

UTILIDAD TERAPEUTICA DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Fernández Oropesa, C. M.^a, *Farmacéutico Residente II*; Gallego Fernández, C., *Farmacéutica Adjunta*.

Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

Palabras clave:

Hipertensión esencial. Antihipertensivos. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Resumen:

Se realiza una revisión de las características más importantes de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), en la que se incluye los comercializados hasta la fecha de España (benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril y ramipril) y algunos disponibles en el extranjero, como el alacepril y el zofenopril. El objeto es tener una panorámica general de un grupo farmacológico muy numeroso que ha mostrado una evolución importante en los últimos años y que ocupa un lugar cada vez más relevante en el tratamiento de la hipertensión esencial.

Key words:

Essential hypertension. Antihypertensive agents. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme.

Summary:

The present work reviews the more important features of the inhibitor drugs of angiotensin-converting enzyme (IACE), including those marketed so far in Spain (benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril and ramipril) and some available abroad, as alacepril and zofenopril. The purpose of this review is to provide a general view of a very numerous pharmacological group, which has shown an important progress in latter years and holds a more and more relevant position in the treatment of essential hypertension.

Farm Hosp 1995; 19: 3-9

INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA) se define actualmente (1, 2) como una enfermedad cuyo signo objetivo característico es la elevación persistente de la presión arterial por encima de unos límites establecidos como normales. En una persona adulta (mayor de dieciocho años) se considera HTA cifras iguales o superiores a 140/90 mmHg mantenidas de forma estable y permanente, en un niño cuando sus cifras de presión arterial superen el percentil 95 y en una embarazada cuando la presión diastólica sea mayor de 85 mmHg. Dentro del amplio concepto de hipertensión, es importante definir la *hipertensión arterial esencial* (1, 3, 4), principal indicación de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como aquella en la que el incremento en las cifras de presión arterial no puede atribuirse a una causa identificable tras la realización de distintas exploraciones. Constituye alrededor del 95 por 100 de los casos de hipertensión y su diagnóstico se establece excluyendo las distintas circunstancias que puedan causar una hipertensión secundaria (feocromocitoma, alteraciones mineralocorticoideas, alteraciones anatómicas arteriales...).

La hipertensión arterial no tiene un tratamiento farmacológico esencialmente etiológico, sino que va dirigido a disminuir la presión arterial con el fin de conseguir una mejora de la sintomatología, eliminar en el paciente hipertenso el riesgo aumentado que tiene de sufrir complicaciones cardiovasculares (5) (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria), cerebrales, oculares y renales y mejorar, en definitiva, la esperanza de vida. Actualmente no se cuestionan los beneficios que conlleva el tratamiento de la HTA. Dicho tratamiento no engloba sólo medidas de carácter farmacológico, sino que comporta importantes medidas de tipo higiénico encaminadas a eliminar factores de riesgo cardiovascular asociados, como el tabaquismo, hiperlipidemia, obesidad, ingesta de sal, ingesta de alcohol, etc.

La mayoría de los hipertensos son individuos asintomáticos y los fármacos antihipertensivos no están exentos de efectos adversos que disminuyen la calidad de

Correspondencia: C. M.^a Fernández Oropesa. Servicio de Farmacia. Hospital Materno-Infantil. Arroyo de los Angeles, s/n. 29010 Málaga.

Fecha de recepción: 21-7-1994.

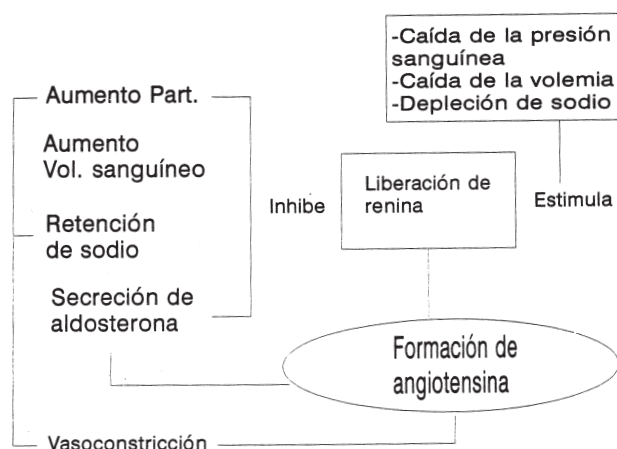


Figura 1.—Esquema de funcionamiento del sistema renina-angiotensina.

