de 3 a 4 horas.

Así, el comienzo de acción luego de la administración oral es mas lento que con Captopril y la reducción pico de la presión arterial ocurre aproximadamente 4-6 hrs después de la ingesta.⁴

El enalaprilato por vía intravenosa se da en 15 minutos, la dosificación oral del Enalapril varia de 2.5 a 40 mg/día (dosificación única o dividida); 2.5 y 5 mg/día son apropiados en el inicio de tratamiento contra insuficiencia cardiaca e hipertensión, respectivamente.

LISINOPRIL.

Análogo lisina del enalaprilat, pero contrario al Enalapril, este es activo por sí solo. In vitro, el Lisinopril constituye un inhibidor un poco más potente de la ECA que enalaprilat.

El Lisinopril se absorbe con lentitud, de manera variable e incompleta (30%), después de suministrarlo por vía oral; las concentraciones plasmáticas altas se alcanzan aproximadamente a las siete horas. Se elimina como el compuesto intacto por riñones. No se acumula en los tejidos, la dosificación oral varía de 5 a 40 mg/día (dosificación única o dividida); 5 y 10 mg/día son apropiados para iniciar el tratamiento contra insuficiencia cardíaca e hipertensión, respectivamente.⁴

V.3. REACCIONES ADVERSAS

Ocasionalmente las reacciones indeseables parecen ser específicas de la inhibición de la enzima de conversión.

- Puede producirse una disminución brusca de la presión arterial, principalmente cuando se ha prescrito tratamiento previo con diuréticos. Se debe actuar con cuidado en pacientes que es probable que estén depletados de sal y agua. Pueden inducir insuficiencia renal en pacientes con Estenosis Renal Bilateral.
- Otros efectos colaterales menores son: erupciones eritematosas, alteración o pérdida del sentido del gusto, vértigo, cefálea, molestias gastrointestinales.
- En algunas ocasiones, neutropenia, agranulocitosis, proteinuria y glucosuria, hepatotoxicidad.

- **Potencial Fetopático:** en mujeres embarazadas; en el 2º o tercer trimestre de embarazo puede causar hipotensión neonatal y fetal, hipoplasia craneal y pulmonar, anuria, falla renal y muerte fetal. Retarda el crecimiento intrauterino.
- Del 5-20% de los enfermos, los IECA inducen tos seca y molesta, este efecto adverso tal vez este mediado por acumulación en pulmones de bradicinina o prostaglandinas.
- **Hiperpotasemia:** en personas con insuficiencia renal o los que toman diuréticos ahorradores de potasio, complementos de potasio, bloqueadores de los β -adrenorreceptores o antiinflamatorios no esteroides.
- **Edema Angioneurótico:** del 0.1-0.2% de los pacientes, presentan inflamación rápida de nariz, garganta, boca, glotis, faringe, labios, lengua, todos o combinación de ellos.
- Este efecto casi siempre aparece en la primera semana de tratamiento, en las primeras horas después de la dosis inicial. La obstrucción de las vías respiratorias y la insuficiencia respiratoria pueden generar la muerte, por lo que es necesario proteger las vías respiratorias del enfermo y si es necesario, aplicar adrenalina, antihistaminico o glucocorticoide.
- Las reacciones adversas graves a los inhibidores de la ECA son infrecuentes y casi siempre dichos fármacos se toleran bien.^{4,14}

V.4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inhibidores de la ECA aumentan el efecto hipotensivo de los diuréticos.
- En combinación con potasio puede presentarse hipercalcemia principalmente en pacientes con insuficiencia renal.
- En pacientes en tratamiento con litio puede provocar toxicidad.

- La administración concomitante de IECA con antiinflamatorios no esteroides (como indometacina) puede causar dos efectos:
- Atenúan el efecto antihipertensivo.
- Ocasiona falla renal aguda en pacientes con disminución en el flujo sanguíneo renal
- Con agentes hipoglucemiantes causa hipoglucemia porque aumenta la sensibilidad de la insulina
- Con ciclosporina puede inducir hipoperfusión renal.
- No interacciona con digoxina, β -bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, warfarina y cimetidina.^{4, 14}
- Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de los inhibidores de la ECA.

