

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión

BLANCA VALENCIANO E IBALLA REYES

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Islas Canarias, España.
bvalfue@gobiernodecanarias.org; iballareyes@yahoo.com



Roger Ballabrera

Puntos clave

El mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) es bloquear la enzima que convierte la angiotensina I en la potente hormona vasoconstrictora angiotensina II.

La estructura de los diferentes grupos de IECA determina su potencia, afinidad, metabolismo y profármaco, pero todos tienen un efecto clínico semejante.

El enalapril es un profármaco que, una vez absorbido en el tracto gastrointestinal, experimenta una biotransformación hepática hacia el compuesto activo enalaprilato, y se elimina fundamentalmente a través de la orina.

La farmacocinética del enalapril y del enalaprilato en la edad pediátrica es similar a la observada en adultos.

El enalapril es un agente hipotensor eficaz y bien tolerado en niños de 6 a 16 años, el cual reduce la presión arterial de forma dependiente de la dosis.

Wells T, Rippley R, Hogg R, Sakarkan A, Blowery D, Walson P, et al. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension. J Clin Pharmacol. 2001;41:1064-74.

Tipo de artículo. Ensayo clínico, abierto, multicéntrico.

Objetivo. Determinar la farmacocinética del enalapril en la dosis inicial y una vez alcanzado el estado estacionario.

Pacientes y método. Niños hipertensos de 1 mes a 16 años, con filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m², estratificados en 4 grupos: I (1-24 meses), II (25 meses-6 años), III (6-12 años) y IV (12-16 años). Recibieron durante 7 días una única dosis diaria de enalapril. Los niños de los grupos I y II recibieron 0,15 mg/kg en forma de suspensión oral, y los de los grupos III y IV, en tabletas de 2,5 mg si el peso fue < 28 kg, y de 5 mg si el peso era > 28 kg. Los días 1 y 7 se tomaron muestras de sangre en todos los grupos y de orina de 24 h sólo en los niños continentales. Se determinó la concentración de enalapril y enalaprilato y se analizaron los parámetros farmacocinéticos siguientes: C_{máx}, T_{máx}, área bajo la curva (ABC), acumulación del enalaprilato, media de recuperación urinaria de enalaprilato, conversión de enalapril a enalaprilato y la vida media por acumulación.

Resultados. En el estudio, se incluyó a 40 niños de 2 meses a 15 años que recibieron una dosis diaria de 0,07-0,14 mg/kg de enalapril. La C_{máx} del enalapril se observó una hora después de su administración y la del enalaprilato, entre las 4 y las 6 h. No se observaron diferencias entre los grupos en el ABC ajustada a la superficie corporal, la acumulación del enalaprilato fue de 1,13-1,45. El rango de la media de recuperación urinaria del enalaprilato fue desde el 58,3% en el grupo III al 71,4% en el grupo IV; el rango de la media del porcentaje de conversión del enalapril en enalaprilato fue desde el 64,7% en los niños del grupo I hasta el 74,6% en los niños del grupo III, y el rango de la media de la vida media por acumulación fue desde 14,6 h en los niños del grupo IV a 16,3 h en los niños del grupo III.

Conclusión. La farmacocinética del enalapril y enalaprilato en niños hipertensos de 2 meses a 15 años de edad con función renal normal parece ser similar a la observada en adultos.

Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, et al, for the Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. J Clin Pharmacol. 2002;42:870-80.

Tipo de artículo. Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Objetivo. Valorar la eficacia del enalapril para reducir la presión arterial (PA) y si la reducción de la PA es dependiente de la dosis, así como determinar su tolerancia.

Pacientes y método. Niños hipertensos de 6 a 16 años con filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m². Inicialmente, fase I (FI), se asignaron de forma aleatoria en 3 grupos, y en cada grupo se estratificaron en función del peso (< 50/≥ 50), para recibir una dosis diaria de enalapril baja (0,625/1,25 mg), media (2,5-5 mg) o alta (10/20 seguido de 20/40 mg) durante 2 semanas; a continuación, fase II (FII), los pacientes fueron nuevamente asignados de forma aleatoria en su grupo para continuar con su tratamiento o recibir placebo. La variable medida fue la PA diastólica en posición sentado (PADS). Se analizó la media del cambio del valor de PADS entre el primero y el último día de cada fase, por grupos en la FI y por grupos, y entre los que recibieron enalapril y placebo en la FII.

