

**USO DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS  
EN UN GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
ADSCRITOS AL PROGRAMA DE LA IPS COMFANDI - TEQUENDAMA  
DE SANTIAGO DE CALI**

**ALIX MARÍA ARANGO SÁNCHEZ**

**UNIVERSIDAD NACIONAL ABIERTA Y A DISTANCIA  
UNAD  
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS, TECNOLOGÍA E INGENIERÍA  
TECNOLOGIA DE REGENCIA EN FARMACIA  
PALMIRA  
2010**

**USO DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS  
EN UN GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
ADSCRITOS AL PROGRAMA DE LA IPS COMFANDI - TEQUENDAMA  
DE SANTIAGO DE CALI**

**ALIX MARÍA ARANGO SÁNCHEZ**

Trabajo de Grado presentado como  
Requisito para optar al título de  
Tecnólogo en Regencia de Farmacia

Asesora

**NATALY HOLANDA PULGARÍN MUÑOZ**  
**Química Farmaceuta**

**UNIVERSIDAD NACIONAL ABIERTA Y A DISTANCIA  
UNAD  
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS, TECNOLOGÍA E INGENIERÍA  
TECNOLOGIA DE REGENCIA EN FARMACIA  
PALMIRA  
2 0 1 0**

## NOTA DE ACEPTACIÓN

Trabajo de Grado aprobado por el Comité del Plan de la Universidad Nacional Abierta y a Distancia – UNAD, sede Palmira, válido como requisito parcial para optar al Título de Tecnólogo en Regencia de Farmacia.

---

**Presidente**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

Palmira, Valle del Cauca, Abril de 2010

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. OBJETIVOS	15
3.1 Objetivo General	15
3.2 Objetivos Específicos	15
4. MARCO REFERENCIAL	16
4.1 Definiciones	16
4.2 Farmacología de los Medicamentos en Estudio	28
4.3 Marco Legal	48
5. METODOLOGÍA	51
5.1 Criterios de inclusión	51
5.2 Criterio de exclusión	51
5.3 Clasificación y Cuantificación	52

	<b>Pág.</b>
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
CONCLUSIONES	59
RECOMENDACIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	62
ANEXOS	64

## LISTA DE TABLAS

		<b>Pág.</b>
Tabla 1	Distribución de sexo y edades	51
Tabla 2	Cantidad de medicamentos diarios que Recibía cada paciente	52
Tabla 3	Cantidad de medicamentos agrupados por Clase farmacológica	52
Tabla 4	Medicamentos más utilizados	53
Tabla 5	Pacientes con PA controlada y no controlada	54
Tabla 6	Dosis en DDD y su conversión en mg	56

## LISTA DE GRÁFICOS

		<b>Pág.</b>
Gráfico 1	Cantidad de medicamentos que recibe Para pacientes	52
Gráfico 2	Medicamentos más utilizados en el Tratamiento	53
Gráfico 3	Otros medicamentos utilizados para el Tratamiento	54
Gráfico 4	% de pacientes que se controlan o no con Medicamentos	55

## **RESUMEN**

Este trabajo se realizó con un grupo de pacientes que sufren hipertensión arterial estadio I, que pertenecen al programa de promoción y prevención de la IPS Comfandi - Tequendama de Santiago de Cali, se realizó para revelar si los tratamientos farmacológicos son del uso adecuado por su hipertensión arterial en estos pacientes, verificar si los rangos de presión arterial están controlados, con el objetivo terapéutico de sus medicamentos y así poder controlar su presión arterial, demostrar los niveles de aceptación de cada uno de los grupos farmacológicos para esta patología, comparados con los rangos de presión arterial que está exhibiendo cada paciente.

## INTRODUCCIÓN

Los objetivos de disminuir las cifras elevadas de presión arterial (PA) son: abolir la enfermedad cerebrovascular hemorrágica, la falla cardíaca, la retinopatía hipertensiva y la nefrosclerosis por hipertensión (HT), y disminuir los eventos ateroscleróticos agudos oclusivos principalmente coronarios o cerebrales. Hoy es claro que, para lograr estos objetivos, es necesario cumplir a cualquier precio unas metas de cifras tensionales, cada vez menores y más estrictas, definidas actualmente en 140/90 (mm Hg) para el hipertenso de riesgo bajo o sin lesión de órgano blanco, 130/80 para el de riesgo alto y 125/75 para el paciente con nefrosis. Mientras más rápido se logren estas metas, más pronto se evidencia el beneficio de la intervención.

Actualmente, de los pacientes con HT solo el 30% llegan a cumplir las metas. Esto se debe a muchos factores: la mínima adherencia de los pacientes a los cambios terapéuticos en el estilo de vida y a la terapia farmacológica, el no seguimiento de las guías vigentes por los prestadores de servicios de salud, el aumento de los hipertensos de alto riesgo que requieren metas más estrictas e igualmente son más difíciles de tratar pues necesitan tres o cuatro medicamentos y finalmente el uso no adecuado de los medicamentos antihipertensivos. El objetivo de este trabajo es resumir algunos conceptos recientes sobre el uso de los antihipertensivos que permitan un empleo más adecuado por parte de los prestadores de servicios de salud.

La evidencia epidemiológica sobre los beneficios del tratamiento de la HT es tan fuerte que hoy no es ético realizar estudios clínicos controlados contra placebo. Los estudios clínicos actuales en HT comparan el inicio del tratamiento entre dos o más fármacos y deben garantizar el cumplimiento de la misma meta de PA en los grupos estudiados añadiendo tantos fármacos como sea necesario, diferentes al inicial de los grupos. Además, los desenlaces estudiados deben ser clínicamente relevantes y no limitarse solo al control de la PA sino tomar en cuenta también la reducción de la mortalidad total, la mortalidad por eventos cardiovasculares agudos (ECVA), los ECVA no fatales, la falla cardíaca, la falla renal, y la demencia.

## **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hipertensión arterial es un problema mayor en términos de salud pública a nivel mundial. En Colombia el 24.7% de la población adulta presenta hipertensión arterial, siendo la quinta causa de discapacidad medida por AVISA (años de vida ajustados por discapacidad) en personas mayores de 45 años. Aunque el número de pacientes hipertensos tratados ha ido en aumento, sólo cerca del 25% tienen los niveles de presión arterial dentro del rango deseado. Los factores asociados con el fracaso en lograr el objetivo terapéutico están relacionados con las características del servicio médico, con los profesionales de la salud, con el medicamento y con el paciente. El grado de adherencia de los pacientes a las recomendaciones médicas es relativamente bajo, aunque también el médico puede ser responsable si no ajusta la medicación, a pesar de unas cifras de presión arterial que repetidamente muestran control insatisfactorio.

La Hipertensión Arterial, es una de las más importantes causas prevenibles de morbi - mortalidad prematura. Su detección, tratamiento y control adecuados son una de las mejores maneras de prevención de la enfermedad cardiovascular.

La disponibilidad de un amplio arsenal terapéutico, la preocupación por el aumento de los costos de la atención en salud, así como, la creciente demanda de información clínico-epidemiológica sobre fármacos, ha generado un creciente interés por conocer

cómo se utilizan los medicamentos, en este caso los ANTIHIPERTENSIVOS y establecer si se está haciendo un uso racional y adecuado de este grupo de fármacos.

Existen varias clase de medicamentos que son utilizados para disminuir la Presión Arterial incluyendo a los Diuréticos Tiazídicos y análogos, Bloqueantes de los receptores beta, Bloqueantes de los Canales de Calcio, Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina, Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, Bloqueantes de los receptores alfa y Simpático líticos de acción central. Como se puede apreciar existe una amplia gama para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial; pero así mismo sus consecuencias derivadas de un uso inadecuado de esta terapia conlleva a un progresivo daño renal.

Para esta investigación se toma como objeto de estudio la IPS Comfandi - Tequendama de Santiago de Cali, donde se encuentran inscritos aproximadamente 3.063 pacientes en el programa de PROMOCION Y PREVENCION con diagnostico de hipertensión arterial, que actualmente están bajo tratamiento farmacológico para normalizar los niveles de presión arterial.

Ante este panorama de cifras nos hacemos las siguientes preguntas:

¿Qué niveles de presión arterial están manejando estos pacientes?

¿Cómo es la utilización que se está haciendo de los medicamentos antihipertensivos en estos pacientes?

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Teniendo en cuenta que solo el 25% de los pacientes hipertensos bajo tratamiento farmacológico obtienen resultados efectivos, y la importancia de la hipertensión arterial como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, se hace necesaria la monitorización de los resultados terapéuticos de los tratamientos prescritos a este grupo de pacientes, teniendo en cuenta sus características epidemiológicas .

