

## PUBLICIDAD

# EFECTO ANTIHIPERTENSIVO POTENTE Y PROLONGADO CON EL NUEVO IECA RAMIPRIL

Ana González, Madrid.

Actuando sobre los sistemas renina-angiotensina y caliceína-cinina, este nuevo fármaco inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina consigue un efecto antihipertensivo potente y prolongado con muy buena tolerancia. La fácil administración en monodosis, la nula interacción con digoxina y anticoagulantes, y la buena absorción oral incluso en presencia de alimentos, son algunas de las ventajas de este preparado.

En un principio la acción hipotensora de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) se atribuyó fundamentalmente a la inhibición de la formación de angiotensina II, pero ya en aquellos momentos se constataron una serie de hechos que obligaban a plantearse otros posibles mecanismos, fundamentalmente la acción hipotensora de estos fármacos incluso en las formas de hipertensión con niveles bajos de renina plasmática. Hoy existen datos más concluyentes sobre la hipótesis del mecanismo de acción de estos fármacos, que implican a sistemas presores (sistema renina-angiotensina) y vasodepresores (sistema caliceína-cinina).

El sistema renina-angiotensina se ha considerado clásicamente como un sistema endocrino. La renina es una proteína con actividad enzimática peptidasa, secretada por las células del aparato yuxtglomerular de la pared de la arteriola aferente, que separa del angiotensinógeno la angiotensina I. Esta última se transforma en la forma más activa, la angiotensina II, mediante la acción de la enzima convertidora de la angiotensina, presente en la sangre y en muchos tejidos, especialmente en el pulmón. La angiotensina II circulante ejerce su acción en los receptores específicos situados en los tejidos periféricos como la fibra muscular lisa de los vasos, la capa glomerulosa de la glándula suprarrenal, el glomérulo renal, el cerebro y el útero. Así, produce un aumento directo del tono de las arterias del organismo que conlleva un aumento de la presión arterial; regula la secreción de aldosterona al actuar sobre la glándula suprarrenal; contribuye a la autorregulación renal al inducir la vasoconstricción de las células mioepiteliales de las arteriolas glomerulares y actuar sobre las células mesangiales y tubulares e interviene a nivel cerebral en desencadenar una reacción periférica presora a través del sistema alfa-adrenérgico, la liberación de vasopresina, incluso la secreción del factor natriurético.

El sistema caliceína-cinina representa uno de los sistemas peptídicos de mayor potencia. Las caliceínas son proteinasas que actuando sobre un precursor proteico, los cininógenos, liberan unos péptidos vasoactivos: las cininas. Existen dos tipos de caliceína, la plasmática y la glandular. La caliceína plasmática o factor de Fletcher, produce bradicinina preferentemente a partir del cininógeno de

alto peso molecular (HMWK), también conocido como factor de Fitzgerald. La caliceína glandular se halla en una diversidad de órganos y puede intervenir en una gran variedad de procesos biológicos independientemente del propio sistema de las cininas, que se escapan del tema que nos ocupa. La bradicinina es un nonapéptido básico que produce vasodilatación periférica con importante efecto hipotensor, relajante de la fibra muscular en el útero y tracto digestivo, aumento del flujo renal con aumento de la diuresis y natriuresis. Algunas acciones parecen estar mediadas, al menos en parte, por prostaglandinas (cuya síntesis es estimulada por la bradicinina) y ser independientes de la actividad alfa y beta adrenérgica. La bradicinina es rápidamente destruida por una serie de enzimas, las cininasas, de las cuales la cininasa II se ha identificado recientemente como la enzima de conversión de la angiotensina I-II.

### Relación anatómica

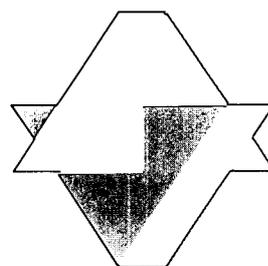
Es interesante destacar que diversos estudios han puesto de manifiesto un estrecho contacto anatómico entre los segmentos tubulares productores de caliceína y la arteriola aferente del aparato yuxtglomerular. Esta estrecha relación anatómica entre las células productoras de caliceína y las productoras de renina sugiere también una interrelación funcional, como sería la acción paracrina del sistema cinina, en la regulación del flujo renal, del filtrado glomerular y de la secreción de renina.