**TABLA No 5 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON
FARMACOS ESPECIFICOS**

Antiácidos	Captopril	Reduce la absorción de Captopril
Rimfapina	Enalapril o Spirapril	Reduce efectos farmacológicos de los IECA
Nicardipine	Spirapril	Aumenta la concentración de Spirapril y spiraprilat
Quinacril	Tetraciclina	Reduce la absorción de Tetraciclina en el 28-37%
Probenecid	Captopril	Aumenta la concentración y reduce la depuración total de Captopril

V.5. USOS TERAPEUTICOS

Los IECA fueron desarrollados específicamente para modificar un factor patógeno identificado en la hipertensión arterial, por su capacidad para reducir la hipertensión de diversos tipos (hipertensión renovascular, de renina alta).

Además, se ha demostrado que estos fármacos son útiles para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva y nefropatía diabética.

Sin embargo pacientes con HTA esencial con renina baja o aldosteronismo primario no responden tan bien a estos agentes. Actualmente los IECA se usan solos o combinados (con diuréticos).^{2-4,14,18}

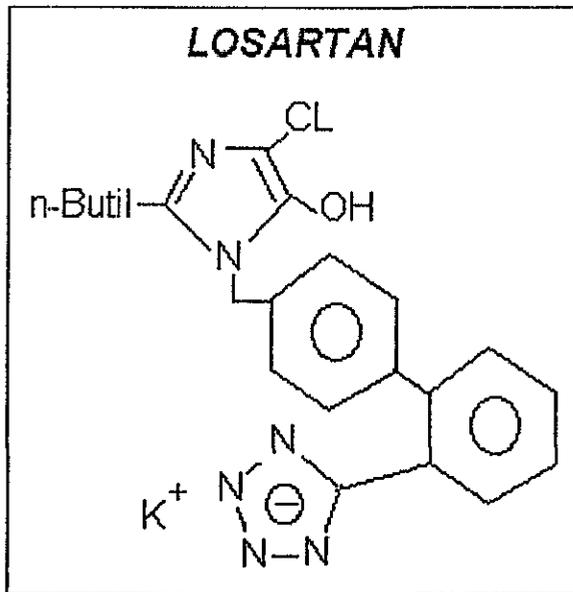
VI. ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

En 1970, se desarrolló el primer antagonista de la Angiotensina II, la Saralasin, un péptido análogo que bloqueaba competitivamente a los receptores de la Angiotensina II in vitro e in vivo. Sin embargo por su actividad parcialmente agonista y su corta acción limitó su aplicación como instrumento de investigación y agente terapéutico.^{15,17}

Fue hasta 1982, cuando se descubrió una serie de derivados del ácido imidazol-5-acético, compuestos no peptídicos que tenían afinidad a los receptores de la Angiotensina II¹⁷. Estudios realizados revelan la existencia de por lo menos dos tipos de estos receptores (glicoproteínas) designados como AT₁ y AT₂^{2,4}. Los primeros se encuentran de manera abundante en la superficie endotelial de los vasos sanguíneos, corteza adrenal y riñón, los segundos en SNC.^{4,12,16,17}

La Angiotensina II se une a los receptores en estos tejidos para llevar a cabo su función, sin embargo, esta es inhibida por antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, actuando en el receptor AT₁, por el que presenta mayor afinidad.^{17,18}

El primer fármaco de este grupo aprobado por la FDA en 1995, fue Losartán, un potente y selectivo antagonista no peptídico de Angiotensina II, sin actividad agonista, con buena biodisponibilidad oral y perfil farmacocinético adecuado. Posteriormente se aprobaron Valsartán (Diovan) en 1996 e Irbesartan (Avapro) en 1997. Estos fármacos al igual que los IECA afectan al sistema Renina-Angiotensina.^{16,17,18}



