Nombre de alumnos: María Fernanda Aguilar Hidalgo

Nombre del profesor: Claudia Guadalupe Figueroa

Nombre del trabajo: Mapa conceptual Agentes antihipertensivos

Materia: Farmacología Clínica

Grado: 3er cuatrimestre

Grupo: ´C´

Comitán de Domínguez Chiapas a 18 de julio de 2020.

Agentes antihipertensivos

Es

El conocimiento de sus mecanismos antihipertensivos y sitios de acción permite una predicción precisa de la eficacia y la toxicidad. El uso racional de estos agentes, sólo o en combinación, puede disminuir la presión arterial con un riesgo mínimo de toxicidad grave en la mayoría de los pacientes.

A. Mecanismo y sitios de acción

La guanetidina inhibe la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas (véase figura 6-4). Este efecto es probablemente responsable de la mayoría de la simpaticoplejía que ocurre en los pacientes. La guanetidina se transporta a través de la membrana del nervio simpático por el mismo mecanismo que transporta la norepinefrina en sí (NET, transports norepinephrine, captación 1), y la captación es esencial para la acción del fármaco. Una vez que la guanetidina ha ingresado al nervio, se concentra en las vesículas del transmisor, donde reemplaza a la noradrenalina y causa un agotamiento gradual de los depósitos de noradrenalina en la terminación del nervio.

B. Farmacocinética y dosificación

Debido a la larga semivida de la guanetidina (5 días), el inicio de la simpatoplejia es gradual (efecto máximo en 1 a 2 semanas) y la simpaticoplejía persiste durante un periodo comparable después del cese de la terapia. Por lo general, la dosis no se debe aumentar a intervalos más cortos que dos semanas.

C. Toxicidad

El uso terapéutico de la guanetidina a menudo se asocia con hipotensión postural sintomática e hipotensión después del ejercicio, en particular cuando el medicamento se administra en dosis altas. La simpaticoplejía inducida por la guanetidina en hombres puede asociarse con eyaculación retrasada o retrógrada (en la vejiga). La guanetidina comúnmente causa diarrea, que resulta del aumento de la motilidad gastrointestinal debido al predominio parasimpático en el control de la actividad del músculo liso intestinal. Las interacciones con otros medicamentos pueden complicar el tratamiento con la guanetidina.

Guanetidina

La guanetidina ya no está disponible en Estados Unidos, pero puede usarse en cualquier otro lugar. En dosis suficientemente altas, la guanetidina puede producir una simpaticoplejía profunda. La guanetidina puede producir todas las toxicidades esperadas de la "simpatectomía farmacológica", que incluyen hipotensión postural marcada, diarrea y eyaculación alterada. Debido a estos efectos adversos, la guanetidina ahora se usa rara vez. La guanetidina es demasiado polar para ingresar al sistema nervioso central. Como resultado, este medicamento no tiene ninguno de los efectos centrales observados con muchos de los otros agentes antihipertensivos descritos en este capítulo. El guanadrel es un fármaco parecido a la guanetidina que ya no se usa en Estados Unidos. La betanidina y el debrisoquin, agentes antihipertensivos no disponibles para uso clínico en Estados Unidos, son similares.

La

HIPERTENSIÓN Y REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El diagnóstico de hipertensión se basa en mediciones repetidas y reproducibles de presión arterial elevada (cuadro 11-1). El diagnóstico sirve principalmente como una predicción de las consecuencias para el paciente; rara vez incluye una declaración sobre la causa de la hipertensión

CUADRO 11-1 Clasificación de la hipertensión sobre la base de la presión arterial

Presión sistólica/diastólica (mm Hg)	Categoría
<120/80	Normal
120-139/80-89	Prehipertensión
≥140/90	Hipertensión
140-159/90-99	Etapa 1
≥160/100	Etapa 2