vida e incluso, en algunos casos, llegan a ser graves. Esto hace necesario estudiar el cociente riesgo/beneficio a fin de que el tratamiento se ajuste en cada caso a las características del paciente, gravedad de su enfermedad y entorno en el que se desenvuelve. En este trabajo se estudian los caracteres más relevantes de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), tanto los comunes, que les dan entidad propia, como los diferenciadores, como son la estructura química y la farmacocinética.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los fármacos inhibidores de la ECA actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA). Este es un elemento de primera magnitud de los mecanismos interrelacionados que regulan la hemodinámica cardiovascular y el balance hidroelectrolítico. En la [figura 1](#) se presenta un esquema general del funcionamiento de este sistema.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona se pone en marcha cuando la renina actúa sobre el angiotensinógeno (6, 7). Este es una alfa₂-globulina circulante en plasma y constituye el sustrato principal de la renina, que no el único. La síntesis y secreción del angiotensinógeno se produce a nivel hepático de forma continua, aunque el RNA que codifica esta proteína es también abundante en el tejido adiposo, riñón y algunas regiones del sistema nervioso central. Su circulación se ve incrementada por la acción de diversas hormonas, entre las que destacamos los glucocorticoides, estrógenos y hormonas tiroideas.

La renina humana es una aspartil-proteasa que se sintetiza en forma de preprohormona de gran tamaño en las células del aparato yuxtaglomerular, situado en la pared de las arteriolas aferentes del riñón. La prorenina, que deriva de una preprorenina inicial, tiene relativamente poca actividad biológica. La prorenina es activada a su vez por una proteasa. Dicha activación tiene lugar en los riñones o bien en la circulación. Su vida media es de quince-sesenta minutos. Al parecer la secreción de renina puede ser debida a tres factores:

- Descenso de la tensión arterial sistémica por cualquier causa que es detectada por los receptores situados en las arteriolas renales aferentes.

- Hiponatremia detectada por las células de la mácula densa de los túbulos renales.

- Estimulación simpática de las células del aparato yuxtaglomerular debida al ejercicio físico o reflejos cardiovasculares.

La renina plasmática convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que por sí misma no tiene actividad. En el endotelio vascular de algunos órganos (pulmón, riñón, corazón, sistema vascular, células musculares lisas) y en el plasma, la angiotensina I es convertida en angiotensina II gracias a la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Esta es una dicarbopeptidasa que contiene Zn²⁺ en su molécula (muy importante en el mecanismo de acción de los IECA) y que es producida por diferentes tejidos (sistema nervioso central, epitelio de los túbulos proximales, endotelio vascular, pulmón, epitelio pulmonar...), lo que nos da una idea de la importancia de su actividad en el mantenimiento de la presión sanguínea, la volemia y el contenido electrolítico del organismo. Además, puede hallarse como enzima ligada a membrana o circulando en distintos fluidos corporales (8). La angiotensina II es un potente agente vasoconstrictor capaz de aumentar la resistencia vascular periférica y como consecuencia aumentar la tensión arterial y la postcarga. Actúa de forma específica sobre las arteriolas, aunque tiene acción también sobre las vénulas. La contracción es más elevada en el territorio esplénico y renal que en el músculo esquelético o el cerebro. En la glándula suprarrenal, la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona, que actúa a nivel renal produciendo una reabsorción de sodio y agua, con incremento de la excreción de potasio. En consecuencia, hay un aumento de la volemia, la presión arterial y la precarga. Por último, la angiotensina II es degradada a angiotensina III gracias a las angiotensinasas, para ser metabolizada posteriormente.

FARMACOS QUE ACTUAN A NIVEL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La acción del SRA puede inhibirse a diferentes niveles por distintos tipos de fármacos:

- Antagonistas de la angiotensina II. Destacamos la saralasina (9), que no tuvo el éxito terapéutico deseado debido a una vida media corta, a que no es activa por vía oral (administración intravenosa), a una actividad farmacológica breve y a que posee cierto grado de actividad intrínseca (actúa como un agonista parcial), y el losartán (10, 11), que parece que viene a corregir todas estas carencias.