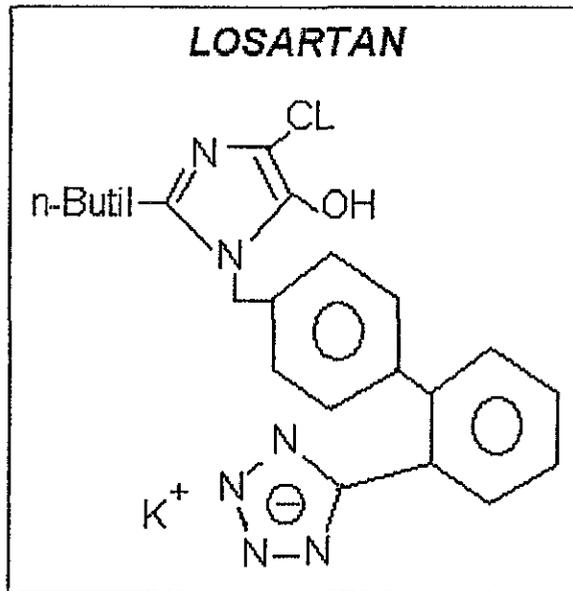
LOSARTAN

VI.1 FARMACODINAMIA

Potente antagonista no péptido de los receptores de Angiotensina II que tiene afinidad específica por los receptores AT₁.

La Angiotensina II se une a los receptores en estos tejidos para llevar a cabo su función, sin embargo, esta es inhibida por antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, actuando en el receptor AT₁, por el que presenta mayor afinidad.^{17,18}

El primer fármaco de este grupo aprobado por la FDA en 1995, fue Losartán, un potente y selectivo antagonista no peptídico de Angiotensina II, sin actividad agonista, con buena biodisponibilidad oral y perfil farmacocinético adecuado. Posteriormente se aprobaron Valsartán (Diovan) en 1996 e Irbesartan (Avapro) en 1997. Estos fármacos al igual que los IECA afectan al sistema Renina-Angiotensina.^{16,17,18}



LOSARTAN

VI.1 FARMACODINAMIA

Potente antagonista no péptido de los receptores de Angiotensina II que tiene afinidad específica por los receptores AT₁.

- Inhibe competitivamente los efectos contractiles de la Angiotensina II en todas las preparaciones de músculo liso vascular.
- Baja la presión sanguínea en hipertensión dependiente de Angiotensina II, bloqueando endógenamente a su receptor,
- Inhibe competitivamente la respuesta presora al administrar exógenamente in vivo Angiotensina II
- Presenta alta afinidad por los sitios específicos de unión de Angiotensina II en varios tejidos (ej. : células de músculo liso, corazón, riñón, hígado, cerebro)
- Presenta alta selectividad por los receptores AT₁, y no interactúa con otros sitios receptores, incluyendo sustancias vasoactivas y neurotransmisores.
- No bloquea la respuesta contráctil de otros agentes, incluyendo acetcolina, norepinefrina, neuroquininas, bradicinina.
- Bloquea las acciones de Angiotensina II y el acoplamiento funcional a los sitios de unión AT₁
- Bloquea la liberación de catecolaminas y aldosterona estimulada por Angiotensina II y releva el efecto inhibitorio de Angiotensina II sobre la liberación de renina.
- En niveles de renina plasmática, significativamente elevadas, Losartán reduce la presión sanguínea.
- En depleción de sodio la respuesta hipotensiva es similar al logrado por inhibidores de renina y ECA.^{4,15,16}

VI.2. FARMACOCINETICA.