Para evaluar la contribución del sistema caliceínacina y del sistema renina-angiotensina I-II en la acción hipotensora de un IECA se dispone actualmente de fármacos antagonistas de bradicinina como el HOE 140, o de aquellos que bloquean los receptores de la angiotensina II. Diversos estudios comunicados por Unger, Martorana y Cachofeiro sugieren la contribución del sistema de las cininas en el efecto antihipertensivo y cardioprotector de los inhibidores del ECA.

Ramipril se engloba dentro del grupo de fármacos inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina.

# ACOVIL<sup>®</sup> 2,5mg

Principio activo: Ramipril



**Inhibidor de la Enzima Convertora:**

**Cardioprotector**

**Nefroprotector**

**Vasoprotector**



**Algo más que el control  
de la tensión arterial.**

Inhibidor de la ECA

Investigación

Hoechst



## FICHA TÉCNICA

**COMPOSICION:** Cada comprimido de ACOVIL contiene 2,5 ó 5 mg de ramipril.

**PROPIEDADES:** ACOVIL (ramipril) es un inhibidor potente y de acción prolongada del enzima convertidor de la angiotensina (ECA). Tras la administración de ACOVIL, el efecto antihipertensor se inicia trascurridas 2-3 horas, alcanzándose el efecto máximo a las 3-6 horas, y se mantiene unas 24 horas cuando se administra a las dosis recomendadas.

**INDICACIONES:** Hipertensión arterial.

**POSOLOGIA:** La dosis inicial recomendada en pacientes sin tratamiento diurético y sin fallo cardíaco congestivo es de 2,5 mg, una vez al día. Dependiendo de la respuesta del paciente, la dosis se irá incrementando a intervalos de 2-3 semanas. La dosis generalmente eficaz oscila entre 2,5 y 5 mg de ramipril una vez al día. Si la respuesta del paciente no es todavía satisfactoria se podrá incrementar hasta una dosis única máxima de 10 mg o asociar un diurético a la dosis única diaria de 5 mg. En pacientes tratados con un diurético, puede ocasionalmente producirse una caída exagerada de la tensión arterial tras la administración inicial de ACOVIL; en consecuencia, si es posible, se interrumpirá el tratamiento diurético dos o tres días antes de iniciar la administración de ACOVIL. En caso de que no puedan suprimirse los diuréticos, la dosis inicial de ramipril deberá ser de 1,25 mg una vez al día, ajustando la dosis con posterioridad de forma individual.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a ramipril. Antecedentes de edema angioneurótico. No se recomienda su uso en niños.

**PRECAUCIONES:** No administrar a pacientes con estenosis aórtica ni obstrucción del flujo de salida cardíaco. Administrar con precaución en los casos siguientes: Antecedentes de edema angioneurótico. Insuficiencia renal. Insuficiencia cardíaca congestiva. Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único. Hemodiálisis. Insuficiencia hepática. Hipotensión sintomática. Cirugía, anestesia. **Embarazo y lactancia:** Debe excluirse el embarazo al inicio del tratamiento con ACOVIL y evitarse durante el mismo; la administración de inhibidores del ECA a partir de la mitad del embarazo se ha asociado a oligohidramnios e hipotensión neonatal con anuria o fallo renal.