- Inhibidores de la renina que se hallan en estado de experimentación, con resultados prometedores.

- Bloqueantes de la secreción de renina, principalmente betabloqueantes, que actúan en la innervación betaadrenérgica del sistema yuxtaglomerular.

- Antagonista de la aldosterona, como la espironolactona, que actúa reteniendo potasio (diurético ahorrador de potasio) y secretando sodio en el túbulo distal.

Tabla 1. Clasificación de los IECA en función del ligando que se une al Zn^{2+}

1. Fármacos que contienen el grupo sulfhidrilo
— Alacepril*.
— Captopril.
— Zofenopril*.
2. Fármacos que contienen el grupo carboxilo
— Benazepril.
— Cilazapril.
— Enalapril.
— Lisinopril.
— Perindopril.
— Quinapril.
— Ramipril.
3. Fármacos que contienen el grupo fosfínico
— Fosinopril.

*Fármacos no comercializados en España. Adaptado de Burnier y Biollaz (15).

— Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en los que nos vamos a centrar a continuación. Son los fármacos que actúan a este nivel con mayor eficacia y que han tenido hasta ahora una mayor repercusión clínica.

CLASIFICACION ESTRUCTURAL DE LOS IECA

Desde el punto de vista de la estructura química, existen notables diferencias entre los distintos IECA. El captopril, desarrollado en 1977 y primero de la serie utilizado en clínica (12), presentaba un radical sulfhidrilo en su molécula. Es precisamente este radical (13) el que se une a la enzima y el responsable de su corta vida media. Por otra parte, el grupo sulfhidrilo ha sido relacionado con la aparición de diversos efectos indeseables (13, 14), entre los que destacan la disminución de la biodisponibilidad cuando el captopril se administra conjuntamente con alimentos, alteración del gusto, rash cutáneo, leucopenia y proteinuria. Para evitar estas reacciones adversas y lograr un perfil farmacocinético más favorable, se han sintetizado nuevos compuestos en los que el grupo sulfhidrilo ha sido sustituido por un grupo fosfínico o carboxílico, de tal manera que, como queda reflejado en la [Tabla 1](#) (15), actualmente podemos distinguir tres grupos de IECA desde un punto de vista meramente estructural.

MECANISMO DE ACCION DE LOS IECA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son un grupo de fármacos relativamente nuevos en la terapia cardiovascular. Se dispone de IECA de administración oral desde hace poco más de una década, habiendo sido objeto estos fármacos de un seguimiento exhaustivo en todos los aspectos.

De forma genérica podemos decir que los IECA (16) actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona inhibiendo de forma competitiva, específica y reversible la enzima de conversión que transforma la angiotensina I

Tabla 2. Indicaciones, posología y corrección de dosis en IR*

Fármaco	Indicaciones	Dosis diaria habitual (mg)	Frecuencia de administración (veces/día)	Disminución de la dosis en IR
Benazepril .	HTA	20-40	1/2	Reducida
Captopril....	HTA/ICC	50-100	2/3	Reducida
		25-150		
Enalapril ...	HTA/ICC	2,5-5	1	Reducida
Fosinopril .	HTA	20-40	1	Sin modific.
Lisinopril...	HTA/ICC	20-40	1	Reducida
Perindopril	HTA	4-8	1	Reducida
Quinapril ...	HTA	20-80	1/2	Reducir y ajustar
Ramipril	HTA	5-10	1/2	Reducida

*The Medical Letter. Vol XIV. Dic. 1991.

en angiotensina II, el principal agente vasopresor. La inhibición se materializa mediante la unión de un grupo químico, característico en cada caso, con el átomo de Zn^{2+} de la convertasa (17), formándose un complejo de inhibición que posteriormente se disocia. Las características de este proceso van a determinar en gran medida la duración de acción de los distintos fármacos y la dosis y pauta posológica empleadas.

En la [Tabla 2](#) se exponen las indicaciones, dosis diarias usuales y frecuencia de administración de los fármacos revisados, así como si es necesaria una modificación de la dosis en caso de insuficiencia renal.

La inhibición de la convertasa (18) provoca una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona y, por ende, una supresión de las acciones vasculares e hidroelectrolíticas de la angiotensina II y la aldosterona, respectivamente.