Absorción, Metabolismo y Excreción

Losartán al administrarse por vía oral se absorbe bien, la biodisponibilidad sistémica es de 33% aproximadamente. ^{4,15,16,17,18}

Se metaboliza en hígado a través de dos vías: Oxidación y Conjugación, obteniéndose el derivado carboxílico (exp-3174) que es el principal metabolito, el glucuronido (N-2-tetrazólico) es significativamente menos activo a los receptores de Angiotensina II. ¹⁶

Losartán tiene una vida media de 2 horas y el metabolito de 6-9 horas aproximadamente. Cerca del 14 % de Losartán administrado oralmente es convertido en un metabolito activo. La concentración pico (Cmax) de Losartán y su metabolito es de 1 hr y 3-4 hrs respectivamente. Ambos se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, con fracciones libres en plasma de 1.3 y 0.2% respectivamente. Algunos autores sugieren que Losartán es técnicamente una profármaco que es metabolizado a su forma carboxílica, sin embargo ambos, metabolito y fármaco tienen propiedades farmacológicas similares. ¹⁸

La actividad del metabolito es 10-40 veces más potente que Losartán y parecer ser lentamente reversibles. ^{17,18}

Alrededor de 4-7% de una dosis de Losartán aparece sin cambios en orina y como un metabolito activo (exp-3174)

Es estudios realizados se demostró que éste fármaco era bien tolerado. ¹⁵ Losartán puede utilizarse solo o en combinación con hidroclorotiazida, el cual fue aprobado por la FDA en abril 28 de 1995 y provee de mayores efectos, disminuyendo la presión sanguínea en pacientes cuya presión no esta controlada con Losartán solo. ¹⁷.

Losartán potásico (Cozzar) se encuentra disponibles en tabletas de 25-30 mg, o en combinación con hidroclorotiazida (Hyzzar) 12,5 mg

La dosis usual es de 50 mg diariamente o 25 mg en pacientes con posible depleción de volúmene intravascular, ej: pacientes tratados con diuréticos o historia de disfunción hepática. ^{4,16}

Losartán y sus metabolitos se eliminan principalmente por vías biliares y urinaria. Losartán induce un importante efecto uricosúrico, lo que da como resultado decremento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. ^{4,15}

VALSARTAN

Es similar a Losartán es términos de propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, también forma un metabolito con afinidad a receptor AT₁, pero a diferencia de Losartán, su metabolito es inactivo. Valsartán tiene vida media de aproximadamente 6 hrs con una concentración plasmatica pico de 2-4 hrs.

Su actividad antihipertensiva ocurre aproximadamente a las dos horas con reducción máxima a las 6 horas. ¹⁸

Reduce la presión sanguínea selectiva y específicamente, bloqueando la acción de Angiotensina II en su receptor AT₁. ¹⁹

VI.3. REACCIONES ADVERSAS

- Pueden causar hipotensión
- Hiperpotasemia en sujetos con nefropatía o quienes toman fármacos ahorradores de potasio
- Poseen potencial fetopático y deben suspenderse antes del 2º trimestre del embarazo
- Se ha reportado molestias gastrointestinales, cefalea y aturdimiento. ^{4,16}

- Al contrario de los inhibidores de la ECA, el Losartán no causa tos y no se ha relacionado con edema Angioneurótico
- Sin embargo en algunos estudios realizados, reportan que la incidencia de tos seca como efecto adverso en grupos con tratamiento de Losartán y Enalapril fue de 3% y 15%, 1% y 12.2% respectivamente; Losartán y placebo de 3.1% y 2.6%. ^{16,17,18}

Por este motivo y debido a que estos fármacos aun se encuentran en estudio, no hay suficiente información acerca de las reacciones adversas.

VI.4. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

- La coadministración de Losartán y cimetidina lleva a un aumento de 18% la actividad de Losartán, pero no afecta farmacocinéticamente a su metabolito activo.¹⁸
- No hay interacción significativa con amlodipine, atenolol, digoxina, furosemida, indometacina, warfarina. ¹⁸
- El pretratamiento con Losartán elimina la respuesta hipotensiva de Captopril. ¹⁶
- No se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica.

VI.5. USOS TERAPEUTICOS

La primera indicación aprobada para el Losartán es contra hipertensión. ⁴

En estudios realizados, este fármaco fue bien tolerado por pacientes hipertensos con falla cardiaca, diabetes, insuficiencia renal, hemodializados, sin embargo cuando la insuficiencia renal y fallo cardiaco son severos pueden aumentar el riesgo de hipercalemia. ¹⁷.