El

ETIOLOGUIA DE LA HIPERTENCION

Es

el riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica con cada incremento de 20/10 mm Hg en todo el rango de presión arterial. Tanto la hipertensión sistólica como la hipertensión diastólica se asocian con daño de los órganos terminales; la denominada hipertensión sistólica aislada no es benigna. Los riesgos y, por tanto, la urgencia de instituir la terapia aumentan en proporción a la magnitud de la elevación de la presión arterial. El riesgo de daño en los órganos terminales en cualquier nivel de presión arterial o edad es mayor en los afroamericanos y relativamente menor en las mujeres premenopáusicas que en los hombres. Otros factores de riesgo positivos incluyen fumar; síndrome metabólico, que incluye obesidad, dislipidemia y diabetes; manifestaciones de daño de órgano final en el momento del diagnóstico, y una historial familiar de enfermedad cardiovascular

Se puede establecer una causa específica de hipertensión en sólo 10-15% de los pacientes. Se dice que los pacientes en quienes no se puede encontrar una causa específica de hipertensión tienen hipertensión esencial o primaria. Se dice que los pacientes con una etiología específica tienen hipertensión secundaria. Sin embargo, es importante considerar las causas específicas en cada caso, porque algunos de ellos son susceptibles de tratamiento quirúrgico definitivo: constricción de la arteria renal, coartación de la aorta, feocromocitoma, enfermedad de Cushing y aldosteronismo primario.

LA

A. Barorreflejo postural

Los barorreflejos son responsables de los ajustes rápidos y de momento a momento de la presión arterial, como la transición de una postura reclinada a una verticalLas neuronas simpáticas centrales que surgen del área vasomotora de la médula son tónicamente activas. Los barorreceptores carotídeos son estimulados por el estiramiento de las paredes del vaso provocado por la presión interna (presión arterial). La activación del barorreceptor inhibe la descarga simpática central. Por el contrario, la reducción en el estiramiento da como resultado una reducción en la actividad del barorreceptor.

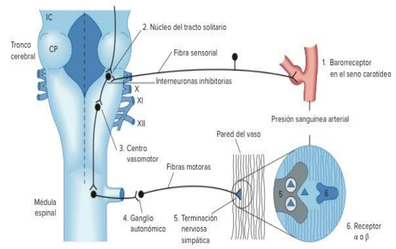

FIGURA 11-2 Arco reflejo barorreceptor. CP: pedúnculo cerebeloso; IC: colículo inferior.

B. Respuesta renal a la disminución de la presión arterial

Al controlar el volumen de sangre, el riñón es el principal responsable del control de la presión arterial a largo plazo. Una reducción en la presión de perfusión renal provoca la redistribución intrarrenal del flujo sanguíneo y una mayor reabsorción de sal y agua. Además, la disminución de la presión en las arteriolas renales y la actividad neuronal simpática (a través de los receptores adrenérgicos β) estimula la producción de renina, lo que aumenta la producción de angiotensina II (véase la figura 11-1 y el capítulo 17). La angiotensina II causa 1) la constricción directa de los vasos de resistencia y 2) la estimulación de la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal, lo que aumenta la absorción renal de sodio y el volumen sanguíneo intravascular

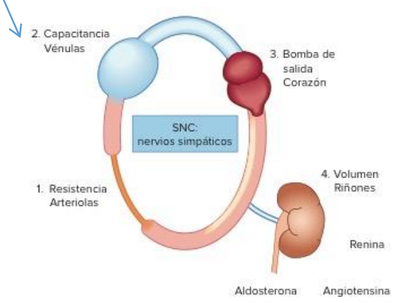

FIGURA 11-1 Sitios anatómicos del control de la presión arterial.