Por otra parte, la enzima de conversión es también la kininasa II (19), la cual degrada la bradikidina a productos inactivos. Esta favorece la liberación de prostaglandinas y tiene diversas funciones, entre las que destaca su acción vasodilatadora. La inhibición enzimática hace que queden disponibles más kininas. Por tanto, los IECA actúan a través de un doble mecanismo: reduciendo los agentes presores y aumentando los vasodilatadores.

El mecanismo de acción de estos fármacos determina la aparición de una actividad hipotensora inicial, que guarda relación con los niveles de renina y de angiotensina II, aunque al avanzar el tratamiento en el tiempo el efecto antihipertensivo muestra poca o ninguna correlación con los valores de la actividad de la renina plasmática previos al tratamiento. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar este hecho, que implican a la acción sobre la ECA en el SNC, el aumento de las kininas vasodilatadoras o el papel que puedan jugar las prostaglandinas, cuyos niveles, por ejemplo, son aumentados por el captopril en algunos territorios.

INDICACIONES DE LOS IECA

En la [Tabla 2](#) se recogen las indicaciones aprobadas para los IECA. Los IECA constituyen actualmente un

grupo de fármacos que se han situado por su eficacia y su baja toxicidad en el primer escalón de la terapia antihipertensiva, como los antagonistas del calcio, aunque los diuréticos y los betabloqueantes también son ampliamente utilizados. Los inhibidores de la enzima convertidora están indicados en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y en general en todos aquellos procesos hipertensivos que cursen con niveles elevados de renina (20). Este grupo de fármacos presentan la ventaja sobre los bloqueantes betaadrenérgicos (13) que no provocan episodios de asma o alteraciones a nivel de las arterias periféricas, la glucemia o los niveles de lípidos en sangre. Además, los IECA no han sido relacionado con efectos adversos que afecten a la lipide-mia, la actividad sexual e intelectual normales, o con una reducción a la tolerancia al ejercicio físico, como ha ocurrido con diuréticos y betabloqueantes. Por tanto, los IECA tienen su máxima utilidad en el tratamiento de pacientes hipertensos diabéticos, jóvenes, físicamente activos o que además padecen un fallo cardíaco congestivo. En lo que al paciente diabético se refiere, hay que reseñar que el captopril (21, 22) también está indicado en el tratamiento de la nefropatía diabética y del postinfarto desde febrero de este año, pues se ha comprobado que enlentece la evolución de la enfermedad (16).

Asimismo, el lisinopril, captopril y enalapril (20, 23) están en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Estos vasodilatadores arteriovenosos son eficaces en la insuficiencia cardíaca grave, refractaria total o parcialmente a la digital, los diuréticos y otros vasodilatadores, siendo especialmente beneficiosos en pacientes con niveles altos de renina, hipertrofia ventricular e hiponatremia.

FARMACOCINETICA

Como ya se ha mencionado, el primer fármaco de este grupo utilizado en clínica fue el captopril. Su buena acogida tuvo como consecuencia un esfuerzo investigador por parte de diversos laboratorios, cuyo fin ha sido obtener nuevas moléculas que tengan menos reacciones adversas y un perfil farmacocinético más favorable. En definitiva, se ha intentado obviar los efectos adversos que se relacionaron con el radical sulfhidrido del captopril y conseguir nuevos IECA más potentes, de administración oral diaria única y cuya posología no se vea afectada por la posible insuficiencia renal del enfermo. Todo ello hace que en el apartado de farmacocinética es donde podamos apreciar las diferencias más significativas entre los distintos fármacos del grupo.