Esta investigación mostrará si el grupo de estudio está exhibiendo niveles normales de tensión arterial y además a través de indicadores como el establecimiento de las cantidades de DDD (Dosis Diaria Definida) administrada por paciente, evaluará si se está realizando un uso racional de los medicamentos antihipertensivos.

Con base en los resultados de este trabajo, se podrán tomar medidas preventivas y correctivas tendientes a mejorar la calidad de los tratamientos prescritos a estos pacientes y así contribuir al objetivo terapéutico de los mismos.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Clasificar, cuantificar y establecer el grado de utilización de medicamentos antihipertensivos, en los niveles de presión arterial y determinar la efectividad de los tratamientos prescritos a un grupo de pacientes hipertensos de Estadio Uno pertenecientes al grupo de PROMOCION Y PREVENCION de IPS Comfandi - Tequendama de Santiago de Cali.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Especificar y cuantificar los medicamentos antihipertensivos prescritos a una población de pacientes que sufren hipertensión arterial Estadio Uno.
2. Establecer los rangos de presión arterial que están exhibiendo los pacientes objeto de estudio.
3. Relacionar los datos obtenidos con el grado de control de la hipertensión arterial de Estadio Uno y comparar estos datos con los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## 4. MARCO REFERENCIAL

### 4.1 DEFINICIONES

**Hipertensión Arterial:** La hipertensión arterial se define como el nivel de presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mm Hg, o como el nivel de presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mm Hg. Cuando la presión arterial sistólica (PAS) es igual o mayor a 160 mmHg, generalmente en personas mayores de 60 años, se considera hipertensión sistólica y es un factor de riesgo para enfermedad cardiocerebrovascular.

**Presión Arterial o Tensión Arterial:** Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Esta presión es imprescindible para que circule la sangre por los vasos sanguíneos y aporte el oxígeno y los nutrientes a todos los órganos del cuerpo para que puedan funcionar. Es un tipo de Presión sanguínea.

#### Clasificación de La Hipertensión Arterial:

Categoría*	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Normal	< 120	y	< 80
Pre hipertensión	120 - 139	o	80 - 89
Hipertensión:		o	
- Estadio 1	140 - 159	o	90 - 99
- Estadio 2	mayor o igual a 160	o	mayor o igual a 100

**Epidemiología de La Hipertensión Arterial:** La hipertensión arterial (HTA) es un problema mayor en términos de salud pública a nivel mundial. Se calcula que alrededor de 43 millones de personas en los Estados Unidos tienen HTA o están tomando medicación, lo que representa aproximadamente el 24% de la población. En Colombia el 24.7% de la población adulta presenta HTA, siendo la quinta causa de discapacidad medida por AVISA (años de vida ajustados por discapacidad) en personas mayores de 45 años. Aunque el número de pacientes hipertensos tratados ha ido en aumento, sólo cerca del 25% tienen los niveles de presión arterial dentro del rango deseado; además, una cuarta parte muestra evidencia de enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico.

**AVISA:** Es un indicador diseñado por Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud, que contabiliza los años de vida saludables (AVISA), que se pierden debido a muertes prematuras y a discapacidad. Permite evaluar el impacto expresado en unidades de tiempo, en una sociedad determinada, y tiene la ventaja de que ofrece una métrica común para las pérdidas de salud y a todas las enfermedades.

Usos:

- Permite medir las necesidades de salud de una población.
- Evaluar la efectividad de las intervenciones en salud.

- Establecer prioridades de investigación y de atención.
- Medir la eficiencia técnica en la producción de servicios.

**Farmacoepidemiología:** En el campo del medicamento, la aplicación de métodos epidemiológicos/poblacionales ofrece una alternativa para aumentar el grado de información disponible. Por una parte se trata de integrar al máximo la información proveniente de la experiencia de uso cuando los fármacos se utilizan en condiciones habituales de la práctica clínica, y por otra parte conocer los determinantes de su utilización. La Epidemiología Clínica, que Spitzer define como “el estudio de los determinantes y de los efectos de las decisiones clínicas” consiste en una forma de aplicar el método epidemiológico a la población “pacientes” y centrar el punto de observación en la atención clínica. También para dar respuesta a cuestiones muy similares, la Farmaco epidemiología centra la observación en los fármacos, aplicando el método epidemiológico a la población en general o a la población “pacientes”.

Porta y Hartzema han definido esta disciplina como “La aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento de la epidemiología al estudio de los efectos (positivos y negativos) de los fármacos como resultado de su uso en grupos poblacionales.”

**Dosis Diaria Definida:** Es la dosis considerada como media de mantenimiento por día de un medicamento utilizado en su indicación principal en adultos”, no refleja

necesariamente la dosis recomendada o realmente utilizada en diferentes indicaciones terapéuticas.

**Tratamiento Farmacológico de La Hipertensión Arterial:** El comienzo de un tratamiento farmacológico en un paciente hipertenso está indicado cuando la TA supera 160 mmhg de presión sistólica y/o 95-100 mmhg de presión diastólica, o no se consigue una reducción adecuada de la TA con las medidas generales antes mencionadas durante tres meses, esto es TA inferior a 140/90 o hay presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hiperlipidemia, etc.).

El objetivo terapéutico de acuerdo con la OMS será:

- Conseguir una TA inferior a 140/90 para pacientes con HTA sistólica y diastólica.
- Conseguir una TA de 120-130/80 mmhg para pacientes jóvenes con HTA moderada.
- Conseguir una TA de 140 mmhg para pacientes con HTA sistólica.
- A continuación se muestra un diagrama que represente los pasos a seguir para la

escogencia de un esquema de tratamiento adecuado según las características del paciente.

**Fármacos de Elección para Hipertensión Arterial:** Se usan: Diuréticos, Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (Inhibidores ECA), antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina II (ARA II), antagonistas de los canales de Calcio, vasodilatadores directos y beta bloqueadores.

**Diuréticos:** *tiacitas (hidroclortiacida, clortiacida, indapamida, metolozona, etc.), de asa (furosemida, torasemida, bumetamida), ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida).*

**Indicaciones:** Terapéutica individualizada de primera línea en mayores de 60 años, obesos y personas de raza negra. En personas que requieran terapia combinada. Hipertensos con falla cardíaca (dosis alta), diabetes mellitus (dosis baja) e hipertensión sistólica aislada.

**Mecanismo de Acción:** Mediante natriuresis, reduce el volumen intravascular, aunque tiene otros efectos como vasodilatación.

Los fármacos vasodilatadores producen, por distintos mecanismos, relajación del músculo liso de los vasos, que por tanto se dilatan. Su empleo está indicado en el fallo cardíaco, tanto si cursa con un gran aumento de la PC P (insuficiencia cardíaca congestiva o edema agudo de pulmón) como si cursa con un disminución del gasto

cardiaco (shock cardiogénico). Asimismo su uso también está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. El efecto beneficioso de los fármacos vasodilatadores se produce por un doble mecanismo:

Por el efecto de *vaso dilatación venosa*, aumentan la capacidad del sistema venoso (aumentan el volumen de sangre contenido en el sistema venoso), con lo que disminuye el retorno venoso y la precarga, disminuyendo de esta forma la PCP y mejorando así el edema pulmonar. Esta disminución de la precarga no produce disminución del gasto cardiaco.

Por el efecto de vaso dilatación arterial se produce una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la poscarga, consiguiéndose de este modo un aumento del gasto cardiaco. La disminución de las resistencias vasculares sistémicas no disminuye la tensión arterial, ya que se compensa con el aumento del gasto cardiaco.

Aunque todos los vasodilatadores actúan tanto sobre las arteriolas como sobre las venas, algunos actúan predominantemente sobre uno de esos lechos vasculares. Los vasodilatadores se clasifican en: arteriales (efecto predominantemente arterial), venosos (efecto predominantemente venoso) y mixtos (efecto equilibrado sobre el sistema arterial y venoso). Según la situación hemodinámica del paciente puede requerirse un mayor efecto de disminución de la precarga que de la poscarga, o viceversa, siendo entonces preferible un vasodilatador arterial o venoso respectivamente.

**Efectos colaterales:** Depresión de volumen, Ortostatismo, Hiponatremia, Hipocalcemia, Hipomagnesemia, Hiperuricemia, Arritmias, Intolerancia a glucosa, Aumento Colesterol, Impotencia, Rash, Discrasias sanguíneas, pancreatitis.

**Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA):** Captopril, enalapril, etc.

**Indicación:** Toda persona hipertensa con falla cardíaca, hipertrofia ventricular, enfermedad coronaria o diabetes debe recibir manejo con inhibidor de la ECA, a menos de que tenga una contraindicación clara para su uso: hipotensión (< 90 mmHg), tos persistente, potasio mayor de 5.5 meq/lt, creatinina >3mg/dl, estenosis bilateral de arteria renal, estenosis aórtica o mitral severas, edema angioneurótico previo con la administración de inhibidores de la ECA.

**Mecanismo de acción:** Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (I-ECA) ejercen su principal efecto antihipertensivo al inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibiendo la producción de la angiotensina II, potente vasoconstrictor y de la aldosterona; induciendo natriuresis; tiene sin embargo algunos otros mecanismos de acción como regulación indirecta del sistema adrenérgico, aumento de bradicininas por disminución en su inactivación, vasodilatación renal específica y mejoría de la resistencia a la insulina.

**Efectos colaterales:** Neutropenia, Rash, Alteraciones del gusto, Proteinuria, Tos, Angioedema.

**Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (Ara II):** Losartán, valsartán,, etc.

**Indicaciones:** Los recientemente introducidos bloqueadores del receptor de angiotensina producen efectos hemodinámicas similares a los inhibidores de la ECA, deben ser utilizados en personas con hipertensión arterial que hayan tenido intolerancia a los I-ECA en espera de más estudios que confirmen los resultados iniciales.

**Mecanismo de acción:** Recientemente se ha propuesto que los bloqueadores antagónicos específicos del receptor de la angiotensina II cumplen un papel más efectivo al inhibir la acción de la misma, independientemente de la vía de producción.

La angiotensina II actúa en el aparato cardiovascular fundamentalmente a través del receptor AT<sub>1</sub>; aunque existe un receptor AT<sub>2</sub>, los efectos farmacológicos mediados por este receptor todavía no están bien establecidos.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina son sustancias, como su nombre lo indica, que actúan como antagonistas o bloqueantes del receptor de la hormona angiotensina II, llamado receptor AT<sub>1</sub>. El bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub> de manera

directa causa vasodilatación, reduce la secreción de la vasopresina y reduce la producción y secreción de aldosterona, entre otras acciones. El efecto combinado es una reducción en la presión sanguínea.

La especificidad de cada antagonista del receptor de la angiotensina II se logra por la acumulación de una combinación de tres parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos:

Inhibición del fármaco al nivel más bajo o a las 24 horas. Este es un parámetro de importancia clínica, pues relaciona la cantidad de bloqueo o inhibición del efecto de la angiotensina II sobre el alza de la presión sanguínea.

La tercera área de eficacia del inhibidor es su vida media, que es un indicador de la cantidad de horas que le toma al medicamento para llegar a la mitad de su concentración efectiva.

**Efectos colaterales:** Debido a que no interactúan con el metabolismo de las bradicininas no producen tos que es el principal efecto colateral de los inhibidores de la ECA. Evitando su más común efecto adverso, la tos seca.

**Bloqueadores de los Canales de Calcio (BCC):** Nifedipino y sus derivados (amlodipino, nicardipino), verapamilo.

**Indicaciones:** Tienen indicación en la hipertensión arterial especialmente en personas ancianas (excepto dihidropiridínicos de corta acción) o de raza negra, en caso de intolerancia a los medicamentos de primera línea o como terapia combinada y cuando la individualización de la persona respecto a la comorbilidad así lo indique, por ejemplo: angina y fibrilación auricular, (excepto para dihidropiridínicos de corta acción), migraña, diabetes mellitus con proteinuria, hipertensión inducida por ciclosporina, HVI.

**Mecanismo de acción:** Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) actúan mediante reducción de la resistencia vascular periférica y un modesto efecto diurético (especialmente de los dihidropiridínicos).

**Efectos colaterales:** Enrojecimiento facial, Edema MMII, Estreñimiento.

**Betabloqueadores (BB):** Propranolol, atenolol, metoprolol, etc.

**Indicaciones:** Tratamiento individualizado de primera línea en las personas hipertensas que no tengan contraindicación para su uso, por el impacto benéfico en la morbimortalidad cardiocerebrovascular según se ha demostrado en diferentes experimentos clínicos.

Son específicamente útiles en ancianos, personas hipertensas con enfermedad coronaria o arritmias auriculares, en hipertensión sistémica prequirúrgica, infarto

agudo de miocardio sin falla cardíaca (betabloqueador sin actividad simpática intrínseca) y personas con diagnóstico de migraña (no cardioselectivos).

**Mecanismo de Acción:** Con la disminución inicial del gasto cardiaco, los betabloqueadores producen un aumento inicial y transitorio de la de la resistencia vascular periférica por lo cual la presión arterial no disminuye en las primeras 24 horas de tratamiento; la resistencia vascular periférica disminuye después de 24 a 48 horas de tratamiento, momento en el cual también se reducen las cifras de tensión arterial.

Los mecanismos postulados que generan este efecto incluyen: la inhibición de receptores beta en neuronas terminales presinápticos, efectos sobre el sistema nervioso central (que reducen la descarga adrenérgica) y lentificación de la actividad del sistema renina angiotensina, porque los receptores beta median la descarga de renina.

**Efectos colaterales:** Broncoespasmo, Extremidades frías, Bradicardia, Bloqueo cardiaco, Insomnio Depresion, Fatiga.

**Vasodilatadores (VD):** Hidralacina, minoxidil, diazóxido, nitroprusiato, etc.

**Indicaciones:** Siguen teniendo indicación en la emergencia hipertensiva en hipertensión asociada con el embarazo, y asociada con nitratos en personas

hipertensas con ICC que no toleran los inhibidores de enzima convertidora, ya que esta asociación disminuye la mortalidad.

**Mecanismo de acción:** Se recomienda por las reacciones sistémicas que produce la liberación del eje neurohumoral con el uso de hidralacina y minoxidil, que se combinen con diuréticos y/o beta bloqueadores para tratar de disminuir los efectos colaterales.

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrólitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). De acuerdo con ello, la finalidad principal de los diuréticos se dirige al tratamiento de los edemas. Ellos pueden modificar otros iones y alterar otras funciones, de ahí que se utilicen también en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma, las intoxicaciones.

Cada segmento de la nefrona posee en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de determinados iones; por lo tanto, la acción del diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrólitos. Y, viceversa, a partir de un patrón de eliminación iónica se puede deducir, al menos de manera aproximada, el segmento donde el diurético actúa.

**Efectos Colaterales:** Taquicardia, Enrojecimiento Cefalea, Angina

## **4.2 FARMACOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS EN ESTUDIO**

### **A. ENALAPRIL**

Enalaprilato es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). El enalapril, es un pro-fármaco del enalaprilato diseñado para su administración oral.

**Mecanismo de acción:** el enalaprilato i.v. o el enalapril oral, después de ser hidrolizado a enalaprilato, inhibe la enzima de conversión de la angiotensina tanto en el hombre como en los animales de experimentación. La ECA es una peptidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Los efectos beneficiosos del enalapril en la hipertensión y la insuficiencia cardiaca se deben a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La inhibición de la ECA lleva consigo una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II produciendo una disminución de la respuesta vasopresora y de la secreción de aldosterona. Aunque la disminución de la secreción de aldosterona no es muy grande, ocasiona un pequeño aumento de los niveles plasmáticos de potasio. En los pacientes hipertensos tratados con enalapril durante 48 semanas, este aumento

llevó a ser de 0.2 mEq/L. En los pacientes tratados con enalapril asociado a un diurético tiazídico, no se observó prácticamente ningún cambio en los niveles de potasio.

La supresión de la angiotensina II produce, por un efecto de retroalimentación negativa, un aumento de los niveles de renina. La ECA es similar a la kinasa, una enzima que degrada la bradikinina, y por lo tanto, la supresión de su actividad aumenta los niveles de bradikinina, un péptido con potentes efectos vasodepresores. No se sabe muy bien qué papel juega este péptido en los efectos terapéuticos del enalapril. En efecto, si bien es seguro que el enalapril disminuye la presión arterial actuando sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, no sabe porque el fármaco reduce la hipertensión en pacientes con bajos niveles de renina. Este efecto se observa sobre todo en pacientes de raza negra que tienen una hipertensión con bajos niveles de renina y que responden peor que los blancos a los efectos del enalapril en monoterapia

**Farmacocinética y metabolismo:** Después de la administración oral del enalapril se observan unas concentraciones séricas máximas al cabo de 1 hora. A partir de los datos de la excreción urinaria, se deduce que el enalapril se absorbe en un 60% aproximadamente. La absorción del enalapril no es afectada por la presencia de alimento en el tracto digestivo.