Resultados. En la FI, entraron 110 niños que recibieron una dosis media diaria de 0,02, 0,08 y 0,58 mg/kg, en los grupos de dosis baja, media y alta respectivamente. La relación dosis-respuesta para el enalapril fue lineal, con vertiente negativa en cada rango de dosis, lo que indica que a más dosis, más reducción de la PA. En la FII entraron 102 niños, y la PADS se incrementó en los que recibieron placebo en los 3 grupos, pero no fue significativa en el grupo de dosis baja, lo que confirma la eficacia hipotensora del enalapril para los grupos de dosis media y alta.

Conclusión. El enalapril es un fármaco hipotensor eficaz y bien tolerado en niños de 6-16 años. La reducción de la PA es dependiente de la dosis. Una dosis diaria inicial de 2,5 mg en niños con peso < 50 kg y de 5 mg si es ≥ 50 kg descende la PA de forma eficaz durante los primeros 15 días de tratamiento.

Discusión

En pediatría, la hipertensión arterial (HTA) se define como la presencia de valores de presión arterial superiores al percentil 97 en relación con el sexo, la edad y la talla del paciente¹. Se estima que su prevalencia global es del 1-2%, aunque la frecuencia de cada una de sus causas varía en función de los grupos de edad. Al contrario que en el adulto, la etiología es frecuentemente secundaria. La HTA esencial es la causa más frecuente sólo en el adolescente, frecuencia que actualmente está en aumento asociada al incremento de obesidad. La importancia de su detección, diagnóstico y tratamiento se debe no sólo a evitar la morbilidad asociada a la HTA, sino también a que diversas observaciones avalan que la HTA del adulto, principal causa de riesgo cardiovascular, tiene su inicio en la infancia.

El tratamiento de la HTA en pediatría incluye medidas no farmacológicas y medidas farmacológicas. Cuando está indicado un tratamiento farmacológico, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son uno de los fármacos de primera línea utilizados con más frecuencia.

Los IECA son un grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción es bloquear competitivamente la enzima de conversión (ECA), que convierte la angiotensina I en la angiotensina II, reduce sus valores plasmáticos y bloquea la potente vasoconstricción inducida por esta hormona. Estos fármacos se clasifican, según el ligando que se une a la molécula ECACinc, en las categorías sulfhidrilo, carboxilo y fosfinilo. La estructura exclusiva de cada uno de ellos determina su poten-

cia, afinidad de unión a los receptores titulares, su metabolismo y su profármaco, pero todos con un efecto clínico semejante. Los IECA están contraindicados en los pacientes con enfermedad vascularrenal o con hipersensibilidad a ellos. También están contraindicados en el embarazo, ya que su ingesta durante el primer trimestre se ha asociado a malformaciones y, durante el segundo y tercer trimestres, puede provocar lesiones o muerte fetal, por ello su indicación en mujeres adolescentes debe valorarse de forma cuidadosa. En general, se toleran bien y tienen pocos efectos secundarios, entre los que se han descrito: tos seca e irritativa, angioedema, reacciones cutáneas, leucopenia, anemia, hiperpotasemia e hipertensión².

A pesar de su utilización frecuente en la práctica clínica, hay pocos ensayos clínicos dirigidos a evaluar su farmacocinética, eficacia y tolerancia en la edad pediátrica. En los últimos años, y gracias a nuevas iniciativas legislativas, el número de ensayos clínicos en pediatría se ha ido incrementando³. En el campo de los fármacos hipotensores, casi la totalidad de los IECA, a excepción del captopril, se han estudiado recientemente en la edad pediátrica, y en la actualidad se dispone de estudios acerca del enalapril, fosinopril y lisinopril^{4,5}.

Otro aspecto importante que dificulta el uso de IECA en pediatría es la ausencia de preparaciones comerciales líquidas, si bien se han estudiado fórmulas de solución extemporánea para el enalapril y el lisinopril.