VII. COMPARACION DE INHIBIDORES DE LA ECA VERSUS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

La comparación de antagonistas de la Angiotensina II e inhibidores de la ECA en el tratamiento de la hipertensión es de especial interés porque ambos fármacos actúan inhibiendo al sistema Renina-Angiotensina, el cual esta involucrado en la regulación de presión sanguínea y balance de agua y sodio.

Estudios experimentales sugieren que la eficacia de los antagonistas de la Angiotensina II en el tratamiento de hipertensión es similar a los inhibidores de la ECA.^{20,21} Sin embargo, estos dos grupos de fármacos tienen diferencias por sus mecanismos de acción.

Numerosos estudios han evaluado la tolerabilidad y efecto antihipertensivo de Losartán versus Enalapril en pacientes con HTA moderada a severa, la eficacia de Losartán 50 mg versus Enalapril 20 mg diariamente por 12 semanas. Ambos agentes redujeron significativamente la presión sanguínea diastólica y sistólica de 6-12 semanas,¹⁸. Ambos son bien tolerados,²¹.

Losartán y Enalapril, solos o en combinación con tiazida diurética, produce efecto antihipertensivo equivalente.

Los dos pueden causar hipotensión

Tanto inhibidores de la ECA como antagonistas de los receptores de Angiotensina II poseen potencial fetopático,⁴.

Los antagonistas de los receptores de Angiotensina II tienen varias propiedades farmacológicas diferentes de inhibidores de la ECA.

Por ejemplo: los antagonistas de los receptores AT₁ de la Angiotensina II no tienen actividad intrínseca inhibiendo a la ECA, por lo tanto no puede afectar al sistema bradiquinina o prostaglandinas,¹⁸.

La administración de bloqueadores de Angiotensina II antagoniza directamente el efecto presor de Angiotensina II.

Losartán y Enalapril presentan efectos opuestos sobre niveles de Angiotensina II, aumentando y disminuyendo a la sustancia presora respectivamente, ^{4,18}.

La tos es un efecto adverso típico de los inhibidores de la ECA, se ha especulado que se debe a la acumulación pulmonar de bradiquinina, la cual aumenta la formación de sustancias proinflamatorias tales como prostaglandinas y leucotrininas, ^{18,20,21}.

Losartán aumenta la excreción urinaria de ácido úrico, como la hiperuricemia es común en pacientes con hipertensión moderada, este efecto puede ser en beneficio del fármaco, ^{4,15}.

TABLA No 6 COSTOS DE LOS MEDICAMENTOS IECA Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

FARMACO	PRESENT.	DOSIS	PRECIO	PRECIO UNITARIO	COSTO/DIA
Captopril (Capotena)	30 tab	25 mg 2-3 / 24 hrs	\$ 119.00	\$ 3.99	\$ 11.99
	30 tab	50 mg 2-3 / 24 hrs	\$ 236.00	\$ 7.86	\$ 23.60
Enalapril (Renitec)	30 tab	5 mg 1 / 24 hrs	\$ 93.60	\$ 3.12	\$ 3.12
	30 tab	10 mg 1 / 24 hrs			\$ 6.24
		20 mg 1 / 24 hrs	\$ 333.90	\$ 11.13	\$ 11.13
Lisinopril (Zestoretic)	28 tab	5 mg 1 / 24 hrs	\$ 80.60	\$ 2.88	\$ 2.88
	14 tab	10 mg 1 / 24 hrs	\$ 77.00	\$ 5.50	\$ 5.50
	14 tab	20 mg 1 / 24 hrs	\$ 135.70	\$ 9.69	\$ 9.69
Lisinopril + Hidroclorotiazida	14 tab	20 mg + 12.5 1 / 24 hrs	\$ 162.00	\$ 10.86	\$ 21.71
Losartán (Cozzar)	15 tab	50 mg 1 / 24 hrs	\$ 168.60	\$ 11.24	\$ 11.24
	14 tab	160mg 1 / 24 hrs	\$ 165.00	\$ 11.78	\$ 11.78

Estos costos se refieren específicamente al precio de los medicamentos, no se toma en cuenta el servicio médico (consultas, medición de presión arterial, etc.)