La

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

Son

Todos los agentes antihipertensivos actúan en uno o más de los cuatro sitios de control anatómico representados en la figura 11-1 y producen sus efectos al interferir con los mecanismos normales de regulación de la presión arterial. Una clasificación útil de estos agentes los categoriza de acuerdo con el sitio o mecanismo regulador principal en el que actúan (figura 11-3). Debido a sus mecanismos comunes de acción, los medicamentos dentro de cada categoría tienden a producir un espectro similar de toxicidades. Las categorías incluyen lo siguiente: 1. Diuréticos, que reducen la presión arterial al disminuir el sodio corporal y reducir el volumen de sangre, y tal vez por otros mecanismos. 2. Agentes simpaticolíticos, que reducen la presión sanguínea al reducir la resistencia vascular periférica, inhiben la función cardiaca y aumentan la acumulación venosa en los vasos de capacitancia. (Los dos últimos efectos reducen el gasto cardiaco.) Estos agentes se subdividen a su vez de acuerdo con sus sitios de acción putativos en el arco reflejo simpático (ver más abajo). 3. Vasodilatadores directos, que reducen la presión al relajar el músculo liso vascular, lo que dilata los vasos de resistencia —en diversos grados— también aumentan la capacitancia. 4. Agentes que bloquean la producción o la acción de la angiotensina y, por tanto, reducen la resistencia vascular periférica y (potencialmente) el volumen de sangre. El hecho de que estos grupos de fármacos actúen por diferentes mecanismos permite la combinación de fármacos de dos o más gruCentro vasomotor Metildopa Clonidina Guanabenz Guanfacina Ganglios simpáticos Trimetafán Músculo liso vascular Hidralazina Minoxidil Nitroprusiato Diazóxido Terminales nerviosas simpáticas Guanetidina Guanadrel Reserpina Receptores β del corazón Propranolol y otros bloqueadores β Receptores α de los vasos Prazosina y otros bloqueadores α_1 Receptores de angiotensina de los vasos Losartán y otros bloqueadores del receptor de la angiotensina Receptores β de células yuxtaglomerulares que liberan renina Propranolol y otros bloqueadores β Túbulos renales Tiazidas, etc. Enzima convertidora de angiotensina Angiotensina II Angiotensina I Renina Angiotensinógeno Aliskiren Captopril y otros inhibidores de la ACE Terminales nerviosas simpáticas Guanetidina Guanadrel Reserpina Receptores β del corazón Propranolol y otros bloqueadores β Ganglios simpáticos Trimetafán Receptores α de los vasos Prazosina y otros bloqueadores α_1 Receptores de angiotensina de los vasos Losartán y otros bloqueadores del receptor de la angiotensina Receptores β de células yuxtaglomerulares que liberan renina Propranolol y otros bloqueadores β Túbulos renales Tiazidas, etc. Enzima convertidora de angiotensina Angiotensina II Angiotensina I Renina Angiotensinógeno Aliskiren Captopril y otros inhibidores de la ACE Centro vasomotor Metildopa Clonidina Guanabenz Guanfacina Músculo liso vascular Hidralazina Minoxidil Nitroprusiato Diazóxido Verapamilo y otros bloqueadores de canal de calcio Fenoldopam

FIGURA 11-3 Sitios de acción de las principales clases de fármacos antihipertensivos.

Son

FÁRMACOS QUE ALTERAN EL EQUILIBRIO DEL AGUA Y EL SODIO

La restricción dietética de sodio se conoce desde hace muchos años para disminuir la presión arterial en pacientes hipertensos. Con el advenimiento de los diuréticos, se pensó que la restricción de sodio era menos importante. Sin embargo, ahora existe un acuerdo general de que el control dietético de la presión arterial es una medida terapéutica relativamente no tóxica e incluso puede ser preventiva. La restricción modesta de sodio en la dieta disminuye la presión arterial (aunque en diferentes grados) en muchas personas hipertensas.