Los IECA, con la excepción hecha del captopril y el lisinopril, son profármacos en los que el radical que se une a la ECA se esterifica con el fin de mejorar la absorción en el tracto gastrointestinal. La absorción por vía oral es muy favorable, pero puede verse afectada por la presencia de alimentos. Esta interacción es más evidente en el caso del captopril (13) (debido a la interacción del grupo sulfhidrido con los grupos tioles de los alimentos), cilazapril y perindopril y no afecta al quinapril, el enalapril y el lisinopril. El fosinopril, por

Tabla 3. Características farmacocinéticas más relevantes

Profármaco	Fármaco	t _{máx} (1)	UPP (2)	Vía de excreción preferente	Influencia de los alimentos
Alacepril	Captopril	1-2			
Benazepril	Benazeprilato	1-2	95-97	Hepática/ Renal	
Captopril	Captopril	0,9	30	Renal	Importante
Cilazapril	Cilazaprilato	1-2		Renal	Importante
Enalapril	Enalaprilato	3-4	< 50	Renal	No
Fosinopril	Fosinoprilato	3	95	Hepática/ Renal	
Lisinopril	Lisinopril	6	< 10	Renal	No
Perindopril ...	Perindoprilato	4	20	Renal	Importante
Quinapril	Quinaprilato	2	95	Renal	
Ramipril	Ramiprilato	2-3	60	Renal	No
Zofenopril	Zofenoprilato	1-2	90	Hepática/ Renal	

(1) T_{máx} del fármaco en horas. (2) Unión a proteínas plasmáticas en porcentaje.

otra parte, ve alterada su biodisponibilidad oral con la administración simultánea de antiácidos tipo hidróxido magnésico o aluminico (24). En los demás casos retrasa la absorción y afecta a la t_{máx} de la forma activa, lo que no llega a tener repercusiones clínicas. La bioactivación tiene lugar principalmente a nivel hepático (fenómeno de primer paso) mediante hidrólisis enzimática y desesterificación que liberará el metabolito responsable de la acción terapéutica, aunque el proceso puede iniciarse en la mucosa gastrointestinal (25). Los metabolitos activos tienen una mayor liposolubilidad, lo que implica una mayor facilidad para alcanzar los órganos diana (26). El hecho de que los profármacos necesiten de una activación previa provoca la aparición de un período de latencia en la actividad terapéutica. La t_{máx} de la forma activa oscila entre las 0,9 horas del captopril y las seis horas del lisinopril y no parece tener relevancia en lo que a la acción terapéutica se refiere. En la [Tabla 3](#) quedan recogidos los IECA revisados con sus metabolitos activos y sus características farmacocinéticas más relevantes.

La unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es extensa (> 95 por 100), para el benazepril (27), quinapril (28) y fosinopril (29). Esto posibilita interacciones por desplazamiento y condiciona un volumen de distribución pequeño. En el extremo opuesto encontramos al captopril, lisinopril y enalapril, con porcentajes de unión reducidos y una distribución corporal elevada, sobre todo en riñones y corazón (26).

La vida media de eliminación es muy variable entre los componentes de este grupo farmacológico y oscila entre las dos horas del captopril (aumenta en caso de insuficiencia renal grave) y el quinapril, las cuatro horas del fosinopril a las veintidós del benazepril, tal y como se expone en la [Tabla 3](#).

Algunos componentes del grupo muestran un patrón de eliminación bifásico, con una vida media inicial de pocas horas y una terminal que supera las veinticuatro horas. Este es el caso del cilazapril (30), perindopril

Tabla 4. Vida media de eliminación y duración de la acción

Fármaco	Vida media de eliminación (h)	Duración de acción (h)
Alacepril	2-5	
Benazepril	1-3	> 24
Captopril	2	4-6
Cilazapril	2	24
Enalapril	11	12-24
Fosinopril	4	> 24
Lisinopril	12	> 24
Perindopril	30	20
Quinapril	2,5	> 24
Ramipril	2	> 24
Zofenopril	5,5	12-24

(31), benazepril (32) o ramipril (33), en donde a dosis elevadas la cinética se aparta de la linealidad al parecer debido a que la unión a la enzima convertidora es saturable.

La vía de eliminación preferente para estos fármacos (Tabla 3) es la renal, bien del profármaco que no ha sido metabolizado, del fármaco activo o bien de metabolitos de éste. Cabe señalar en este punto que el lisinopril no sufre metabolismo, eliminándose por vía renal inalterado. También pueden eliminarse por vía biliar, aunque en menor proporción que por la renal. Son excepción en este caso el fosinopril (34), cuya eliminación renal y hepática son equivalentes [además algunos autores (35) aseguran que en caso de insuficiencia renal grave la vía hepática evita la acumulación del fármaco] y el zofenopril (36) (no comercializado en España), de eliminación preferentemente hepática. En caso de insuficiencia renal, la dosis habrá de ajustarse en todos los casos, con la excepción hecha del fosinopril y el zofenopril, en los que la cinética no se ve prácticamente alterada por la disfunción renal, cualquiera que sea su gravedad.

