

Fosinopril: un nuevo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

Michael A. Weber

El fosinopril es la primera droga perteneciente a una nueva clase de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los ácidos fosfínicos, y está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada, administrado en dosis única diaria. Es un agente efectivo y adecuadamente tolerado. Además, en vista de que puede ser eliminado tanto por el hígado como por el riñón, existe un menor riesgo de acumulación en pacientes con mala función renal comparada con otros inhibidores ECA de acción prolongada.

Eficacia terapéutica

El fosinopril es la prodroga del fosinoprilato, un metabolito activo que inhibe por competición a la ECA. Después de su administración oral, el fosinopril disminuye de manera efectiva las presiones arteriales sistólica y diastólica durante 24 horas. Se han realizado ensayos clínicos a corto plazo (8 a 12 semanas) los cuales han mostrado que administrado una vez al día, es más efectivo que el placebo y comparable con el propranolol administrado dos veces al día, para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial leve a moderada o moderada a severa que no responda a monoterapia con diuréticos (Miller 1991; Ward 1991). En un ensayo clínico de 12 semanas de duración se administraron fosinopril y enalapril, ambos una vez al día, y se observó que producían efectos antihipertensivos similares en pacientes con hipertensión arterial esencial leve a moderada (Goldstein 1991). En pacientes ancianos con hipertensión leve a moderada, el fosinopril administrado una vez al día disminuyó las cifras

tensionales de una manera tan efectiva como la nifedipina de liberación sostenida administrada dos veces en el día y, al parecer, produjo menos efectos colaterales (Clementy 1991).

Seguridad clínica. El fosinopril es una droga adecuadamente tolerada, con excelente perfil de seguridad y efectos adversos similares a los del placebo (Ward 1991), propranolol (Miller 1991), enalapril (Goldstein 1991) y nifedipina (Clementy 1991). Los efectos adversos informados más frecuentemente así como otros inhibidores ECA, incluyen cefalea, tos, mareo, fatiga problemas gastrointestinales. La incidencia de otros efectos colaterales como el rash y trastornos del gusto es baja. Las cifras tensionales altas y la edad avanzada llevan a un deterioro de la función renal en muchos pacientes con hipertensión arterial. La eliminación por dos vías del fosinopril disminuye el riesgo de acumulación de la droga y por lo tanto los efectos adversos relacionados con dicha acumulación. Durante ensayos clínicos controlados con utilización de placebo, la incidencia de efectos adversos en pacientes con enfermedad renal fue la misma que en quienes no la padecían.

Los síntomas de hipotensión o respuestas hipotensoras importantes se encuentran raramente asociados a las primeras dosis de fosinopril, aun en pacientes que se encuentran recibiendo diuréticos. Además la suspensión brusca del fosinopril (por un efecto colateral o una anomalía clínica o de laboratorio) no se asoció a eventos adversos.

La doble vía de eliminación es característica única del fosinopril, siendo igualmente efectiva la hepática y la renal en pacientes con función renal normal (Singhvi y cols. 1988). Sin embargo, en pacientes con función renal deteriorada, una com-

Dr. Michael A. Weber: Universidad de California, Irvine, EUA.

pensación parcial llevará a un incremento en la eliminación hepática, disminuyendo de esta manera el riesgo de acumulación. Efectivamente, a medida que la función renal se deteriora, la proporción de fosinoprilato eliminada por la orina disminuye, mientras que la proporción excretada en las heces aumenta; por lo tanto el aclaramiento corporal total de este fármaco es constante. Mientras que el área debajo de la curva aumenta varias veces para la mayoría de los inhibidores ECA al compararla con controles normales, el área debajo de la curva para el fosinoprilato aumenta 1.3 a 1.6 veces en pacientes con grados variables de enfermedad renal. Estos resultados indican que, al contrario de otros inhibidores ECA eliminados fundamentalmente por el riñón, no existe riesgo importante de acumulación del fosinopril, y no se requiere ajuste de la dosis inicial (se puede comenzar con 5 a 10 mg al día) en pacientes con función renal deteriorada. La doble vía de eliminación del fosinopril hace de esta droga un compuesto novedoso. En pacientes ancianos en los cuales la función renal se encuentra frecuentemente comprometida, la eliminación de la mayoría de los inhibidores ECA de acción prolongadas se encuentra disminuida y puede llevar a una acumulación de la droga; esta acumulación no constituye un problema con el fosinopril.

RESUMEN

Fosinopril, el primero de una nueva clase de inhibidores ECA, los ácidos fosfínicos, está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve a moderada y se administra en una

sola dosis. Cuando es administrado como droga única o en combinación con otros agentes antihipertensivos, es efectivo durante 24 horas. El fosinopril es bien tolerado. Como ocurre con otros inhibidores ECA, cefalea, tos y mareo son los efectos colaterales más frecuentemente informados por los pacientes. Sin embargo, el perfil global de efectos adversos es comparable con el del placebo. Además, este compuesto parece tener un bajo potencial de interacción con otras drogas. Una característica única es la doble vía de eliminación, lo que quiere decir que en pacientes con función renal normal la eliminación se encuentra balanceada entre el riñón y el hígado. Además en pacientes con deterioro de la función renal, un incremento de la eliminación por vía hepática reduce el riesgo de toxicidad debido a la acumulación de la droga. Gracias a esta compensación no se hace necesario el reajuste de la dosis inicial ya que ésta será la misma para todos los pacientes. Por lo tanto el fosinopril provee los beneficios de la terapia con inhibidores ECA a un amplio grupo de pacientes y su uso no se encuentra restringido por la edad o la raza, o por el estado funcional del riñón.

BIBLIOGRAFIA

1. **Clementy J.** Drug investigation 1991: **3** (Suppl. 4).
 2. **Goldstein Rj.** Drug investigation 1991: **3** (Suppl. 4), 38-44.
 3. **Mallion JM.** Abstract, presented at the Second International Symposium on ECE Inhibition, London, UK, 1991.
 4. **Mille WE.** Drug Investigation 1991: **3** (Suppl. 4): 32-37.
 5. **Singhvi SM, et al.** British Journal of Clinical *Pharmacology* 1988;**25**:9-15.
 6. **Ward TD.** Drug Investigation 1991: **3** (Suppl. 4): 3-11.
 7. **Ward TD.** Drug Investigation 1991: **3** (Suppl. 4): 25-31.
-