**INTERACCIONES:** Los diuréticos y otros agentes antihipertensores pueden potenciar la respuesta antihipertensora de ACOVIL. Pueden presentarse interacciones con: Diuréticos ahorradores de potasio. Suplementos de potasio. Antiinflamatorios no esteroideos. Inmunosupresores, citostáticos, corticoides sistémicos, alopurinol. Sales de litio.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Los más frecuentes son: náuseas, vértigo y cefaleas. Los efectos secundarios relacionados con ACOVIL son escasos, generalmente leves y transitorios y no suelen requerir la interrupción del tratamiento. **Cardiovasculares:** Hipotensión (vértigo, debilidad, náuseas, cefaleas, palpitaciones, fatiga o zumbidos de oído). Lipotimia. **Renales:** En pacientes con insuficiencia renal o tratados previamente con diuréticos, puede empeorar la función renal. Aumento de niveles plasmáticos de urea y creatinina. **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. **Alérgicos:** Prurito, erupciones, disnea, fiebre. Edema angioneurótico. **Otros:** Tos seca, calambres musculares, dolor torácico, parestesias. **Hallazgos de laboratorio:** Descenso de los niveles plasmáticos de sodio, aumento de los niveles de potasio (no administrar diuréticos ahorradores de potasio ni suplementos de potasio). Aumento de bilirrubina y/o enzimas hepáticas, leucopenia, descenso de la hemoglobina y del número de plaquetas.

**SOBREDOSIFICACION:** En caso de sobredosificación cabe esperar una caída tensional excesiva. Puede ser necesario el tratamiento con una infusión intravenosa de suero fisiológico y/o angiotensina II.

### PRESENTACIONES Y PVP IVA:

Envase de 28 comprimidos de 2,5 mg - 2.550 ptas.  
Presentados en blister con envase calendario.

Envase de 28 comprimidos de 5 mg - 3.211 ptas.  
Presentados en blister con envase calendario.

Existe información detallada disponible a petición.

Se trata de un profármaco que tras su absorción es rápidamente desesterificado y transformado en ramiprilato, biológicamente activo.

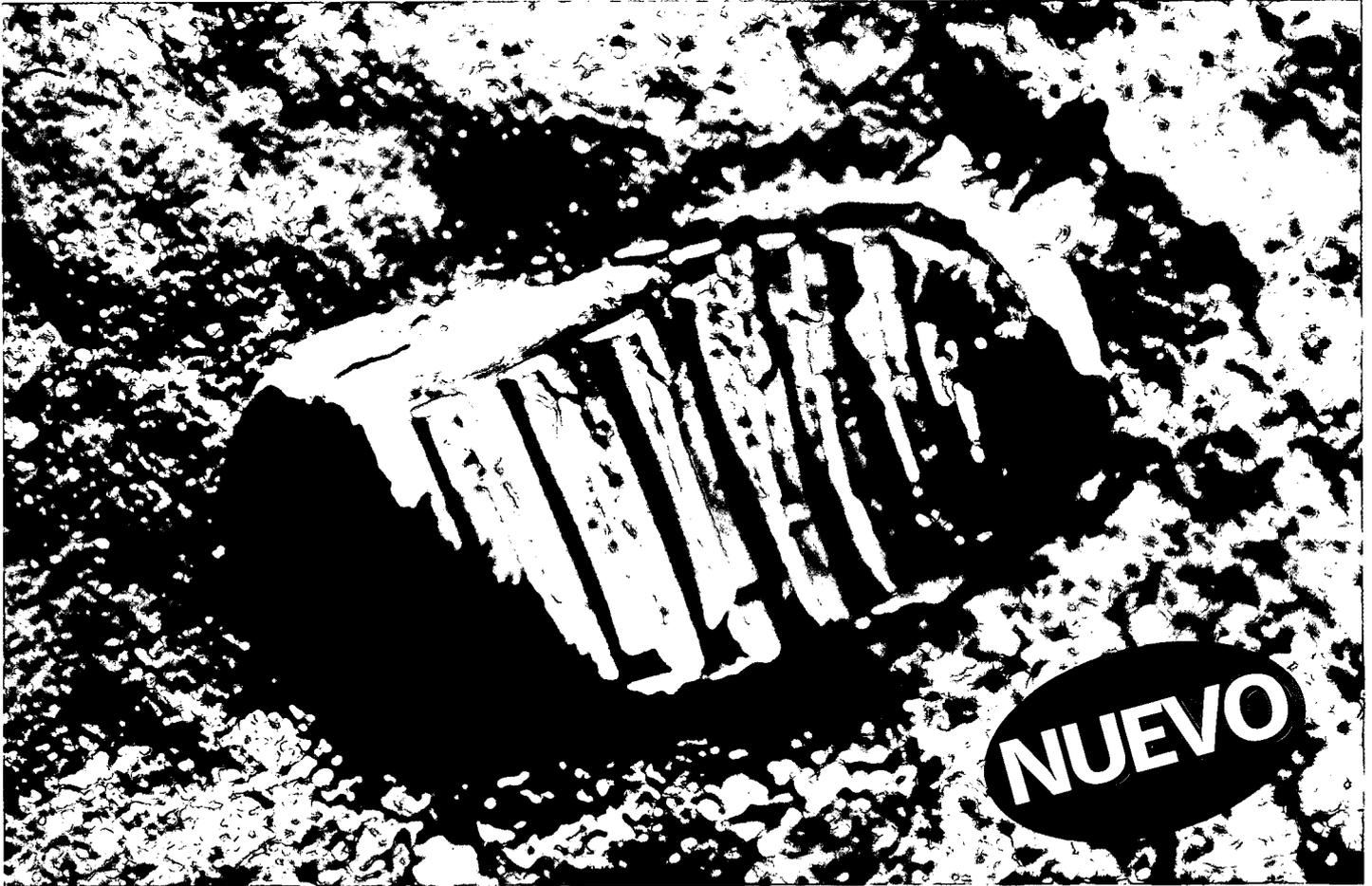
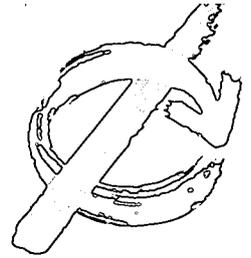
La enzima de conversión de la angiotensina es responsable de la hidrólisis de la angiotensina I a angiotensina II. Las características de la unión del ramiprilato con la enzima en su grupo activo han sido estudiadas mediante la enzima de conversión pulmonar purificada de conejo, midiendo *in vitro* las constantes de asociación y disociación. Estos valores indican que el ramiprilato presenta un elevado poder de inhibición de la ECA en relación a su gran afinidad por la misma, y una duración de acción prolongada en relación a la elevada estabilidad del complejo enzima-inhibidor. Asimismo, el ramiprilato muestra un índice de lipofilia 23 veces superior a la del enalaprilato, debido a la existencia de un grupo pentano en su molécula, lo que favorece desde el punto de vista biológico una mayor difusión del medicamento a través de las membranas celulares.