VIII. CONCLUSIONES

La eficacia para disminuir la presión arterial tanto de los inhibidores de la ECA como de los antagonistas de los receptores de Angiotensina II, es similar, así como su seguridad y tolerabilidad, esto de acuerdo a estudios realizados en pacientes con hipertensión esencial.

Ambos grupos de fármacos presentan reacciones adversas semejantes, excepto la tos, que se presenta en el tratamiento con IECA, sin embargo se debe tomar en consideración, que las reacciones adversas de los antagonistas de la Angiotensina II, aun no se han determinado totalmente.

Además de que se han reportado que las reacciones adversas de los IECA son poco frecuentes.

Losartán aumenta la excreción urinaria de ácido úrico. Como la hiperuricemia es común en pacientes con hipertensión moderada, este efecto puede ser un beneficio adicional del fármaco.

Actualmente se ha catalogado a ambos grupos como medicamentos de primera línea y es una terapia alternativa en pacientes que presentan algunos efectos con otros agentes.

En cuanto a los costos, los inhibidores de la ECA, son más económicos especialmente Enalapril y Lisinopril.

Como aun no se conocen totalmente las reacciones adversas provocadas por los antagonistas de la Angiotensina II, es función importante del farmacéutico, llevar a cabo un monitoreo en el caso de pacientes que tengan prescripción con este tipo de medicamentos, a la vez orientarlo en cuanto a su administración, precauciones que debe tener y reportar cualquier efecto que se produzca durante su tratamiento.

Sobre la base de los efectos adversos que ocasionan los medicamentos y a su alto costo, los pacientes frecuentemente abandonan el tratamiento, por lo que es muy

IX. GLOSARIO

ADH: Hormona Antidiurética

CML: Células de Músculo Liso

DM: Diabetes Mellitus

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

FDA: Administración Federal de Fármacos

GC: Gasto Cardíaco

HTA: Hipertensión Arterial

HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: Presión Arterial

RVP: Resistencia Vasculat Periférica

SNC: Sistema Nervioso Central

X. BIBLIOGRAFIA

1. Gloria Valdés, J. Pérez Olea, H. Zarate, Hipertensión arterial. Cap. 2 Epidemiología de la Hipertensión Pag 25-33, Cap. 5 El sistema Renina-Angiotensina aplicado a la clínica Pag 70-85, Cap. 11 Exploración del Paciente Hipertenso, Pag 169, cap. 17 Recursos Terapéuticos no farmacológicos en HTA, Pag 257-273.
2. Harrison. Principios de Medicina Interna. Cap. 39 Shock, Control de la Presión Arterial, pag 277. Cap. 196. Vasculopatía Hipertensiva, vol. 1, Pag 1160-1175. 12º Edición 1991. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill.
3. Eugene Braunwald. Tratado de Cardiología. Cap. 28 Hipertensión Sistémica: Mecanismos y Diagnóstico. Vol. 1, pag 917-944. 4ª edición 1993. Ed Interamericana.
4. Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, Theodore W. Rall. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Cap. 32. Agentes Antihipertensivos y Farmacoterapia de la Hipertensión. Pag 747-786. 7ª Edición 1986. Cap 31, Renina y Angiotensina. Pag 786-806, 9ª Ed 1997. Editorial Médica Panamericana S.A.
5. Goth, Clark Brater, Johnson. Farmacología Clínica. Cap. 18, Agentes Antihipertensivos. Pag 152-166. 12ª edición 1990. Editorial Médica Panamericana
6. Todd –Sanford-Davidsohn. Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio, cap. 16. Evaluación de la Función Endocrina. Vol. 1, pag 407-413, 8ª edición 1990. Editorial Salvat.
7. Richard J. Glasscock, M.D. Current Therapy in Nephrology and Hypertensión. Hypertension: Treatment of Mil Hypertension and Evolutionary Process. Non Pharmacologic Treatment of Hypertension. Pag 357-410. 3ª edición 1992. B.C Decker.