Una vez absorbido, el enalapril se hidroliza a enalaprilato, el verdadero inhibidor de la ECA. Las concentraciones máximas de enalaprilato se alcanzan unas 4 horas después de una dosis oral de enalapril.

La excreción del enalapril es sobre todo renal. Aproximadamente el 94% de la dosis administrada es recuperada de la orina o las heces como enalaprilato o enalapril. En la orina se detectan enalaprilato y enalapril, sin que se hayan observado otros metabolitos diferentes.

Después de una inyección IV de una dosis única, el perfil farmacocinético del enalaprilato es poli exponencial con una prolongada fase de eliminación terminal que se corresponde con la parte del fármaco que se une a la ECA. La cantidad de fármaco unida no aumenta con la dosis, lo que indica que el punto de fijación es saturable.

La semi-vida de eliminación efectiva, determinada a partir de datos cinéticos después de dosis orales múltiples es de unas 11 horas. La eliminación del enalaprilato es sobre todo renal, recuperándose más del 90% de la dosis administrada.

La biodisponibilidad del enalapril y del enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal es similar a la de los pacientes con función renal normal hasta llegar a una filtración glomerular  $\leq 30$  ml/min, momento en el que aumenta el tiempo para llegar a la concentración máxima del fármaco y las concentraciones de equilibrio ("steady

state"). En presencia de esta insuficiencia renal, también se prolonga la semi-vida de eliminación

El Enalaprilato es dializable a una velocidad de 62 ml/min. Los estudios en perros indican que el enalapril casi no cruza la barrera hematoencefálica y por lo tanto que el enalaprilato no entra en el cerebro.

Después de la administración del fármaco marcado con  $^{14}\text{C}$ , se detectó radioactividad en la leche de las ratas lactantes y en la placenta de hámster preñadas.

**Farmacodinamia:** la administración de enalapril a pacientes con hipertensión ligera a moderada ocasiona la reducción de la presión arterial tanto en posición supina como de pie, sin que se observe un componente ortostático. La hipotensión postural sintomática es infrecuente, aunque puede darse en pacientes con depleción de volumen.

En la mayoría de los pacientes estudiados, después de una dosis oral de enalapril, el inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 6 horas. A las dosis recomendadas el efecto antihipertensivo se mantiene al menos durante 24 horas, aunque en algunos pacientes hay que esperar algunas semanas para que se alcance la reducción óptima de la presión arterial. Los efectos antihipertensivos del enalapril se

mantiene durante la administración crónica del fármaco y no se observan efectos de rebotes hipertensivos cuando se discontinúa la medicación de forma abrupta.

## **B. METOPROLOL**

Los betabloqueadores, como su nombre lo indica, son antagonistas competitivos que bloquean los receptores beta adrenérgicos. Constituyen alrededor de trece fármacos que difieren en sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y en la selectividad para bloquear el receptor cardíaco  $\beta_1$ . Todos llevan en su denominación el sufijo “lol”. Por ser el primer fármaco de esta familia en alcanzar una gran difusión clínica, se utiliza.

Es un antagonista beta-1 selectivo carente de actividad simpática intrínseca, pertenece al grupo de los antagonistas adrenérgicos beta-1 selectivos.

El metoprolol se absorbe casi por completo por la vía oral, pero su biodisponibilidad es relativamente baja debido a su metabolismo de primer paso. Este fármaco se metaboliza por acción del sistema de la monooxigenasa hepática. Su vida media es de 3 a 4 horas.

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial y angina de pecho. Debido a su cardioselectividad relativa, el metoprolol puede ser de ayuda en el tratamiento de pacientes hipertensos que también sufren de asma, diabetes o enfermedad vascular periférica. Se debe tomar en cuenta que la cardioselectividad de

este fármaco no es completa por lo que los síntomas asmáticos pueden ser exacerbados por el metoprolol.

### **C. CAPTOPRIL**

**Farmacología:** El captopril inhibe a la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueando, de esta forma, la conversión de angiotensina I a angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor y actúa liberando aldosterona (mineralocorticoide fisiológico). Así el captopril disminuye las resistencias periféricas vasculares, la presión arterial e inhibe la retención hídrica y salina producida por la aldosterona. Disminuye tanto la precarga como la poscarga. La enzima convertidora de la angiotensina también es responsable del metabolismo de la bradicinina, un potente vasodilatador autacoide. Los niveles de bradicinina tisulares aumentan después de la administración de captopril. El flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneana también aumentan.

**Farmacocinética:** Latencia menor de 15 min. VO o SL; efecto máximo a los 60-90 min. Duración de 2 a 6 hrs. Se absorbe con rapidez y tiene biodisponibilidad de 75%.

**Interacción/Toxicidad:** Efectos aditivos hipotensores con diuréticos, vasodilatadores, b bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, anestésicos volátiles ; aumenta los niveles séricos de potasio lo cual puede ser importante en la insuficiencia renal y con los diuréticos ahorradores de potasio como la

espironolactona, triamtereno y amilorida ; el efecto antihipertensivo es inhibido por la indometacina y otros antiinflamatorios no esteroides.

#### **D. HIDROCLOROTIAZIDA**

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico y como tal se deriva de la benzotiadiazina. Químicamente la estructura de las tiazidas corresponde a la de una sulfonamida.

La primera tiazida disponible para el uso clínico fue la clorotiazida, habiéndose sintetizado luego varios congéneres. En efecto, se logró la síntesis de compuestos con actividad farmacológica similar a la tiazida aunque con estructura química diferente.

El efecto diurético de las tiazidas se debe fundamentalmente al aumento de la eliminación renal de NaCl, siendo la hidroclorotiazida el fármaco prototipo del grupo.

**Farmacocinética.** La biodisponibilidad oral de la hidroclorotiazida es del 71 +/- 15%, debido a que se absorbe adecuadamente luego de la administración por esta vía. El volumen de distribución es de 0,83 +/- 0,31 L/Kg., la ligadura proteica del 58 +/- 17% y la vida media de 2,5 +/- 0,2 horas. El fármaco casi no se metaboliza, eliminándose primariamente por vía renal en su mayor parte como fármaco

inalterado, a través del sistema secretor de ácidos orgánicos. La hidroclorotiazida compite con el ácido úrico por el mencionado sistema.

**Farmacodinamia.** Las tiazidas aumentan la excreción renal de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  a través de la inhibición del transporte de  $\text{NaCl}$  en el túbulo contorneado distal, aumentando de esta forma el volumen de agua excretado; para esto, las tiazidas se ligan al receptor de alta afinidad que existe en el sistema tubular de la corteza renal, inhibiendo al importador de  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  mediante la competición por el sitio de unión para el  $\text{Cl}^-$ . Las tiazidas no afectan el flujo sanguíneo renal ni tienen influencia sobre el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular.

Otros efectos de los diuréticos tiazídicos son el aumento de la eliminación renal de  $\text{K}^+$  y ácido titulable (efecto causado por la entrega aumentada de  $\text{Na}^+$  al túbulo distal), magnesiuuria leve, aumento de la resorción de  $\text{Ca}^{++}$  en el túbulo distal y disminución del volumen del líquido extracelular.

La administración aguda de tiazidas aumenta la excreción de ácido úrico; sin embargo, el uso continuado puede reducirla haciendo posible el desarrollo de hiperuricemia.

## **E. AMLODIPINO**

Es un derivado de las dihidropiridinas con propiedades bloqueadoras de los canales de calcio, Pertenece al grupo de los calcio antagonistas con efecto vasodilatador coronario

**Farmacocinética.** Por vía oral la absorción es completa pero lenta; su concentración plasmática máxima se obtiene después de 6 a 12 horas de su administración, con una biodisponibilidad del 64% al 90% la cual se modifica con alimentos. La vida media oscila entre 35 a 50 horas y se distribuye a los tejidos desde la sangre en donde la unión a las proteínas séricas es del 93%. El extenso metabolismo hepático por las enzimas de citocromo P450 da origen a varios metabolitos. La eliminación se hace principalmente como metabolitos a través de la orina en un 60%.

**Farmacodinamia.** Estudios experimentales demuestran que amlodipino se une a receptores dihidropiridínicos, inhibe el paso de iones calcio a través de los canales de calcio, provocando la disminución de la corriente transmembranal del ión, la misma que juega un papel fundamental en los procesos de contracción del músculo liso y cardiaco.

Los efectos farmacológicos se encuentran a nivel cardiaco y vascular. En el corazón reduce la contractilidad, la frecuencia cardiaca, la generación de impulsos eléctricos desde el nódulo sinusal y la velocidad de conducción en el nódulo aurículo

ventricular, mientras que en los vasos sanguíneos incrementan el calibre de las coronarias y disminuye de la resistencia vascular periférica.