Los 2 estudios, del mismo autor, que comentamos en este artículo están dirigidos a evaluar la farmacocinética, la eficacia y la tolerancia del enalapril.

El enalapril es un profármaco que, una vez absorbido en el tracto gastrointestinal, experimenta una biotransformación hepática hacia el compuesto activo, el IECA del grupo carboxilo enalaprilato, y se elimina fundamentalmente a través de la orina².

La farmacocinética del enalapril se había descrito previamente en 2 estudios realizados en un reducido grupo de lactantes y niños menores de 6 años, con insuficiencia cardíaca, pero el estudio aquí comentado, aunque realizado también en un número reducido de pacientes, es el primero que describe la farmacocinética del enalapril en niños hipertensos en todos los grupos de edad. Los resultados analizados y expresados de forma adecuada coinciden con los publicados previamente en niños y en adultos⁶⁻⁹, los cuales pueden extrapolarse a nuestra población pediátrica y, por tanto, ser de gran utilidad en la práctica clínica para el tratamiento con enalapril de niños hipertensos en nuestro medio.

Determinar la eficacia y la tolerancia del enalapril es el objetivo del segundo estudio aquí comentado. Este ensayo clínico constituye el único de estas características realizado en una amplia población pediátrica. Si bien el período analizado es corto, no se describe la metodología para la aleatorización de los pacientes y no se describe cómo, cuándo y cuáles han sido los parámetros clinicobioquímicos analizados para valorar su tolerancia. Los resultados de los cambios

en los valores de la presión arterial en los distintos grupos y fases del estudio son adecuadamente analizados y expresados, y se establece claramente la eficacia del enalapril para reducir la presión arterial de forma dependiente de la dosis, en un rango de dosis (0,08-0,6 mg/kg/día) y con buena tolerancia.

Este ensayo clínico también analiza los resultados en función de otras variables secundarias, como la edad, el sexo, la raza y el estadio Tanner. Aunque no encuentran diferencias significativas en los resultados en los diferentes subgrupos, la heterogeneidad y el pequeño número de pacientes en cada uno hace que estos datos deban tomarse con precaución.

Además, en ambos estudios, se utilizó una fórmula de solución extemporánea de enalapril para su administración en niños menores de 2 años y para las dosis bajas. Esta fórmula fue eficaz, bien tolerada y con una absorción similar a la de las tabletas.

Conclusión

El enalapril, profármaco del compuesto activo enalaprilato, tiene unos parámetros farmacocinéticos en la edad pediátrica similares a los observados en adultos, produce una reducción de la presión arterial dependiente de la dosis y una única dosis diaria de 0,08-0,58 mg/kg, o de 2,5 mg si el peso es < 50 kg, y de 5 mg si ≥ 50 kg, es eficaz para reducir la presión arterial durante las primeras 2 semanas de tratamiento con buena tolerancia. No se han evaluado dosis superiores a 40 mg/día (0,58 mg/kg) y no son recomendables.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(Suppl 4th report):555-76.
- Weir MR, Hanes DS, Klassen DK. Antihipertensivos. En: Brenner BM, editor. *Brenner y Rector El Riñón*. 7.ª ed. España: Saunders; 2005. p. 2381-9.
- Danés I, Fuentes I, Arnau JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, et al. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:212-4.
- Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr*. 2006;149:746-54.
- Robinson RE, Nahata MC, Batisky DL, Mahan JD. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Pediatr Drugs*. 2005;7:27-40.
- Lloyd TR, Mahoney LT, Konoedl D, Marwin WJ Jr, Robillard JE, Lauer RM. Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: a dose-finding study. *J Pediatr*. 1989;114(4 Pt 1):650-4.
- Nakamura H, Ishii M, Sugimura T, Chiba K, Kato H, Ishizaki T. The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible developmental changes in pediatric patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 56:160-8.
- Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ, Till AE, Hand E, Vasil TC, et al. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): disposition in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14:357-62.
- Hockings N, Ajayi AA, Reid JL. Age and the pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril and enalaprilat. *Br J Clin Pharmacol*. 1986; 21:341-8.