El ajuste de la dosis también es necesario en ancianos (no en el caso del fosinopril, salvo que exista insuficiencia renal y/o hepática añadidas), ya que este tipo de pacientes suelen presentar una biodisponibilidad aumentada y una eliminación renal disminuida con respecto a la población joven. En el anciano se procede administrando una dosis inicial menor a la correspondiente y ajustando la dosis en función de la respuesta.

El paso a través de la barrera hematoencefálica se realiza en muy baja proporción y sin consecuencias en la actividad farmacológica. La excreción a través de la leche materna es mínima (27, 37) en algunos casos (benazepril, captopril) o desconocida (quinapril, cilazapril, lisinopril). En cualquier caso estos fármacos deben utilizarse con mucha precaución en pacientes en período de lactancia. Los IECA atraviesan la barrera placentaria y como veremos en el apartado de reacciones adversas están contraindicados en el tratamiento de la hipertensión en mujeres embarazadas (38, 39).

En la Tabla 4 se expone la vida media de eliminación de estos fármacos, así como la duración de su actividad inhibidora.

EFFECTOS ADVERSOS

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora presentan un nivel moderado de toxicidad, con efectos secundarios relativamente frecuentes, pero generalmente leves y transitorios. No producen efectos adversos específicos, sino que la mayor parte de éstos derivan de las acciones cardiovasculares del fármaco, especialmente de tipo vasodilatador.

Los efectos adversos más frecuentes (15, 39) son: tos (principalmente en captopril y ramipril), cefalea (benazepril, lisinopril, ramipril, fosinopril), rash (captopril, lisinopril), náuseas, (quinapril, lisinopril), hiperkalemia y síntomas de hipotensión (todos). Otros efectos adversos, mucho menos frecuentes, son: reducción excesiva de la presión arterial (efecto de la primera dosis), ansiedad, disminución de la libido, tinnitus y trastornos cardiovasculares.

La frecuencia de abandonos terapéuticos por los efectos secundarios es de un 2 por 100 para el ramipril, del 4-5 por 100 para el fosinopril, lisinopril, benazepril y enalapril y de más del 7 por 100 para el captopril.

CONTRAINDICACIONES

Los IECA están contraindicados en individuos con una hipersensibilidad conocida a estos compuestos. También están contraindicados en individuos con antecedentes de edema angioneurótico: si se sospecha que el paciente pudiera padecer edema angioneurótico hereditario, se ha de evitar la administración de este tipo de fármacos. Si el edema se manifiesta durante el tratamiento (40, 41), se interrumpirá el tratamiento y se instaurará inmediatamente una terapia adecuada. Los inhibidores de la enzima convertidora también se hallan contraindicados en pacientes pediátricos (excepción hecha del captopril, que es el fármaco con el que se tiene una mayor experiencia clínica), en los que no se ha establecido la eficacia y seguridad. Por último están contraindicados en el embarazo (42) [se han clasificado (13) en la categoría D de la FDA, que incluye fármaco en los que se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado] y la lactancia. La utilización de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con algunos casos de oligohidramnios (que presumiblemente representa disminución de la función renal en el feto, puede producir contracturas en las extremidades y deformaciones craneofaciales) e hipotensión neonatal y/o anuria de consecuencias letales, mientras que el uso de estos fármacos durante el segundo y tercer trimestres se ha asociado a hiperkalemia y/o hipoplasia craneal.

INTERACCIONES

Cuando se administra un diurético ahorrador de potasio (40) (espironolactona, triamtereno, amilorida) a un paciente tratado con fármacos inhibidores de la enzima

convertidora, el efecto antihipertensivo se adiciona, lo que puede originar una reducción excesiva de la tensión arterial. Por tanto, se suspenderá si es posible el tratamiento diurético unos días antes de comenzar con el IECA. Si ello no es posible, se disminuirá la dosis del inhibidor de la enzima convertidora, ajustándola posteriormente en función de la respuesta terapéutica. Por otra parte, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA pueden tener niveles de potasio en suero normales, aunque se han descrito casos de hiperkaliemia. Este efecto puede ayudar a reducir la hipokaliemia inducida por los diuréticos tiazídicos, a los que pueden asociarse.