Al inicio de la administración intravenosa del fármaco, la reducción de la resistencia puede producir elevación refleja de la frecuencia y del gasto cardiaco; posteriormente, la acción directa del fármaco elimina el efecto cronotrópico positivo.

## **F. NIFEDIPINO**

Nifedipino es parte de la terapéutica combinada de la angina de pecho, porque previene la constricción coronaria inducida por el ejercicio y reduce la poscarga. Es, además, benéfico para prevenir la formación de nuevas lesiones coronarias, aún sin pruebas de que se reduzcan los sucesos cardiovasculares. Pertenece a los antagonistas del calcio, siendo nifedipino el prototipo de las dihidropiridinas

**Farmacocinética.** Nifedipino se absorbe rápida y completamente después de la administración oral, pero la absorción sublingual es mala. La masticación y deglución mejoran el efecto de nifedipino. Este fármaco se detecta en el suero 10 minutos después de la administración oral, y los niveles pico en sangre ocurren aproximadamente 30 minutos después. La biodisponibilidad es proporcional a la dosis de 10 MG a 30 MG; la vida media no se altera significativamente con la dosis. Existe una pequeña diferencia en la biodisponibilidad relativa cuando nifedipino oral es tragado o masticado, o masticado y colocado bajo la lengua. Sin embargo, el hecho

de masticar la cápsula antes de tragarla resulta en concentraciones plasmáticas más tempranas (27 ng/mL 10 minutos después de 10 mg) que si se traga la cápsula intacta.

Las concentraciones plasmáticas del fármaco se incrementan con un índice gradual y controlado después de una dosis de nifedipino de liberación prolongada, y alcanza una meseta en aproximadamente 6 horas después de la primera dosis. Para las dosis subsecuentes, las concentraciones plasmáticas relativamente constantes en la meseta se mantienen con fluctuaciones mínimas sobre un intervalo de dosis de 24 horas. En el estado estable de concentración, la biodisponibilidad de nifedipino de liberación prolongada es 86% en relación con nifedipino en cápsulas. La administración de nifedipino de liberación prolongada en presencia de alimentos altera ligeramente la tasa temprana de absorción del fármaco, pero no influye en la extensión de la biodisponibilidad de nifedipino. Los periodos prolongados de tiempo de retención gastrointestinal reducida marcada (por ejemplo, síndrome de intestino corto), sin embargo, influyen en el perfil farmacocinético del fármaco, lo que puede potencialmente resultar en una menor concentración plasmática.

Las farmacocinéticas de nifedipino de liberación prolongada son lineales sobre un rango de dosis de 30 a 180 mg, en el que las concentraciones plasmáticas del fármaco son proporcionales a la dosis administrada.

Se liga en un alto porcentaje a las proteínas séricas (96%). Nifedipino se convierte extensamente en metabolitos inactivos a nivel hepático (por el sistema de citocromo

P450) y aproximadamente el 80% de nifedipino y sus metabolitos son eliminados por vía renal. La depuración es de 29,4 L/h/70 Kg., con un volumen de distribución de 55 L/Kg. En la orina pueden detectarse solo trazas (menos de 0,1% de la dosis) del fármaco sin cambio. El restante se excreta en las heces como la forma metabolizada, como resultado de la excreción biliar. Por tanto, la farmacocinética de nifedipino no se ve influenciada significativamente por el grado de insuficiencia renal.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis o a diálisis peritoneal ambulatoria crónica no han reportado alteraciones significativas en la farmacocinética de nifedipino.

La vida media de nifedipino en el plasma es aproximadamente 2-3 horas. Puesto que la biotransformación hepática es la ruta predominante para la disposición de nifedipino, las farmacocinéticas se alteran en los pacientes con insuficiencia hepática crónica. Los pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis hepática) tienen una vida media más prolongada y mayor biodisponibilidad de nifedipino que los voluntarios sanos. El grado de unión a las proteínas séricas es elevado (92%-98%). La unión a las proteínas se reduce importantemente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Farmacodinamia.** Desde fines del siglo XIX se conoce que la afluencia de calcio es necesaria para la contracción del músculo. Sin embargo, se desconocía hasta hace poco el mecanismo por el cual el calcio entra a la célula. El descubrimiento de un

conducto del calcio en el músculo cardiaco fue seguido por los datos de varios tipos de conductos del calcio en distintos tejidos.

Los conductos del calcio tipo L son dominantes en el músculo liso y cardiaco y se conoce que contienen varios receptores. Se demostró que nifedipino y otras dihidrodipiridinas se unen a un sitio mientras que verapamilo y diltiazem parecen unirse a otros receptores muy similares pero no idénticos, en otra región. La unión de un fármaco a los receptores de verapamilo o de diltiazem también afecta la unión de las dihidropiridinas. Estas partes del receptor son estereoselectivas, ya que las diferencias manifiestas en la afinidad de la unión estereoisómero y la potencia farmacológica son observadas para los enantiómeros de verapamilo, diltiazem y los congéneres óptimamente activos de nifedipino.

El bloqueo de estos agentes se asemeja al bloqueo de los conductos del sodio por anestésicos locales: los fármacos actúan desde el lado interno de la membrana y se fijan más eficazmente a los conductos que están en las membranas despolarizadas. Al parecer, la unión de los fármacos hace que el modo de operación del conducto cambie de uno, en el cual la apertura ocurre en forma consistente después de la despolarización, a otro, en el que tales aperturas son poco comunes. El resultado es una notable disminución en la corriente de calcio transmembrana, relacionada en el músculo liso con una relajación prolongada y en el músculo cardiaco con un decremento en la contractilidad en todo el corazón, una caída en la frecuencia del ritmo del nodo sinusal y descenso en la velocidad de conducción del nodo

auriculoventricular. Las respuestas del músculo liso a la entrada de calcio a través de conductos del calcio operados por receptor también son reducidas por estos fármacos, pero no en un grado tan notable. El bloqueo se revierte parcialmente por un aumento en la concentración de calcio, aunque los valores de calcio requeridos no se alcanzan con facilidad. El bloqueo también puede revertirse parcialmente con el empleo de fármacos que aumentan el flujo transmembrana de calcio, como los simpatomiméticos.

Nifedipino es un inhibidor del flujo del ión calcio (bloqueador lento de los canales o antagonista del ión calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones calcio en el músculo cardiaco y músculo liso. Los procesos contráctiles del músculo cardiaco y músculo liso vascular son dependientes del movimiento extracelular de los iones calcio dentro de estas células a través de canales iónicos específicos. Nifedipino inhibe selectivamente el flujo de iones calcio a través de la membrana celular del músculo cardiaco y el músculo liso vascular sin alterar las concentraciones séricas de calcio.

El mecanismo preciso por el cual esta inhibición de iones calcio alivia la angina no se ha determinado completamente, pero incluye al menos los siguientes dos mecanismos.

## **G. PROPRANOLOL**

Fue el primero de los medicamentos beta bloqueadores en alcanzar una gran difusión clínica y se lo utiliza como referencia para comparar las propiedades de cada integrante de esta familia. Del grupo de los bloqueadores beta-adrenérgicos no selectivo

**Farmacocinética.** Varía ampliamente entre cada uno de los betabloqueadores y entre cada persona. Su absorción por vía oral es buena y su biodisponibilidad por esta vía es del 16 al 36%. Este porcentaje aumenta en la cirrosis.

Tiene un índice de unión a proteínas plasmáticas de 87%, su vida media es de 3,5 a 4,3 horas. Tiene una amplia metabolización hepática. Atraviesa la barrera hematoencefálica con relativa facilidad.

Se puede utilizar en pacientes con falla renal ya que es metabolizado en el hígado y su excreción urinaria es menor del 0,5%

**Farmacodinamia.** El efecto farmacológico de los betabloqueadores se debe al bloqueo que ejercen en los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , y a la actividad simpático mimética intrínseca en algunos casos.

- **Acción antiarrítmica:** se los considera antiarrítmicos clase II (sotalol es clase III). Tienen acción estabilizadora de membrana, inhiben las compuertas de sodio voltaje-dependientes. Prolongan la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo por interferencia con los canales de potasio. Con el bloqueo  $\beta_1$  cardíaco inhiben la acción de la noradrenalina para inducir el incremento de la velocidad de despolarización. La administración intravenosa de atenolol, en pacientes infartados, disminuye la mortalidad por arritmias.
- **Acción inotrópica negativa:** se debe a la acción antiadrenérgica  $\beta_1$  de la sustancia. En orden de mayor a menor potencia están: propranolol, practolol, sotalol, timolol y pindolol.
- **Acción hipotensora:** responde a varios mecanismos como la reducción del gasto cardíaco; disminución en la secreción de renina por bloqueo de receptores  $\beta_1$  en el aparato yuxtaglomerular y de los barorreceptores  $\beta_2$  de la arteria eferente del glomérulo; por atenuación de las respuestas presoras de varios barorreceptores; por bloqueo de la retroalimentación positiva ejercida por receptores beta presinápticos de terminaciones adrenérgicas; por reducción de la concentración intracelular de calcio y por interferencia con la actividad de varias prostaglandinas.