8. Laragh Brenner. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and management. Cap. 1 Hypertensión: Definiciones, Natural Histories and Consequences. Vol. 1, pag 3.16. Ed. Raven Press Ltd, 1990.
9. John P. Cooke, Edwar D. Frohlich. Current Management of Hipertensive and vascular diseases. Cap. Essential Hypertension: nonpharmacologic adjuntes to Therapy. Initial Pharmacologic Therapy. Pag 1-5, 8-17. Ed B.C Decker, 1992.
10. Anil K. Mandal. J. Charles Jennette. Diagnosis and Management of renal disease and Hypertension. Cap. 17. Hypertension and the Kidney. Pag 429-447. Ed Lea & Febiger, 1998.
11. V. Bertolín Guillen y J. Redon, Mas. Medicine : Tratado de Medicina Práctica. Repercusiones orgánicas de la hipertensión arterial. Pag 1494-1509. 1993, 6(49): 2137-2152. L Rodríguez Padial. Tratamiento de la Hipertensión arterial esencial. Pag 1520-1530. Medicina 1993; 6(49): 2169-2180.
12. Fermín Valenzuela. Gaceta Médica Mexicana. Los nuevos Enfoques en el tratamiento de la Hipertensión Arterial. Vol. 131, No 1, Pag 111-112.
13. Kim M Fox. Color Atlas of Hypertension. The causes of Hypertension. Pag 13-14. Year Book Medical Publishers. Inc 1986.
14. Catherine Verme-Giboney. Formulary Review. Oral Angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Health-Syst Pharm 1997, Vol. 54, Dec 1: 2689-2703.
15. Pieter B. M. W. M. Timmermans, Pancras C. Wong. Andrew T. Chiu, William F. Herblin. Angiotensin II Receptors and Angiotensin II receptor Antagonist. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1993 Vol. 45 No 2 Pag 205-251.
16. David J. Triggle, PhD. Angiotensin II receptor antagonism: Losartán- Sites and mechanisms of action. Clinical Therapeutics Vol. 17. No 6 1995, Pag 1005-1023.
17. Michael Weber, MD. Clinical safety and tolerability of Losartán. Clinical Therapeutics Vol. 19, No 4 1997, Pag 605-616.

18. Jeff S Steinberg, RPh, B S Pharm. Angiotensin II receptor Antagonist: Mechanisms and Therapeutic utility. Hospital Pharmacy. Vol. 33 No 1 1998, pag 53-65.
19. Joel Neutel, MD, Michel Weber, MD, James Pool, MD, David Smith, MD, Sheila Fitzsimmons, Yann-Tong Chiang, PhD, and Majorie Gatlin, MD. Valsartán, a new Angiotensin II Antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. Clinical Therapeutics. Vol. 19. No 3, 1997.
20. Iikka Tikkanen, Per Ommvik, and Henrik AE. Jensen for the Scandinavian Study Group. Comparison of the Angiotensin II Antagonist Losartán with the Angiotensin converting enzyme inhibitor Enalapril in patients with Essential Hypertension. Journal of Hypertension 1995, pag 1343-1351.
21. Raymond Townsend , MD, Brian Haggert , BS, Charles Liss, MS and Jonathan M. Edelman , MD. Efficacy and tolerability of Losartán versus Enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with Essential Hypertension. Clinical Therapeutics. Vol. 17. No 5, 1995.
22. Dr. Emilio Rosenstein Ster. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, pag 650-651. 43ª edición 1997. Ediciones PLM, S.A. de C.V.
23. W. C. Bowman, M J Rand, G B West. Farmacología. Cap. 32. Fármacos activan sobre el sistema cardiovascular. Pag 801 Ed. 1970. Editorial Jims Barcelona.