Una serie de estudios en animales e *in vitro* han mostrado directa e indirectamente la acción inhibitoria potente y prolongada sobre la actividad de la ECA en plasma y tejidos de la glándula suprarrenal, la aorta, el cerebro, el corazón, el riñón y el pulmón. Estos sugieren que el ramiprilato inhibe más específicamente la forma de la ECA unida a la membrana que la secretada por las células endoteliales. Los estudios comparativos realizados por Unger en ratas espontáneamente hipertensas mostraron cómo, al cabo de 4 semanas de tratamiento oral, el grado de inhibición de la ECA era mayor para el ramipril que para el enalapril y el perindopril. Esta inhibición de la enzima se prolonga más de una semana después de suspender el tratamiento cuando la ECA ya no se encuentra inhibida.

Numerosos estudios experimentales realizados en animales demuestran cómo el ramipril desciende la presión arterial inhibiendo la transformación de angiotensina I a angiotensina II en la circulación y posiblemente en los tejidos. También existen diversos estudios *in vitro* y de experimentación animal que demuestran la interacción del ramipril con el sistema calcireína-cinina-prostaglandinas, potenciando los efectos hipotensores de la bradicinina, probablemente por inhibición directa de sus degradación, y estimulando de forma significativa la síntesis vascular de prostaciclina en segmentos de aorta aislada.