Por último, algunos antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, fenilbultazona, indometacina) disminuyen la acción antihipertensiva del ramipril (41) y otros IECA.

COMENTARIO FINAL

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina constituyen un amplio grupo de antihipertensivos que por su eficacia clínica y baja toxicidad pueden utilizarse como una alternativa al tratamiento clásico de la hipertensión arterial o como fármacos de primera línea en esta patología.

Los IECA tienen su máxima utilidad en el tratamiento de pacientes hipertensos diabéticos, jóvenes, con actividad física o en aquellos que de forma concomitante padecen un fallo cardíaco congestivo, en régimen de mono o politerapia. En este último caso es bastante común asociarlos a diuréticos tiazídicos, asociación que consigue un sinergismo en la acción antihipertensiva.

El desarrollo a partir del captopril de este grupo farmacológico ha sido orientado a la consecución de principios activos con un perfil farmacocinético cada vez más favorable. Así se han conseguido moléculas de eliminación preferentemente hepática, en las que no hay que ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Además, los IECA más modernos son de administración diaria única, lo que tiene gran importancia en el paciente geriátrico, sometido generalmente a regímenes politerápicos.

El hecho de que sean fármacos bien tolerados, de administración oral y con una eficacia clínica fuera de toda duda, ha permitido la expansión del mercado de este tipo de antihipertensivos. Ello ha movido a la industria a la continua comercialización de nuevos derivados, como el trandolapril, recientemente introducido en España y no recogido en esta revisión. En cualquier caso las mejoras sobre el papel que afectan a la farmacocinética, posología, perfil tóxico, etc., no han venido acompañadas de avances significativos de la eficacia clínica. Como consecuencia de esto, los fármacos del grupo más moderno, llamados «de segunda generación», no han logrado desplazar al captopril, primero de la serie y ampliamente utilizado en la actualidad.

Para concluir, reseñar que es recomendable tener en la guía farmacoterapéutica del hospital al menos dos fármacos de este grupo, con perfiles farmacocinéticos diferenciados, para poder obviar la variabilidad que

presentan la población hospitalaria. Debido a su similitud terapéutica, uno de los factores decisivos en su elección ha de ser el precio.

BIBLIOGRAFIA

1. Suárez C y Ruilope L M: *Diagnóstico de la hipertensión arterial esencial*. En: Alcázar de la Ossa J M. «Toma de decisiones en hipertensión». Idepsa. Madrid, 1993; 13-6.
2. Flórez J: *Fármacos antihipertensores*. En: Flórez J, Armijo J A y Mediavilla A. «Farmacología humana» (2.ª edición). Ediciones Científicas y Técnicas, S. A. Barcelona, 1992; 585-604.
3. Tusch D, Boss N, Wangerin G, Bertschinger B, Parzhuber S, Striebeck C y Tiroch H: *Diccionario Médico Roche*. Ediciones Doyma, S. A. Barcelona, 1993; 936-7.
4. Ganong W F: *Fisiología médica* (10.ª edición). Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. México D. F., 1986; 538-40.
5. Gerber J G y Nies A S: *Agentes antihipertensivos y farmacoterapia de la hipertensión*. En: Goodman Gilman A, Rall T W, Nies A S y Taylor P. «Las bases farmacológicas de la terapéutica» (8.ª edición). Editorial Médica Panamericana, S. A. de C. V. México D. F., 1991; 766-93.
6. Garrison J C y Peach M J: *Renina y angiotensina*. En: Goodman Gilman A, Rall T W, Nies A S y Taylor P. «Las bases farmacológicas de la terapéutica» (8.ª edición). Editorial Médica Panamericana, S. A. de C. V. México D. F., 1991; 733-46.
7. Ganong W F: *Fisiología médica* (10.ª edición). Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. México D. F., 1986; 389-95.
8. Naim H S: *Angiotensin-converting enzyme of the human small intestine*. Biochem J 1992; 286: 451-7.
9. Drugdex® Editorial Staff.: *Saralasin* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
10. Ohlstein E H, Gellai M, Brooks D P, Vickery L, Jugus J, Sulpizio A et al.: *The antihypertensive effect of the angiotensin II receptor antagonist DuP 753 may not be due solely to angiotensin II receptor antagonism*. J. Pharmacol Exp Ther 1992; 262: 595-601.
11. Timmermans P, Wong P C, Chiu A T, Herblin W F, Benfield P, Carini D J et al.: *Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists*. Pharmacol Rev 1993; 45: 205-51.
12. Anderson R G G, Karlberg B E, Lindgren B R, Persson K y Rosenqvist U: *Enalaprilat, but not cilazaprilat, increases inflammatory skin reactions in guinea-pigs*. Drugs 1991; 41 (suppl. 1): 49-53.
13. Drugdex® Editorial Staff.: *Captopril* (drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
14. Anónimo: *Nuevos principios activos autorizados en España en el segundo semestre de 1992*. Inf Ter Sist Nac Salud 1993; 17: 125-41.
15. Burnier M y Biollaz J: *Pharmacokinetic optimisation*