Los

Mecanismos de acción y efectos hemodinámicos de los diuréticos

Los diuréticos reducen la presión arterial sobre todo agotando las reservas de sodio en el cuerpo. Inicialmente, los diuréticos reducen la presión arterial al disminuir el volumen sanguíneo y el gasto cardiaco; la resistencia vascular periférica puede aumentar. Después de 6-8 semanas, el gasto cardiaco vuelve a ser normal mientras disminuye la resistencia vascular periférica. Se cree que el sodio contribuye a la resistencia vascular aumentando la rigidez del vaso y la reactividad neuronal, posiblemente relacionada con el intercambio alterado de sodio-calcio con un aumento resultante del calcio intracelular. Estos efectos son revertidos por los diuréticos o la restricción dietética de sodio.

Uso de diuréticos

Los sitios de acción dentro del riñón y la farmacocinética de varios diuréticos se analizan en capítulo 15. Los diuréticos tiazídicos son apropiados para la mayoría de los pacientes con hipertensión leve o moderada, y función renal y cardiaca normal. Si bien todas las tiazidas reducen la presión arterial, el uso de la clortalidona en lugar de otros está respaldado por la evidencia de un mejor control de la presión arterial durante 24 horas y la reducción de los eventos cardiovasculares en grandes ensayos clínicos. La clortalidona es probable que sea más efectiva que la hidroclorotiazida porque tiene una mayor duración de acción. Los diuréticos más potentes (p. ej., aquellos que actúan sobre el asa de Henle) como la furosemida son necesarios en la hipertensión grave, cuando se usan múltiples fármacos con propiedades de retención de sodio; en insuficiencia renal, cuando la tasa de filtración glomerular es menor a 30-40 mL/ min, y en insuficiencia cardiaca o cirrosis, en la que es marcada la retención de sodio

Toxicidad de los diuréticos

En el tratamiento de la hipertensión, el efecto adverso más común de los diuréticos (excepto los diuréticos ahorradores de potasio) es la depleción de potasio. Aunque muchos pacientes toleran bien los grados leves de hipopotasemia, ésta puede ser peligrosa en personas que toman digitálicos, aquellos que tienen arritmias crónicas o aquellos con infarto agudo de miocardio o disfunción del ventrículo izquierdo. La pérdida de potasio se combina con la reabsorción de sodio, y la restricción de la ingesta de sodio en la dieta minimiza la pérdida de potasio. Los diuréticos también pueden causar depleción de magnesio, alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de lípidos. Los diuréticos aumentan las concentraciones de ácido úrico y pueden precipitar la gota. El uso de dosis bajas minimiza estos efectos metabólicos adversos sin afectar la acción antihipertensiva

Los

FÁRMACOS QUE ALTERAN LA FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

FÁRMACOS SIMPATICOPLÉJICOS QUE ACTÚAN CENTRALMENTE

Los fármacos simpaticopléjicos de acción central alguna vez fueron ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión. Con la excepción de la clonidina, estos medicamentos rara vez se usan hoy en día. puesta presora se debe a la estimulación directa de los receptores adrenérgicos α en las arteriolas. El fármaco se clasifica como un agonista parcial en los receptores α porque también inhibe los efectos presores de otros agonistas α. Una evidencia considerable indica que el efecto hipotensor de la clonidina se ejerce en los receptores adrenérgicos α en la médula del cerebro

En muchos pacientes, la hipertensión se inicia y se mantiene, al menos en parte, por la activación neuronal simpática. En pacientes con hipertensión moderada a severa, los regímenes de medicamentos más efectivos incluyen un agente que inhibe la función del sistema nervioso simpático. Los fármacos en este grupo se clasifican de acuerdo con el sitio en el que afectan el arco reflejo simpático Esta clasificación neuroanatómica explica las diferencias prominentes en los efectos cardiovasculares de los medicamentos y permite al clínico predecir las interacciones de estos éntre sí y con otros. Las subclases de fármacos simpaticopléjicos exhiben diferentes patrones de toxicidad potencial.