- Acción cardioprotectora y de disminución del trabajo cardiaco: se debe al efecto cronotrópico e inotrópico negativo que ejercen los betabloqueadores.
- Acción hipoglicemiante: disminuyen la glucógenolisis y la secreción de glucagón.
- Acción antihemorrágica: los betabloqueadores disminuyen la presión portal y el flujo venoso en várices esofágicas y gástricas, previniendo el apareamiento de sangrados.

## **H. VERAPAMILO**

El verapamilo es un bloqueante de los canales de calcio activo por vía oral e intravenosa, que se utiliza para el tratamiento de la angina, la hipertensión y las taquiarritmias supraventriculares. Se le considera como antiarrítmico de la clase IV, siendo más eficaz que la digoxina en el control de la fibrilación auricular. El verapamilo reduce la post-carga y, por tanto, puede ser útil en el tratamiento de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. El verapamilo puede ser beneficioso en la cardiomiopatía hipertrofia y se ha comprobado que reduce el porcentaje de infartos aunque no reduce la mortalidad de los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Aunque el verapamilo es considerado como un fármaco cardiovascular, tiene otras muchas aplicaciones como son el tratamiento de las manías y la profilaxis de las migrañas. Las diferentes presentaciones que existen en el mercado están diseñadas

para una u otra indicación, desde el tratamiento de la angina con comprimidos de liberación sostenida hasta gotas oftálmicas para el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma.

**Mecanismo de acción:** el verapamilo inhibe la entrada de calcio extracelular a través de las membranas de las células del miocardio y del músculo liso, así como en las células contráctiles y del sistema de conducción del corazón. Los niveles plasmáticos de calcio permanecen sin alterar. El verapamilo se fija a los canales lentos de calcio deformándoles, lo que impide la entrada de calcio, con lo que actúa sobre los mecanismos iónicos que regulan el automatismo. En el interior de las células, el verapamilo interfiere con la liberación del calcio intracelular que se almacena en el retículo sarcoplásmico. La reducción de los niveles de calcio intracelular afecta el mecanismo contráctil del tejido del miocardio produciendo una dilatación. El mismo efecto en las células del músculo liso vascular, con la consiguiente vasodilatación, reduce las resistencias periféricas y, por tanto la poscarga. Estos mecanismos explican los efectos beneficiosos del verapamilo en la angina y la hipertensión. Sin embargo, estos efectos son menos potentes que los producidos por los antagonistas del calcio de la familia de las 1,4-dihidropiridinas.

Se cree que la inhibición de la contracción en los vasos del cerebro es la responsable de los efectos antimigrañosos del verapamilo.

Los efectos electrofisiológicos del verapamilo permiten su utilización en algunos tipos de arritmias supraventriculares. El verapamil actúa sobre los canales lentos de los nodos sinusal y atrioventricular, sin afectar los canales de sodio, y ralentiza la conducción auriculo-ventricular con lo que actúa sobre las taquiarritmias que se originan por encima del nodo A-V. Por el contrario, el verapamilo es ineficaz en las arritmias ventriculares que dependen de los canales rápidos de sodio y que responden mejor a los fármacos que bloquean los canales de sodio como la lidocaina o la tocainida. La reducción en la conducción A-V se refleja en el intervalo PR del electrocardiograma, de modo que es posible un bloqueo de segundo o tercer grado si el verapamilo se administra con b-bloqueantes. Algunas de las arritmias que responden al verapamilo son la taquicardia supraventricular paroxística, la fibrilación auricular y el flutter.

**Farmacocinética:** el verapamil se puede administrar por vía oral e intravenosa. Después de una dosis oral, se absorbe rápidamente, aunque experimenta un extenso metabolismo de primer paso, lo que hace que su biodisponibilidad sea sólo del 20—35%. La comida reduce la biodisponibilidad de las formulaciones retardadas de verapamilo, pero no de las formulaciones convencionales. Los fármacos que inducen las enzimas hepáticas como la rifampina o los barbitúricos o las enfermedades hepáticas afectan en gran medida la biodisponibilidad del verapamilo.

El comienzo de los efectos hemodinámicos y electrofisiológicos del verapamilo tiene lugar a las 1-2 horas después de su administración oral. Los efectos son máximos

entre las 2 y 5 horas en el caso de las formulaciones convencionales y a las 5 horas en el caso de las formulaciones retardadas.

La actividad farmacológica del verapamilo se mantiene durante 8-10 horas en el caso de las formulaciones convenciones y durante 24 horas en el caso de las retardadas. Después de la administración intravenosa, la actividad del verapamilo es máxima a los 5 minutos y dura entre 10-20 minutos. El verapamilo y su metabolito activo, el norverapamil, se distribuyen muy bien por todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. El fármaco se excreta en la leche materna alcanzando concentraciones próximas a las concentraciones plasmáticas de la madre, lo que representa un problema en la lactancia. También se ha comprobado que pasa fácilmente la barrera placentaria.

El verapamilo se une en un 90% a las proteínas del plasma y aproximadamente un 70% es eliminado en la orina en forma de metabolitos. Aunque se conocen más de 12 metabolitos, sólo el norverapamil es detectable en el plasma. El norverapamil posee un 20% de la actividad del verapamilo y carece de efectos sobre la frecuencia cardíaca o el intervalo PR. El metabolismo de primer paso es estereoselectivo, siendo preferentemente metabolizado el isómero L.

La semi-vida de eliminación del verapamilo es de unas 2-5 horas después de dosis únicas, aumentando a 5-12 horas después de dosis múltiples. En los pacientes con insuficiencia renal, puede extenderse hasta las 14 horas. La eliminación del

verapamilo tiene lugar por vía renal, eliminándose en las heces tan solo el 16% de la dosis administrada, Menos del 5% de la dosis se excreta como verapamil sin alterar en la orina.

#### **4.3 MARCO LEGAL**

##### ***LEY NÚMERO 100 DE 1993***

**(Diciembre 23)**

Por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones

***ARTICULO 156:*** Características básicas del Sistema General de Seguridad Social en Salud. El Sistema General de Seguridad Social en Salud tendrá las siguientes características:

c) Todos los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud recibirán un plan integral de protección de la salud, con atención preventiva, médico-quirúrgica y Medicamentos esenciales, que será denominado el Plan Obligatorio de Salud;

## ***DECRETO 2200 DE 2005***

En su artículo 3° define los estudios de utilización de medicamentos y en el artículo 6° (Objetivos del Servicio Farmacéutico) se establece: “*Promover y propiciar estilos de vida saludables. Prevenir factores de riesgo derivados del uso inadecuado de medicamentos y dispositivos médicos y promover su uso adecuado*”. Y en su artículo 8° (Funciones del Servicio Farmacéutico) establece: “*Promover estilos de vida saludables y el uso adecuado de los medicamentos y dispositivos médicos*”.

## ***MINISTERIO DE SALUD***

### **CONSEJO NACIONAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD**

## ***ACUERDO NÚMERO 228 DE L 2002***

CAPITULO I. Manual de Medicamentos y Terapéutica del SGSSS.

**ARTÍCULO 1°.-** Defínase para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), la lista de medicamentos esenciales que se enuncia a continuación:

### ***MEDICAMENTO ESENCIAL.***

Se entiende por medicamento esencial aquel que reúne características de ser el más costo efectivo en el tratamiento de una enfermedad, en razón de su eficacia y

seguridad farmacológica, por dar una respuesta más favorable a los problemas de mayor relevancia en el perfil de morbimortalidad de una comunidad y porque su costo se ajusta a las condiciones de la economía del país.

## **5. METODOLOGÍA**

Este trabajo fue de tipo transversal descriptivo, que incluirá 253 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial Estadio I, que reciben tratamiento farmacológico y pertenecen al programa de Promoción y Prevención de la IPS Comfandi Tequendama de Santiago de Cali.

### **5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 30 años de edad.
- Diagnóstico de hipertensión arterial Estadio I.