- of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor therapy. Clin Pharmacokinet 1992; 22: 375-84.
16. Todd P A y Goa K L: *Enalapril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension*. Drugs 1992; 43: 346-81.
 17. Ondetti M A: *Structural relationship of angiotensin converting enzyme inhibitors to pharmacologic activity*. Circulation 1988; 77 (suppl. 1): I74-I78.
 18. Todd P A y Heel R C: *Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure*. Drugs 1986; 31 (3): 198-248.
 19. Szucs T: *Cilazapril. A review*. Drugs 1991; 41 (suppl. 1): 18-24.
 20. Drugdex® Editorial Staff.: *Enalapril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 21. Lewis E J, Hunsicker L G, Bain R P y Rohde B S: *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. N Eng J Med 1993; 329 (20): 1456-62.
 22. Pfeffer M A, Braunwald E, Moyé L A, Basta L, Brown E J et al.: *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Eng J Med 1992; 327: 669-77.
 23. Anónimo: *Lisinopril*. Panorama Actual del Medicamento 1991; 15: 480-8.
 24. Monografía del producto. Fositen® fosinopril. Bristol-Myers Squibb. Madrid, 1994.
 25. Kaplan R H, Cohen D M y Essenburg A D: *CI-906 and CI-907: New orally active nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Fed Proc 1984; 43: 1326-9.
 26. Honorato J: *Diferencias farmacológicas de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina*. Hipertensión 1991; 8 (suppl. 2): 1-4.
 27. Balfour J A y Goa K L: *Benazepril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and congestive heart failure*. Drugs 1991; 42: 511-39.
 28. Drugdex® Editorial Staff.: *Quinapril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 29. Drugdex® Editorial Staff.: *Fosinopril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 30. Drugdex® Editorial Staff.: *Cilazapril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 31. Drugdex® Editorial Staff.: *Perindopril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 32. Drugdex® Editorial Staff.: *Benazepril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 33. Drugdex® Editorial Staff.: *Ramipril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 34. Hui K K, Duchin K L, Kripalani K J, Chan D, Kramer P K et al.: *Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function*. Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 457-67.
 35. Hoyer J H, Schulte K L y Lenz T: *Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure*. Clin Pharmacokinet 1993; 24: 230-54.
 36. Drugdex® Editorial Staff.: *Zofenopril* (Drug Evaluation Monograph). En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 37. Atkinson H C, Begg E J y Darlow B A: *Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations*. Clin Pharmacokinet 1988; 14: 217-40.
 38. Williams G H: *Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension*. N Engl J Med 1988; 319: 1517-25.
 39. Drugdex® Editorial Staff.: *ACE Inhibitors*. En: Gelman C R y Rumack B H (eds.). Drugdex® Information System. Micromedex, Inc., Denver, Colorado (edición caduc. 31 de agosto de 1993).
 40. Monografía del producto: *Acovil®* Ramipril. Hoescht Ibérica, S. A. Barcelona, octubre 1992.
 41. Monografía del producto. *Carasel®* Ramipril. Tecnobío. Grupo Almirall. Laboratorios, S. A. Barcelona, 1992.
 42. Knott Ch: *The treatment of hypertension in pregnancy*. Clin Pharmacokinet 1991; 21: 233-41.