CUADRO 11-2 Características farmacocinéticas y dosificación de fármacos antihipertensivos orales seleccionados

Fármaco	Semivida (h)	Biodisponibilidad (porcentaje)	Dosis inicial sugerida	Rango de dosis de mantenimiento habitual	Reducción de la dosis requerida en insuficiencia renal moderada[1]
Amlodipino	35	65	2.5 mg/d	5-10 mg/d	No
Atenolol	6	60	50 mg/d	50-100 mg/d	Sí
Benazepril	0.6[2]	35	5-10 mg/d	20-40 mg/d	Sí
Captopril	2.2	65	50-75 mg/d	75-150 mg/d	Sí
Clortalidona	40-60	65	25 mg/d	25-50 mg/d	No
Clonidina	8-12	95	0.2 mg/d	0.2-1.2 mg/d	Sí
Diltiazem	3.5	40	120-140 mg/d	240-360 mg/d	No
Hidralazina	1.5-3	25	40 mg/d	40-200 mg/d	No
Hidroclorotiazida	12	70	25 mg/d	25-50 mg/d	No
Lisinopril	12	25	10 mg/d	10-80 mg/d	Sí
Losartán	1.5[3]	36	50 mg/d	25-100 mg/d	No
Metildopa	2	25	1 g/d	1-2 g/d	No
Metoprolol	3-7	40	50-100 mg/d	200-400 mg/d	No
Minoxidil	4	90	5-10 mg/d	40 mg/d	No
Nebivolol	12	Nd[4]	5 mg/d	10-40 mg/d	No
Nifedipino	2	50	30 mg/d	30-60 mg/d	No
Prazosina	3-4	70	3 mg/d	10-30 mg/d	No
Propranolol	3-5	25	80 mg/d	80-480 mg/d	No
Reserpina	24-48	50	0.25 mg/d	0.25 mg/d	No
Verapamilo	4-6	22	180 mg/d	240-480 mg/d	No

[1] Liberación de creatinina ≥30 mL/min. Muchos de estos medicamentos requieren un ajuste de dosis si el aclaramiento de creatinina cae por debajo de 30 mL/min.
[2] El metabolito activo de benazepril tiene una vida media de 10 horas.
[3] El metabolito activo de losartán tiene una vida media de 3-4 horas.
[4] Nd: no determinado.

AGENTES ADRENÉRGICOS BLOQUEADORES DE NEURONAS

Estos medicamentos reducen la presión arterial al evitar la liberación fisiológica normal de noradrenalina a partir de neuronas simpáticas posganglionares.

Mecanismos y sitios de acción

Estos agentes reducen el flujo simpático de los centros vasomotores en el tronco encefálico, pero permiten que estos centros retengan o incluso aumenten su sensibilidad al control barorreceptor. En consecuencia, las acciones antihipertensivas y tóxicas de estos fármacos son por lo general menos dependientes de la postura que los efectos de los fármacos que actúan de forma directa sobre las neuronas simpáticas periféricas. Metildopa (L-α-metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un análogo de L-dopa y se convierte en α-metildopamina y α-metilnoradrenalina; esta vía es paralela a la síntesis de noradrenalina de dopa ilustrada en la figura 6-5. La alfametilnoradrenalina se almacena en vesículas nerviosas adrenérgicas, donde estequiométricamente reemplaza a la noradrenalina, y se libera mediante estimulación nerviosa para interactuar con los receptores adrenérgicos postsinápticos. Sin embargo, este reemplazo de la noradrenalina por un transmisor falso en las neuronas periféricas no es responsable del efecto antihipertensivo de la metildopa, porque la α-metilnoradrenalina liberada es un agonista eficaz en los receptores adrenérgicos α que median la constricción simpática periférica de arteriolas y vénulas. De hecho, la acción antihipertensiva de la metildopa parece deberse a la estimulación de los receptores α adrenérgicos centrales por la α-metilnoradrenalina o la α-metildopamina