### **5.2 CRITERIO DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con otras patologías adyacentes a la hipertensión como diabetes mellitus, hipertiroidis y la osteoporosis.
- Pacientes con datos no registrados de presión arterial.

Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes de estudio, se tomó los últimos datos de presión arterial y el tratamiento farmacológico que están recibiendo, para verificar presión arterial, peso, talla, grupos farmacológicos y así dar su clasificación.

### 5.3 CLASIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Para clasificar los medicamentos prescritos a estos pacientes, se hizo con base en su nombre genérico y se clasificaran de acuerdo a los siguientes grupos farmacológicos.

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 ( IECAs)
- Beta- Bloqueantes adrenérgicos ( Bbs)
- Bloqueadores de canales de calcio ( BCC)
- Diuréticos ( D )
- Antagonistas de receptores de angiotensina 2 ( ARA II )

Para la cuantificación de la dosis diaria utilizada por cada paciente, se adoptó la metodología propuesta por el Consejo Nórdico de Medicamentos, que utiliza como técnica de medida de consumo de medicamentos. Esta metodología utiliza como unidad técnica de medida de consumo de medicamentos las dosis diarias definidas, unidad diferente para cada fármaco, que se define como la dosis media diaria supuesta de un fármaco, cuando se usa en su indicación principal.

Se comparo la dosis diaria prescrita con los niveles de presión arterial que están manejando estos pacientes.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 253 pacientes objeto de estudio, 175 son hombres con edad  $56,37 \pm 12,19$  años y 78 mujeres con edad  $47,28 \pm 10,68$  años que en total recibían al momento del estudio 428 medicamentos (1,69 medicamentos por paciente).

Como se puede ver el 69,17% de los pacientes pertenecen al sexo masculino, lo que muestra la alta prevalencia de la HTA en la población masculina objeto de estudio. Y que muestra la misma tendencia del dato nacional (397 por cada 100.000 hombres y 286 por cada 100.000 mujeres entre los 35 y 74 años) (18).

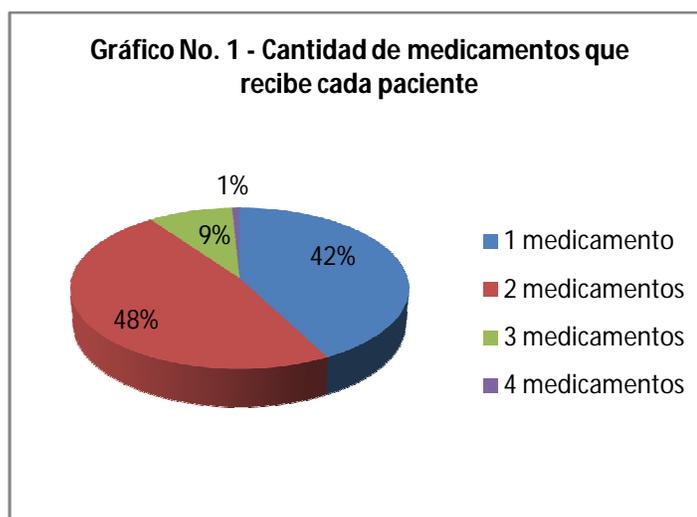
**Tabla 1.** Distribución de sexo y edades

<b>sexo</b>	<b>edad</b>	<b>n°pac</b>
F	47,28+/-10,68	78
M	56,37+/-12,19	175
<b>TOTAL</b>		253

El 47,83% de los pacientes reciben 2 medicamentos para el tratamiento de la HTA, en la tabla 2 se detalla el número y porcentaje de pacientes según la cantidad de fármacos prescritos diariamente.

**Tabla 2.** Cantidad de medicamentos diarios que recibía cada paciente.

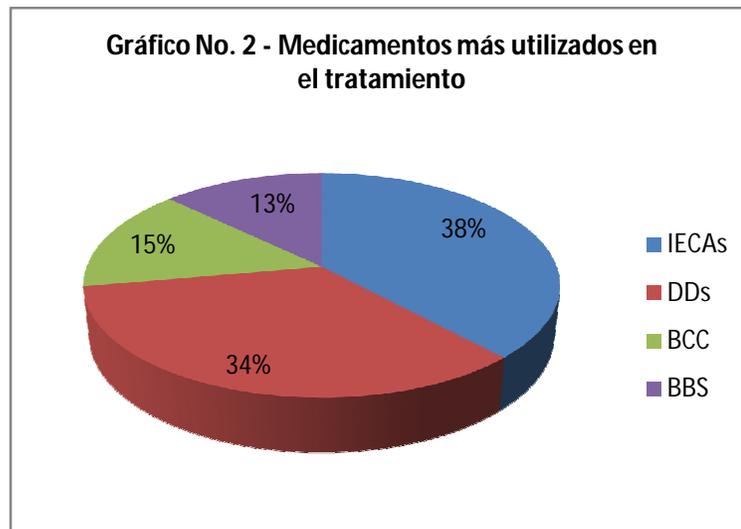
<b>CANTIDAD MEDICAMENTO</b>	<b>PACIENTES</b>
1	107
2	121
3	23
4	2
<b>TOTAL</b>	<b>253</b>



Los IECAs fueron los medicamentos más utilizados con un porcentaje de utilización de 38,08% de los 428 medicamentos tomados por la población bajo estudio.

**Tabla 3.** Cantidad de medicamentos agrupados por clase farmacológica.

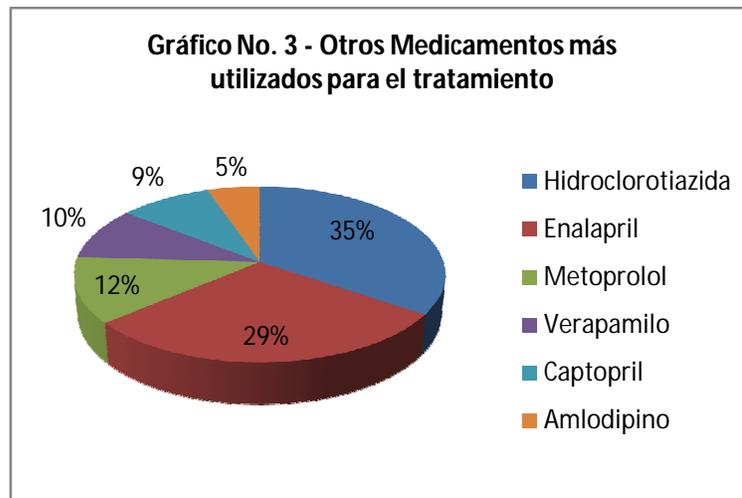
<b>CLASE FARMACOLÓGICA</b>	<b>DDD</b>
IECAs	163
DDs	146
BCC	64
BBS	55
<b>TOTAL</b>	<b>428</b>



Sin embargo, del total de medicamentos la Hidroclorotiazida tuvo el mayor porcentaje de utilización con un 34,11%, lo que puede ser atribuido a que además de su efecto diurético tiene un grado acción sobre la vasodilatación periférica lo que contribuye a controlar la presión arterial y lo hace de primera elección para el tratamiento de esta patología (19).

**Tabla 4.** Medicamentos más utilizados.

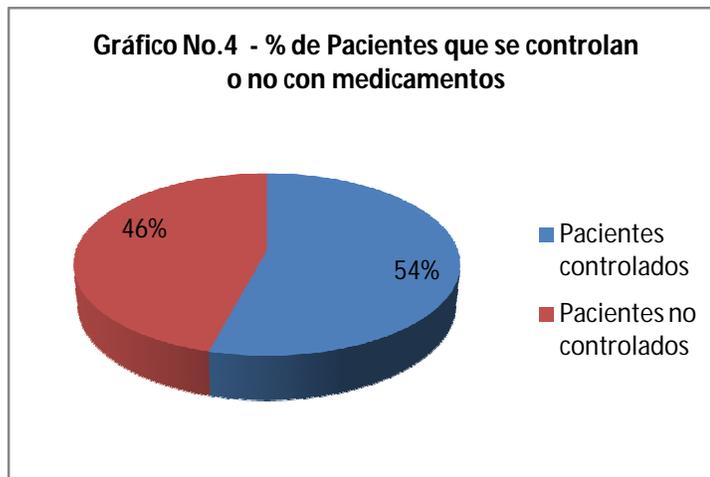
DCI	MEDICAMENTOS
HIDROCLOROTIAZIDA	146
ENALAPRIL	124
METOPROLOL	51
VERAPAMILO	41
CAPTOPRIL	39
AMLODIPINO	22
PROPRANOLOL	4
NIFEDIPINO	1
<b>TOTAL</b>	<b>428</b>



En cuanto al control de la tensión arterial se encontró que un 54,15% exhibe presión arterial controlada basándose en el objetivo establecido por el JNC VII (<140/90 mmHg) (2).