# Carasel® 2,5 mg

Ramipril



## dejará huella en el tratamiento de la hipertensión.

**Composición:** Cada comprimido de Carasel® contiene 2,5 y 5 mg de Ramipril. **Propiedades:** Carasel® (Ramipril) es un inhibidor potente de acción prolongada del enzima convertidor de la angiotensina (ECA). Tras la administración de Carasel®, el efecto antihipertensor se inicia transcurridas 1-2 horas, alcanzándose el efecto máximo a las 3-6 horas y se mantiene unas 24 horas cuando se administra a las dosis recomendadas. **Indicaciones:** Hipertensión arterial. **Posología:** La dosis inicial recomendada en pacientes sin tratamiento diurético y sin fallo cardíaco congestivo es de 2,5 mg, una vez al día. Dependiendo de la respuesta del paciente, la dosis se irá incrementando a intervalos de 2-3 semanas. La dosis generalmente eficaz oscila entre 2,5 y 5 mg de Ramipril una vez al día. Si la respuesta del paciente no es todavía satisfactoria se podrá incrementar hasta una dosis única máxima de 10 mg o asociar un diurético a la dosis única diaria de 5 mg. En pacientes tratados con un diurético, puede ocasionalmente producirse una caída exagerada de la tensión arterial tras la administración inicial de Carasel®, en consecuencia, si es posible, se interrumpirá el tratamiento diurético dos o tres días antes de iniciar la administración de Carasel®. En caso de que no puedan suprimirse los diuréticos, la dosis inicial de Ramipril deberá ser de 1,25 mg una vez al día, ajustando la dosis con posterioridad de forma individual. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a Ramipril. Antecedentes de edema angioneurótico. No se recomienda su uso en niños. **Precauciones:** No administrar a pacientes con estenosis aórtica ni obstrucción del flujo de salida cardíaco. Administrar con precaución en los casos siguientes: Antecedentes de edema angioneurótico. Insuficiencia Renal.

Trasplante Renal. Insuficiencia cardíaca congestiva. Estenosis bilateral de la arteria renal, o estenosis unilateral en caso de riñón único. Insuficiencia renal que requiere hemodiálisis. Insuficiencia hepática. Enfermedades autoinmunes. Depleción de líquido y sales por vómitos o diarrea. Hipotensión sintomática. Cirugía, anestesia. Leucopenia. No administrar Carasel® durante el embarazo o lactancia. **Interacciones:** Los diuréticos y otros agentes antihipertensores pueden potenciar la respuesta antihipertensora de Carasel®. Pueden presentarse interacciones con: Anestésicos, diuréticos ahorradores de potasio. Suplementos de potasio. Antiinflamatorios no esteroideos. Inmunosupresores, citostáticos, corticoides sistémicos, alopurinol. Sales de litio. **Efectos Secundarios:** Los más frecuentes son: náuseas, vértigo y cefaleas. Los efectos secundarios relacionados con Carasel® son escasos, generalmente leves y transitorios y no suelen requerir la interrupción del tratamiento. **Cardiovasculares:** hipotensión (vértigo, debilidad, náuseas, cefaleas, palpitaciones, fatiga o zumbidos de oído). Lipotimia. Descenso marcado de la presión arterial en caso de depleción hidrosalina. **Renales:** En pacientes con insuficiencia renal o tratados previamente con diuréticos puede empeorar la función renal. Aumento de niveles plasmáticos de urea y creatinina. **Proteinuria.** **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. **Alérgicos:** prurito, erupciones, disnea, fiebre. Edema angioneurótico. **Otros:** Impotencia, tos seca, calambres musculares, dolor torácico, parestesias. Trastornos del gusto. **Hallazgos de laboratorio:** Descenso de los niveles plasmáticos de sodio, aumento de los niveles de potasio (no administrar diuréticos ahorradores de potasio ni

suplementos de potasio). Aumento de bilirrubina y/o enzimas hepáticas, leucopenia, descenso de la hemoglobina y del número de plaquetas. Puede afectar la capacidad para conducir vehículos automotores. **Conservación:** Caducidad: La caducidad es de 5 años. Carasel® no se debe administrar transcurrida la fecha de caducidad declarada en el envase. No se requieren condiciones especiales para su conservación. **Sobredosificación:** En caso de sobredosificación cabe esperar una caída tensional excesiva. Puede ser necesario el tratamiento con una infusión intravenosa de suero fisiológico y/o angiotensina II. **Presentaciones:** Envase de 28 comprimidos de 2,5 mg/2,588 ptas, presentados en blister con envase calendario. Envase de 28 comprimidos de 5 mg/3,259 ptas, presentados en blister con envase calendario. Existe información detallada disponible a petición. Con receta médica. **Consulte la ficha técnica completa del producto antes de prescribir.** Especialidad de Laboratorios Almirall, S.A.