**Tabla 5.** Pacientes con PA controlada y no controlada.

	<b>pac_controlados PA &lt;=139/89 mmHg</b>	<b>pac_no controlados PA&gt;=140/90 mmHg</b>
<b>n° pac</b>	137	116
<b>%</b>	54,15%	45,85%



Estos 137 pacientes que tienen presión arterial controlada toman 223 medicamentos de los cuales 74 son Enalapril y 72 Hidroclorotiazida, los cuales representan entre los 2 el 65,47% del total de medicamentos. Los demás pacientes con PA controlada toman Amlodipino, Captopril, Metoprolol, Propranolol y Verapamilo en cantidades que equivalen al 17,99% del total de medicamentos que toma la población en estudio.

El 46,71% de los pacientes controlados toma solo un medicamento y el 44,52% toma dos.

Al revisar el grado de utilización de los medicamentos basados en la DDD encontramos que el Enalapril tiene mayor número de DDD por paciente, los demás se acercan al valor estándar de cada uno.

**Tabla 6.** Dosis en DDD y su conversión en mg

<b>DCI</b>	<b>DDD</b>	<b>EQUIVALENCIA EN mg</b>
AMLODIPINO	1,75±0,89	8,75±4,45
CAPTOPRIL	1,82±1,18	91±59
ENALAPRIL	3,44±2,04	34,4±20,4
HIDROCLOROTIAZIDA	1,07±0,38	26,75±9,5
METOPROLOL	0,72±0,39	108±58,5
PROPRANOLOL	0,625±0,25	100±40
VERAPAMILO	1,016±0,50	243,84±120

Por tal motivo podemos relacionar la mayor efectividad del Enalapril en función del mayor número de DDD por paciente comparado con los demás medicamentos que se acercan a una DDD, y además teniendo en cuenta que en los estudios CAPPP (2) y TOMHS (1) la dosificación inicial equivalente a una DDD generalmente es duplicada para obtener los objetivos terapéuticos.

Es importante resaltar que más del 80% de los pacientes bajo estudio toma entre 1 y 2 medicamentos lo cual disminuye el número de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) por no ser pacientes polimedicados.

## CONCLUSIONES

1. La población bajo estudio recibe tratamiento de cuatro tipos de medicamentos antihipertensivos. Reciben diuréticos (Ds), Bloqueadores de Canales de Calcio (BCCs), Bloqueadores de receptores Beta (BBs) y los Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina I (IECAs).
2. Los 253 pacientes reciben 428 medicamentos de los cuales el 34,11% es Hidroclorotiazida, el 28,97% es enalapril y en el restante 36,92% se encuentra Metoprolol, Captopril, Amlodipino, Propranolol, Verapamilo y Nifedipino.
3. El 72% del total de medicamentos administrados son Diuréticos e Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I.
4. La dosis diaria prescrita se encuentra dentro del rango normal, a excepción del Enalapril que es casi 4 veces su DDD (10 mg/día), esto podría explicar su mayor efectividad para controlar la PA en esta población.
5. El control de la HTA puede considerarse bueno teniendo en cuenta que el 54,15% de la población en estudio presenta rangos de PA dentro de lo normal que es un valor superior a los datos arrojados por la OMS que están alrededor del 25% de población con PA controlada.

6. El 52,55% de los pacientes con PA controlada recibe Hidroclorotiazida. Esta alta utilización de Hidroclorotiazida y sus resultados apoyan su uso de primera elección para el tratamiento de HTA estadio I.
  
7. El 91,23% de la población con PA controlada recibe 2 o menos medicamentos antihipertensivos, siendo este un avance importante en el uso racional de medicamentos

## **RECOMENDACIONES**

1. Se hace necesario crear cultura en los pacientes que asisten a control de Hipertensión en la IPS Comfandi - Tequendama de Santiago de Cali, para que su asistencia sea puntual y continua, para optimizar las terapias farmacológicas que se les están administrando.
2. Es necesario un trabajo en equipo, médicos – pacientes – auxiliares de droguería y regentes, para que la adherencia de las recomendaciones de los médicos sea más efectiva.
3. Implementar con otros diagnósticos el trabajo de estudio realizado con los pacientes de Hipertensión en la IPS Comfandi - Tequendama de Santiago de Cali.
4. Tomar medidas preventivas y correctivas tendientes a mejorar la calidad de los tratamientos prescritos a estos pacientes y así contribuir al objetivo terapéutico de los mismos.

## BIBLIOGRAFIA

1. ISAZA, CARLOS y col. Efectividad del tratamiento antihipertensivo en una muestra de pacientes colombianos. Rev Biomedica Vol 24 n 3. 2004.
2. MEANA I, José L y col. Utilizacion de Medicamentos Antihipertensivos en Pacientes con Hipertension Arterial. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina - N° 152 – Diciembre de 2005.
3. Efectividad del tratamiento antihipertensivo en una muestra de pacientes colombianos. En: [www.scielo.org.co/pdf/bio/v24n3/v24n3a06.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v24n3/v24n3a06.pdf)
4. La Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. En: [www.sefap.org](http://www.sefap.org)
5. Galeno 21, base de Metoprolol  
[www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/METOPROLOL/METOPROLOL.HTML-24K/METO](http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/METOPROLOL/METOPROLOL.HTML-24K/METO)
6. Galeno 21, base de Nifedipino  
[www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/NIFEDIPINO/NIFEDIPI NO.HTML-24K](http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/NIFEDIPINO/NIFEDIPI NO.HTML-24K)
7. Galeno 21, base de Amlopidino  
[www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/AMLODIPINO/AMLODIPINO.HTML-24K](http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/AMLODIPINO/AMLODIPINO.HTML-24K)

8. Galeno 21, base de Hidroclorotiazida

[www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/HIDROCLOROTIAZIDA/HIDROCLOROTIAZIDA.HTML](http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/HIDROCLOROTIAZIDA/HIDROCLOROTIAZIDA.HTML)-24K

9. Galeno 21, base de Propanolol

[www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/PROPANOLOL/PROPANOLOL.HTML](http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/PROPANOLOL/PROPANOLOL.HTML)-24K

# ANEXOS

### Clasificación de los Diuréticos, dosis y duración de su acción

<b>Grupo</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>	<b>Duración de la acción (h)</b>
TIACIDAS	Clorotiacida	125-500	6-12
	Hidroclorotiacida	12,5-50	12-24
	Clortalidona	12,5-50	24-48
	Indapamida	1,25-5	24
	Metolazona	0,5-10	24
	Bendroflumetiácida	2,5-5	24
DIURÉTICOS DE ASA	Furosemida	20-480	8-12
	Ácido etacrínico	25-100	12
	Bumetanida	0,5-5	8-12
	Piretanida	3-6	6-8
AHORRADORES DE POTASIO	Espironolactona	25-100	8-24
	Triamtereno	50-150	12-24
	Amilorida	5-10	12-24

### Clasificación de los betabloqueantes

<b>Nombre genérico</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>	<b>Duración (h)</b>
Atenolol	25-100	24
Bisoprolol	5-20	24
Metoprolol	5-200	12-24
Nadolol.	20-240	24
Oxprenolol	30-240	8-12
Propranolol	40-240	8-12
Timolol	20-40	8-12
Labetalol	200-1200	8-12
Carvedilol	50-50	12-24

### Clasificación de los calcioantagonistas Dosis y duración de la acción

<b>Grupo</b>	<b>subgrupo</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>	<b>Duración de la acción (h)</b>
DIHIDROPIRIDINAS	de primera generación	Nifedipino	30-120	8
	de segunda generación	Amlodipino	2,5-10	24
		Felodipino	5-40	24
		Nitrendipino	10-40	24
		Lacidipino	4	24
		Nicardipino	20-40	12-16
		Isradipino	25	12-16
BENZOTIACEPINAS		Diltiacem	90-360	8
FENILALQUILAMINAS		Verapamilo	80-480	8

### Clasificación con dosis y duración de la acción de los IECAs.

<b>Grupo</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>	<b>Duración de la acción (h)</b>
Grupo sulhidrido	Captopril	12,5-150	6-12
Grupo carboxilo	Enalapril	5-40	12-24
	Benazepril	10-20	10-20
	Cilazapril	2,5-5	12-24
	Lisinopril	5-40	12-24
	Perindopril	2-16	12-24
	Quinapril	5-80	12-24
	Ramipril	2,5-5	12-24
	Trandolapril	2,5-5	12-24
Grupo fosfonilo	Fosinopril	5-40	12-24