### Tecnobío

Grupo Almirall

## Objetivo Protección

### Absorción oral

Desde el punto de vista farmacocinético, el ramipril se absorbe en un 60 por 100 por vía oral, y rápidamente es hidrolizado y desesterificado en el hígado para formar el ramiprilato, que es el metabolito activo. La concentración máxima de ramiprilato en suero se alcanza a las 3 horas. El volumen de distribución es de unos 90 l. aproximadamente tras su administración endovenosa. El ramiprilato se une a proteínas plasmáticas en un 56 por 100. Sólo el 1 por 100 de la dosis de ramipril administrada se excreta en orina sin metabolizar. La eliminación de los metabolitos se realiza fundamentalmente vía renal (60 por 100) y vía fecal (40 por 100).

Ramipril no ha mostrado interacción con la digoxina ni con los anticoagulantes. Asimismo, la ingesta alimenticia no afecta la absorción vía oral, ni la formación de ramiprilato.

La mayor parte de los estudios farmacodinámicos muestran una inhibición manifiesta de la ECA al cabo de 1-2 horas de la administración del fármaco, con un efecto máximo entre las 2 y 4 horas. El efecto se mantenía en

forma significativa durante 24 horas e incluso durante 48-72 horas en caso de dosis más elevadas. El descenso de la tensión arterial depende de la dosis, tanto en decúbito como en bipedestación, para la presión arterial sistólica y para la diastólica.

El uso de una única dosis diaria de ramipril está justificado por diversos estudios que demuestran la ausencia de diferencias significativas entre el efecto de una dosis y dos dosis diarias, para los valores de presión arterial medidos cada 2 horas desde las 12 horas hasta las 24 horas que seguían a la última toma de ramipril.

Ramipril es un fármaco con muy buena tolerancia. De los pacientes tratados con ramipril en los ensayos clínicos realizados a corto y largo plazo, sólo un 5 por 100 no completaron el tratamiento por efectos adversos, siendo los más frecuentes tos (1 por 100), cansancio (0,5 por 100) e impotencia (0,4 por 100). En general los efectos secundarios probablemente relacionados con el fármaco son ligeros y transitorios, no guardando relación con la dosis normal de mantenimiento, entre 2,5 y 10 mg/día.

Se presenta así el ramipril como un nuevo fármaco antihipertensivo eficaz, seguro, cómodo en su administración y con muy buena tolerancia.

## TRASPLANTE Y SOCIEDAD XII CURSOS DE VERANO/V CURSOS EUROPEO

DONOSTIA/SAN SEBASTIAN (Palacio de Miramar)  
Euskai Herriko Unibertsitatea/Universidad País Vasco  
16-20 agosto 1993 (9-14 horas)  
Directores: J. Aranzabal, J. Arrieta  
Información: Tel.: 944 41 71 00. Ext. 31-2. Coordinación trasplante  
Fax: 944 27 73 90

- TEMAS:** Donante y trasplante de órganos-tejidos:  
Aspectos técnicos y legislativos.  
Trasplante en el mundo:  
Francia, Escandinavia, Portugal, Estados Unidos y España  
Trasplante y Sociedad:  
Concienciación social, bioética, calidad de vida, coste económico.
- PROFESORADO:** Especialistas medico-quirúrgicos.  
Responsables médico de organizaciones:  
France-Transplant, Luso-Transplant, Scandinavia-Transplant, UNOS y ONT.  
Especialistas en Bioética.  
Profesionales de Judicatura, Psicología, Medios de comunicación, Iglesia Católica, Centros de Coordinación logística.
- DIRIGIDO A:** Médicos, ATS-DE, Coordinadores de trasplante, Psicólogos, Periodistas... (incluidos los que están en fase de formación).